



## (21413) BLENREP, GlaxoSmithKline AG

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

BLENREP wurde von Swissmedic per 20. Juni 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„BLENREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben, und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab mafodotin bei Patienten mit vorheriger BCMA-gerichteter CART-Zell-Therapie ist nicht untersucht.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

Belantamab Mafodotin ist ein an den zytotoxischen Wirkstoff Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F (mcMMAF) konjugierter humanisierter monoklonaler IgG1-kappa-Antikörper. Belantamab Mafodotin bindet an das BCMA auf der Zelloberfläche und wird zügig internalisiert. In der Tumorzelle wird der zytotoxische Wirkstoff freigesetzt und zerstört das Mikrotubuli-Netzwerk. Dies führt zum Zellzyklus-Arrest und zur Apoptose. Der Antikörper verbessert die Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen, die Krebszellen mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität und Phagozytose abtöten. Die durch Belantamab Mafodotin induzierte Apoptose wird von Markern des immunogenen Zelltods begleitet, was zu einer adaptiven Immunreaktion auf Tumorzellen beitragen könnte.

##### Standard of Care

Beim Multiplen Myelom (MM), handelt es sich um eine seltene unheilbare, hämatologische, maligne Erkrankung, die durch eine monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark, in extramedullären Organen oder in beiden gekennzeichnet ist (Berenson, 2021).

Das Indikationsgebiet Multiples Myelom (MM) ist äusserst komplex. Viele Patienten erhalten im Rahmen ihrer Erkrankung eine Vielzahl an Behandlungslinien und Behandlungsschemata mit jeweils unterschiedlichen Wirkstoffklassen, Kombinationen und zum Teil variablen Dosierungen. Die meisten Wirkstoffe sind den folgenden drei Haupt-Wirkstoffklassen zuzuordnen (Dimopoulos, 2021):

- Proteasom-Inhibitoren (z.B. Bortezomib)
- Immunmodulatoren (z.B. Pomalidomid oder Lenalidomid)
- Anti-CD38 Antikörpern (z.B. Daratumumab)

Darüber hinaus stellen weiterhin auch klassische Chemotherapeutika wie zum Beispiel Bendamustin oder Doxorubicin insbesondere in den späteren Behandlungslinien eine mögliche Therapieoption dar.

Des Weiteren können Stammzelltransplantationen für einige Patienten als Therapie in Betracht gezogen werden. Zwar sind grundsätzlich sowohl autologe als auch allogene Stammzelltransplantationen möglich, jedoch werden allogene Stammzelltransplantationen in der Regel aufgrund des vergleichsweise geringeren Risikos bevorzugt. Grundsätzlich bieten sich diese Therapien aber nur für einen recht begrenzten Anteil der Patienten an.

Insbesondere zur schnellen Linderung der Symptomatik kann beispielsweise bei starken Knochen-schmerzen aufgrund von ausgedehnten fokalen Läsionen auch eine zielgerichtete Strahlentherapie im Rahmen der MM Therapie unterstützend eingesetzt werden.

In den vergangenen Jahren haben ausserdem Immuntherapien stark an Bedeutung bei der Behandlung des MM gewonnen. Hierbei handelt es sich grundsätzlich um Substanzen, die das Immunsystem in die Lage versetzen sollen, maligne Zellen zu erkennen und diese effektiv zu bekämpfen. Als Beispiel seien der monoklonale Antikörper Elotuzumab oder die CAR-T Zelltherapien genannt. Bei den CAR-T Zelltherapien handelt es sich um spezielle Therapien, die meist patientenindividuell und vergleichsweise kosten- und zeitintensiv hergestellt werden müssen.

### Studienlage

Der Clinical Study Report einer offenen, zweiarmigen Phase-II-Multicenter-Studie liegt vor. Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Belantamab Mafodotin sind entsprechend der zugelassenen Dosierung von 2.5 mg/kg, lediglich die Ergebnisse dieser Kohorte relevant.

