

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

24. Juli 2023

**Stellungnahme zur
erneuten Nutzenbewertung des G-BA
von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

**Belantamab-Mafodotin
(erneute Bewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 3. Juli 2023
Vorgangsnummer 2023-04-01-D-927
IQWiG Bericht Nr. 1582

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Belantamab-Mafodotin (Blenrep®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin (Blenrep®) erfolgt nach Ablauf der vom G-BA im ersten Verfahren gesetzten Frist. Belantamab-Mafodotin ist zugelassen für Patientinnen und Pat. (Pat.) mit Multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, und nicht auf die Behandlung mit mindestens einem Proteasom-inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38 Antikörper angesprochen haben. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Alternativen sind heute vor allem Formen der Immuntherapie mit konventionellen monoklonalen, bispezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zellen. Pomalidomid/Dexamethason (Pom/Dex) ist eine der möglichen Therapieoptionen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase-III-Studie DREAMM-3, in der Belantamab-Mafodotin versus Pom/Dex randomisiert wurde. Aus den 325 Pat. werden im Dossier die Daten von 44 Pat. mit 5 oder mehr Vortherapien (Subgruppe $\geq 5L$) ausgewertet.
- Belantamab-Mafodotin führte in DREAMM-3 zu einer Ansprechrate von 41%, in der Subgruppe $\geq 5L$ von 21%. Belantamab Mafodotin führte gegenüber Pom/Dex nicht zur Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamtüberlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsprofil entspricht den Vorerfahrungen, einschl. der spezifischen, ophthalmologischen Nebenwirkungen.

Belantamab-Mafodotin ist ein wirksames Arzneimittel bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären MM nach multiplen Vortherapien. In DREAMM-3 ist es der Kombination Pom/Dex nicht überlegen.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung [1, 2]. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Ciltacabtagen Autoleucel, Carfilzomib, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib (Off Label Use);
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie Cisplatin / Etoposid (Off-Label-Use).

Belantamab-Mafodotin gehört zu den Antikörper-Toxin-Konjugaten. Der modifizierte humanisierte Anti-BCMA-Antikörper ist gekoppelt an Mafodotin, ein Auristatin-Derivat. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Belantamab-Mafodotin beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
DREAMM-2 [3, Dossier]	nach Auto-SZT ⁵ , PI, IMiD und Anti-CD38 AK	-	Belantamab Mafodotin 2,5 mg/kg KG	97	32 ⁶	2,8	15,3
			3,4 mg/kg KG	99	35	3,9	14,0
			3,4 mg/kg KG Lyophilisat	25	52	5,7	24,5
DREAMM-3 [4, Dossier]	nach Auto-SZT ⁵ , PI, IMiD und Anti-CD38 AK	Pomalidomid-Dexamethason (Pom/Dex)	Belantamab Mafodotin 2,5 mg/kg KG	325 (2:1)	36 vs 41 ⁶	7,0 vs 11,2 1,03 ⁷ n. s. ⁸	21,1 vs 21,2 1,14 n. s.

	≥5 Therapielinien			44	60 vs 21 5,75 p = 0,0123	9,3 vs 2,6 2,89 p < 0,0001	n.b. ⁹ vs 9,5 2,02 n. s.
--	-------------------	--	--	----	--------------------------------	----------------------------------	---

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate ≥ PR (sCR – stringentes vollständiges Ansprechen, CR – vollständiges Ansprechen, VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen, PR – partielles Ansprechen); ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMid – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper, SZT – Stammzelltransplantation; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ n. b. – Median nicht berechenbar;

4. Dossier und Bewertung von Belantamab-Mafodotin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Elotuzumab, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid). Bei späteren Rezidiven können auch konventionelle Zytostatika (Bendamustin, liposomales Doxorubicin) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden. Bis auf die zellulären Therapien und die bifunktionellen Antikörper Teclistamab und Talquetamab werden in der Regel Kombinationstherapien eingesetzt.

Die in DREAMM-3 gewählte Vergleichstherapie Pomalidomid / Dexamethason ist auch für den deutschen Versorgungskontext akzeptabel.

4. 2. Studien

Grundlage dieser erneuten Nutzenbewertung ist an erster Stelle die multizentrische, internationale, randomisierte Phase-III-Studie DREAMM-3. Hier wurden Pat. nach autologer Stammzelltransplantation und nach Therapie mit mindestens einem Proteasominhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38 Antikörper aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zwischen Belantamab Mafodotin und Pomalidomid / Dexamethason. Für diese Nutzenbewertung präsentiert der pharmazeutische Unternehmer aus der Gesamtstudie mit 325 Pat. die Daten derjenigen Pat., die dem Kriterium der aktuellen Zulassung mit ≥5 Vortherapien entspricht. Damit reduziert sich die Patientenzahl auf 44 Pat (44/325 = 14%) Die primäre Analyse erfolgte am 12. September 2022.

Weitere Grundlage sind aktualisierte Daten der in der ersten frühen Nutzenbewertung zugrunde liegenden, multizentrischen, internationalen, randomisierten Phase-II-Studie DREAMM-2. Randomisiert wurde zwischen verschiedenen Dosierungen. Zusätzlich wurde eine Kohorte mit einer unterschiedlichen Präparation von Belantamab-Mafodotin untersucht:

- 2,5 mg/kg KG
- 3,4 mg/kg KG
- 3,4 mg/kg KG, Lyophilisat

Die finale Analyse erfolgte am 31. März 2022.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3] bzw. auf internationalen Kongressen präsentiert [4, 5].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war sekundärer Endpunkt von DREAMM-2 und DREAMM-3. In DREAMM-3 zeigte sich in der Gesamtstudie kein Unterschied zwischen Belantamab-Mafodotin (21,2 Monate) und Pom/Dex (21,1 Monate) [4]. In der Subgruppe $\geq 5L$ war die Gesamtüberlebenszeit im Belantamab-Mafodotin-Arm mit 9,5 Monaten deutlich kürzer als im Kontrollarm. Allerdings sind die Daten noch unreif.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit in DREAMM-2 mit den beiden unterschiedlichen Dosierungen lag bei 15,3 Monaten (2,5 mg kg/KG) bzw. 14,0 Monaten (3,4 mg kg/KG).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die Ansprechraten waren primärer Endpunkt von DREAMM-2 und DREAMM-3. Sie lag in DREAMM-3 etwa gleich hoch in den beiden Studienarmen (41,2 vs 36%) [4]. Allerdings lag sie in der Subgruppe $\geq 5L$ mit 21% niedrig, auch im Vergleich zur Kontrolle (62%). Die meisten Pat. erreichten eine partielle Remission (PR) oder eine sehr gute partielle Remission (VGPR).

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich in der Gesamtpopulation von DREAMM-3 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, in der Subgruppe $\geq 5L$ ein Vorteil zugunsten von Pom/Dex. Auch die Remissionsdauer war unter Belantamab Mafodotin signifikant länger als unter Pom/Dex.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