#### **Studie 1 - Studie 205678 - Clinical Study Report DREAMM-2 - Baron J. et al. (2019). A Phase II, open-label, randomized, two-arm study to investigate the efficacy and safety of two doses of the antibody drug conjugate GSK2857916 in participants with Multiple Myeloma who had 3 or more prior lines of treatment, are refractory to a proteasome-inhibitor and an immunomodulatory Agent and have failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2)**

In der offenen, zweiarmigen Phase-II-Multicenter-Studie wurde Belantamab Mafodotin als Monotherapie bei Patienten mit multiplem Myelom untersucht, das nach mindestens drei vorausgegangenen Therapielinien rezidiert war und weder auf eine Mono- noch auf eine Kombinationstherapie mit einem immunmodulierenden Wirkstoff, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper angesprochen hatte.

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich einer autologen Stammzelltransplantation unterzogen hatten oder für eine solche nicht in Frage kamen, mit messbarer Erkrankung gemäss den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG).

Die Patienten erhielten per Randomisierung alle 3 Wochen entweder 2.5 mg/kg (n=97) oder 3.4 mg/kg (n=99) Belantamab Mafodotin als intravenöse Infusion, bis zur Progression der Erkrankung oder zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität.

Der Medianwert (Bereich) für die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien betrug 7 (3 bis 21). Der Medianwert (Bereich) für die Dauer der Exposition betrug 9 (2 bis 75) Wochen. Der Medianwert (Bereich) für die Behandlungszyklen lag bei 3 (1 bis 17).

Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrage, die von einer unabhängigen Prüfungskommission (IRC) anhand der einheitlichen Ansprechkriterien der IMWG für das multiple Myelom beurteilt wurde.

<b>Klinisches Ansprechen</b>	<b>2.5 mg/kg (n=97)</b>
<b>Gesamtansprechrage</b> (Overall Response Rate, ORR), % (97,5%-KI)	<b>32%</b> (22; 44)
Stringentes vollständiges Ansprechen (stringent Complete Response, sCR), (%)	2%
Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), (%)	5%
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR), (%)	11%
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR), (%)	13%
Mediane Dauer des Ansprechens in Monaten (95%-KI)	11 (4.2 bis Nicht erreicht)

## Sicherheit / Verträglichkeit

Die beschriebenen Nebenwirkungen basieren auf allen verfügbaren Daten von Patienten, die in Studie 205678 BLENREP in der zugelassenen Dosis von 2.5 mg/kg erhielten.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ( $\geq 30\%$ ) waren Keratopathie (71%) und Thrombozytopenie (38%). Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Lungenentzündung (7%), Pyrexie (7%) und IRR (3%).

Ein dauerhafter Abbruch aufgrund einer unerwünschten Wirkung erfolgte bei 9% der Patienten, die Belantamab Mafodotin erhielten, bei 3% davon im Zusammenhang mit okulären unerwünschten Wirkungen.

## Medizinische Leitlinien

### European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Multiple Myeloma

Die Version der ESMO Leitlinie zur Behandlung des Multiplen Myeloms vom 03. Februar 2021 orientiert sich hinsichtlich der Therapieempfehlungen für Patienten mit MM, die bereits mindestens zwei Rückfälle erlitten haben, im Wesentlichen an den in den vorherigen Therapielinien verabreichten Substanzen oder Arzneimittelkombinationen.

Für Patienten, bei denen es bereits mindestens zum zweiten Mal zu einem Wiederauftreten der Erkrankung kam (Relapse) und die darüber hinaus gegenüber mindestens einer Substanz aus den Klassen der Proteasom-Inhibitoren (PI), der Immunmodulatoren (IMiD) sowie der Anti-CD38 Antikörper (Anti-CD38) refraktär sind, wird eine Behandlung entweder mit einer Kombination aus Selinexor + Dexamethason oder eine Therapie mit Belantamab Mafodotin als Monotherapie empfohlen. Aktuell besteht in der Schweiz jedoch keine gültige Zulassung für die Kombinationstherapie aus Selinexor + Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms (Dimopoulos, 2021).

### Therapieoptionen Multiples Myelom adaptierte nach Dimopoulos et al. 2021 (ESMO Guidelines)

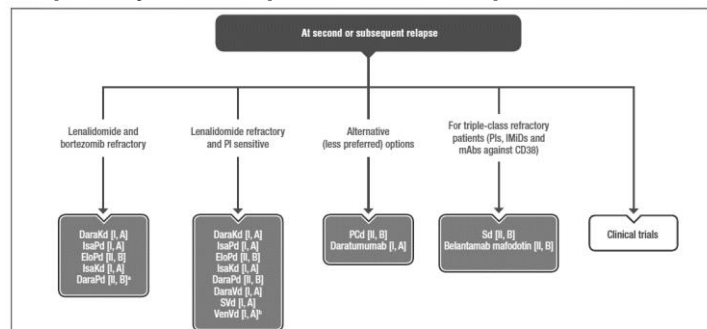


Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy. Dara, daratumumab; Eto, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; Pcd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; SW, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax. \* Only phase III data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021. † For patients with t(11;14) or high RFLP levels.

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Die US-amerikanischen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network bestätigen grundsätzlich den Stellenwert von Belantamab Mafodotin in der Behandlung Multiplen Myeloms bei Patienten, die mindestens vier vorherige Therapielinien erhalten haben. Für diese Patienten, die bereits mittels PI, IMiDs und Anti-CD38 therapiert wurden, kommen neben Belantamab Mafodotin ausserdem die CAR-T Zelltherapie Idecaptagene Vicleucel sowie eine Kombination aus Melphalan Flufenamide + Dexamethason in Betracht. Letztere Kombinationstherapie ist in der Schweiz jedoch aktuell nicht zugelassen.

Für Patienten, die mindestens vier vorherige Therapien erhalten haben und hierbei refraktär gegenüber zwei Substanzen aus der Gruppe der PI, zwei Substanzen aus der Gruppe der IMiD sowie gegenüber einem Anti-CD38 -Antikörper waren, kann ausserdem eine Behandlung mit einer Kombination aus Selinexor + Dexamethason erwogen werden (NCCN, 2020).

## Therapieoptionen Multiples Myelom adaptiert nach NCCN Guidelines 2020

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA <sup>a-d,n,p</sup>	
<p><b>Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies)</b></p> <p><i>If a regimen listed for previously treated multiple myeloma was used as a primary induction therapy and relapse is &gt;6 months, the same regimen may be repeated.</i></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine</li> <li>• Bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib (weekly)/dexamethasone</li> <li>• High-dose or fractionated cyclophosphamide</li> <li>• Ixazomib/dexamethasone</li> <li>• Lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>q</sup></li> <li>• Selinexor/daratumumab/dexamethasone</li> <li>• Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• After two prior therapies including bortezomib and an IMiD               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Panobinostat/carfilzomib</li> <li>▶ Panobinostat/lenalidomide/dexamethasone</li> </ul> </li> <li>• After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>q</sup></li> <li>▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone</li> </ul> </li> <li>• For treatment of aggressive MM               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)</li> <li>▶ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)</li> </ul> </li> <li>• After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Daratumumab</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Therapies for patients with Late Relapses (&gt;3 prior therapies)<sup>a-c,m,n</sup></b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Belantamab mafodotin-blmf</li> <li>▶ Idecabtagene vicleuceL</li> <li>▶ Melphalan flufenamide/dexamethasone</li> </ul> </li> <li>• After least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Selinexor/dexamethasone</li> </ul> </li> </ul>	

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Head-to-Head Studiendaten vor, die einen direkten Vergleich von Belantamab Mafodotin zu anderen eingesetzten Therapien ermöglichen würden.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Im Rahmen der DREAMM-2 Studie zeigte Belantamab Mafodotin bei stark vorbehandelten refraktären MM Patienten eine mediane ORR von 32%.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Belantamab Mafodotin ist verfügbar als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Jede Packung BLENREP enthält Pulver zur Herstellung einer Durchstechflasche mit Infusionslösung zu 100 mg Belantamab Mafodotin.

Die empfohlene Dosierung von BLENREP beträgt gemäss Fachinformation 2.5 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion alle drei Wochen.

Bei einem Körpergewicht von 72 kg für eine erwachsene Person errechnet sich ein Bedarf von durchschnittlich 180 mg Belantamab Mafodotin, entsprechend zwei Packungen, alle drei Wochen. Bereits ab einem Körpergewicht von 80 kg wird eine dritte Packung alle drei Wochen benötigt.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

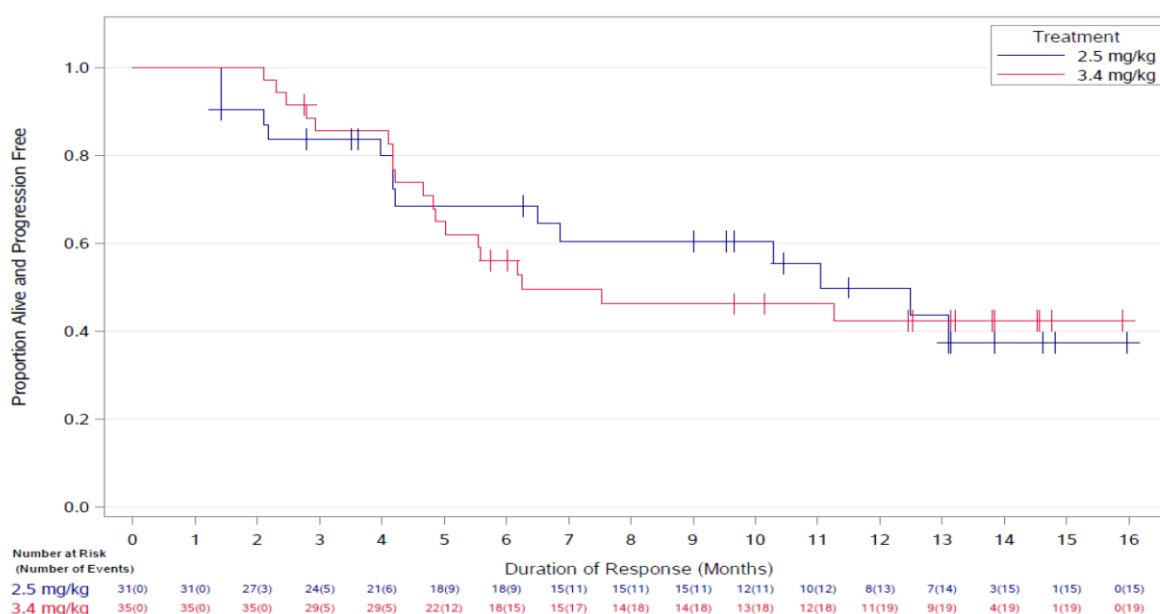
##### EMA Assessment report EMA/CHMP/414341/2020

Data from the pivotal study DREAMM-2 showed a clinically significant response rate to belantamab mafodotin as monotherapy for the treatment of multiple myeloma in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and an anti-CD38 mAb, and who have demonstrated disease progression on the last therapy. These results are further supported by durable responses. The achieved ORR is considered clinically meaningful in this heavily pre-treated MM patient population.

However, efficacy results from direct comparison with available regimens are needed in order to better quantify the magnitude of the effect. In addition, the CHMP considered that the MAH should submit the final results of the pivotal study DREAMM-2 study which, together with the results from the comparative phase III DREAMM-3 study, will provide comprehensive data suitable to confirm the positive benefit-risk balance of BLENREP in the recommended indication.

The phase 2 study was conducted without an active control arm which is a limitation. Because there is no standard treatment for these patients, the missing control arm may be considered acceptable. To use historical data as a justification for the proposed ORR has also well-known limitations. The ORR rate of 15% (statistical design) of the study was selected based on the previously reported response rate of 15% in participants at fourth relapse based on historical control data and was also discussed extensively with the applicant in Protocol Assistance (EMA/H/SA/3559/2/2018/PA/PR/III). The target ORR rate ( $\geq 24\%$ ) was not rejected, but in order to demonstrate a positive benefit/risk for belantamab mafodotin in the context of a CMA, it was expected that ORR rates markedly greater than 15% are observed from historical data. Furthermore, it was concluded that when using ORR as a primary endpoint, the treatment effect on ORR will have to be substantial to allow confidence in the clinical benefit. It was concluded that if the ORR proves to be according to expectations (33%) and if the secondary objectives and safety data of this study demonstrate an adequate risk/benefit profile, these analyses could provide a clinically meaningful outcome.

### Analysis of IRC-assessed DoR (Study DREAMM-2, 2.5 mg/kg Cohort) (cut-off date of 31 January 2020)



### PFS Based on IRC Assessment (ITT Population, Study DREAMM-2) (cut-off date of 31 January 2020)

	Belantamab Mafodotin Q3W	
	2.5 mg/kg (N=97)	3.4 mg/kg (N=99)
<b>Number of participants, n (%)</b>		
Progressed or died (event)	69 (71)	69 (70)
Censored, follow-up ended	16 (16)	17 (17)
Censored, follow-up ongoing	12 (12)	13 (13)
<b>Event summary, n (%)</b>		
Disease progression	64 (66)	60 (61)
Death	5 (5)	9 (9)
<b>Estimates for time variable (months)</b>		
1st quartile	0.9	0.8
95% CI	(0.8, 1.4)	(0.8, 1.4)
Median	2.8	3.9
95% CI	(1.6, 3.6)	(2.0, 5.8)
3rd quartile	9.7	8.4
95% CI	(4.8, -)	(6.4, -)
<b>Progression-free survival probability</b>		
Time-to-event endpoint at 6 months	0.32	0.39
95% CI	(0.22, 0.42)	(0.29, 0.49)

The study met its primary endpoint for ORR as assessed by IRC in both the 2.5 mg/kg Q3W frozen cohort and 3.4 mg/kg Q3W frozen cohort. The ORR observed in this study by IRC was 31% (97.5%CI: 20.8, 42.6) in the 2.5 mg/kg cohort and 34% (97.5%CI: 23.9, 46.0) in the 3.4 mg/kg cohort (comparable to the 30% ORR observed in the pomalidomide study, study MM-003 which compared the efficacy

of pomalidomide plus low-dose dexamethasone with high-dose dexamethasone in patients with refractory MM who had failed therapy with both bortezomib and lenalidomide, administered either alone or in combination).

In the updated results with 13-month follow-up, the dose of 2.5 mg/kg Q3W has demonstrated ORR of 32% with mDOR of 11 months. There was a further deepening of response, with 58% of responders achieving VGPR or better, including 2 sCRs and 5 CRs. When interpreting these results, it should be kept in mind that these MM patients were heavily pre-treated with limited therapeutic options available. Thus, the updated data with longer FU confirmed that the responses are durable.

With regard to OS, based on the 13-month FU the median OS estimate was 13.7 months in the 2.5 mg/kg cohort. When compared indirectly to the expected survival in this patient population, the probability of an OS  $\geq$ 12 months of 57% is acknowledged, taking into consideration of the immaturity of the OS data.

In the updated PFS results with 13-month follow-up, the median PFS estimate in the 2.5 mg/kg was 2.8 months compared to 3.9 in the 3.4 mg/kg cohort.

#### **FDA**

BLNREP wurde im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens am 05. August 2020 durch die US-Amerikanische FDA zugelassen.

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

##### **IQWiG und GB-A**

Im Rahmen des deutschen AMNOG Prozesses wurde Belantamab Mafodotin im vorliegende Indikationsgebiet zunächst durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft und abschliessend durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet. Im Beschluss vom 04. März 2021 erkennt der G-BA den Nutzen der Therapie an und spricht BLNREP einen «Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen» zu (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021).

#### **HAS**

La Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données BLNREP (belantamab mafodotin) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du myélome multiple chez les patients adultes, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement (AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 18 déc. 2020).

#### **Experteneinschätzung vom 04.02.2022**

Die Klinik hat den konjugierten BCMA-Antikörper Belantamab Mafodotin im Rahmen eines early access Programms in den letzten zwei Jahren bei bisher 9 Patienten eingesetzt. In unserer Erfahrung haben wir keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen dokumentiert. Die Therapie wird alle 3 Wochen intravenös und ambulant durchgeführt, und dieser Rhythmus wird von den Patienten als wenig belastend empfunden. Die typische Toxizität der Keratopathie unter Belantamab wurde im erwarteten Prozentsatz beobachtet. Die overall-response-rate (CRNGPR/PR) lag bei uns leicht höher als in der DREAMM-2-Studie (44% vs 32%), mit 22% stable disease und 33% refractory disease als best response. Drei Patienten zeigen seit 13, 15 und 17 Monaten ein anhaltendes Ansprechen.

Die therapeutischen Optionen für Patienten nach vier Therapielinien sind bescheiden, insbesondere bei triplerefractory Patienten. Mit einer Ansprechrate von 33% bietet BLNREP eine sinnvolle Alternative. Mangels etablierten Standard-Therapien in der fünften Linie ist nachvollziehbar, weshalb die entsprechenden Studien mit BLNREP nicht in einer randomisierten Art und Weise (kein Komparator) durchgeführt werden konnten. Unter den aktuell verfügbaren Optionen, ist in der fünften Linie der Einsatz von BLNREP als attraktiv einzustufen, verglichen mit anderen verfügbaren Optionen.

#### **Medizinischer Bedarf**

Die Behandlung des Multiplen Myeloms hat sich in den vergangenen Jahren zusehends verbessert. In-zwischen stehen den Patienten eine Vielzahl an unterschiedlichen Arzneimitteln und Arzneimittelkombinationen zur Verfügung. Trotz des signifikanten Fortschrittes kann jedoch noch immer keine Heilung erreicht werden. Selbst bei Patienten, die zunächst hocheffektiv behandelt werden, ist kurz- bis mittelfristig mit einem Therapieversagen und somit dem Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen. Mit der zunehmenden Anzahl an Therapien und Therapielinien verkürzt sich auch die jeweilige Dauer des Ansprechens auf die Arzneimittel, sodass insbesondere in den späteren Behandlungslinien teilweise Ansprechdauern von nur wenigen Wochen erreicht werden können.

Aktuell stehen in der Schweiz dreifachrefraktären MM Patienten in der 5L+ nahezu keine durch die relevanten klinischen Leitlinien (NCCN, ESMO) empfohlenen Therapien zur Verfügung, da diese entweder nicht zugelassen oder momentan nicht in der Spezialitätenliste aufgeführt sind (NCCN, 2020; Dimopoulos, 2021). So besteht nach wiederholten Rezidiven, trotz zahlreichen therapeutischen medikamentösen Angeboten, ein medizinischer Bedarf für weitere Therapieoptionen.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV für BLENREP, Trockensubstanz, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100mg, unter Berücksichtigung der mDoE (median Duration of Exposure) für Darzalex in der Studie GEN501 von 5.4 Monaten. Blenrep wird gemäss Expertenstatement in der Praxis weitaus länger als 2.1 Monate (mDoE DREAMM-02) eingesetzt. Das BAG erachtet entsprechend die mDoE der GEN501 als angemesseneren Zeitraum und ist bereit die mDoE von 5.4 Monaten als relevante Vergleichszeit für den TQV zu berücksichtigen:

	mg/kg	kg	mg	FAP [Fr.]	Kosten [Fr.]	Zykluskosten Woche 1 - 8	Zykluskosten Woche 9-23.46 (= 7.732 Anwendungen)	Therapiekosten [Fr.]	Kosten OKP / 3 Wochen [Fr.]
Darzalex	16	72	1'152	1'815.77	5'447.31	43'578.48	42'107.71	85'686.19	10'955.31
								TQV Niveau	5'477.65

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 18. August 2022, Preisen aus 6 Referenzländern (A, B, D, FI, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100mg	Fr. 6'955.14

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Packungen/Dosisstärken sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen gemäss Anhang 5 des Handbuchs betreffend die SL eingehalten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100mg	Fr. 6'216.40	Fr. 6'617.80

- für BLENREP wird aufgrund der unsicheren Datenlage (befristete Zulassung) und als zusätzlicher Wirksamkeitsnachweis ein Vorleistungsmodell umgesetzt. In einem Vorleistungsmodell gehen sämtliche Therapiekosten zu Lasten der Zulassungsinhaberin bis ein Ansprechen der Therapie gezeigt wurde. Das Therapieansprechen von BLENREP kann entsprechend der DREAMM-2 Studie nach 1.4 Monaten, entsprechend 2 Therapiezyklen, festgestellt werden,
- mit einer Rückerstattung der Zulassungsinhaberin an den Krankenversicherer von 50% des FAP für jede bezogene Packung BLENREP ab einer Therapiedauer von 18 Therapiezyklen,
- mit einer maximal vergüteten Gesamtmenge von 2 Packungen BLENREP pro Patient pro Therapiezyklus,

- mit einer Limitierung:  
Befristete Limitation bis 31. Mai 2024  
*„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer und nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.  
Nur als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben, und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.  
Die Zulassungsinhaberin erstattet die ersten zwei Therapiezyklen für sämtliche Patienten auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen Fabrikabgabepreis vollständig zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.  
Die Zulassungsinhaberin erstattet bei einer Therapiedauer von mehr als 18 Zyklen für jede weitere bezogene Packung einen festgelegten Anteil von 50 Prozent des Fabrikabgabepreises auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.  
Pro Behandlungszyklus werden maximal 2 Packungen BLENREP vergütet.  
Für Patienten, die zum Zeitpunkt der SL-Aufnahme von BLENREP bereits mit BLENREP im Rahmen eines frühen Zugangs gemäss obgenannt beschriebener Indikation (Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms) therapiert wurden, entfällt die Umsetzung des Vorleistungsmodels.“*
- mit folgenden Auflagen:
  - Die Zulassungsinhaberin erstattet die ersten zwei Therapiezyklen für sämtliche Patienten auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen Fabrikabgabepreises (Stand Aufnahme SL: Fr. 6'216.40) vollständig zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.
  - Die Zulassungsinhaberin erstattet bei einer Therapiedauer von mehr als 18 Therapiezyklen, auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede weitere bezogene Packung einen festgelegten Anteil von 50 Prozent des aktuellen Fabrikabgabepreises (Stand Aufnahme SL: Fr. 6'216.40) zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.
  - Swissmedic hat BLENREP befristet bis zum 20. Juni 2024 zugelassen. Die Zulassungsinhaberin hat möglichst früh, jedoch spätestens bis zum **10. Mai 2024** die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Sollten von Swissmedic keine relevanten Änderungen vorgenommen werden, verlängert sich die SL-Aufnahme automatisch bis zum 30. November 2024 bzw. bis zum Ende der Gültigkeitsdauer der Swissmedic-Zulassung falls diese vorher ablaufen sollte. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird BLENREP per 1. Juni 2024 aus der SL gestrichen.
  - Die Aufnahme erfolgt mit regulärer Aufnahme befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig 6 Monate vor Ablauf der Befristung (30. November 2024) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von (21413) BLENREP ab dem 01. Dezember 2024 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.



**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2024.**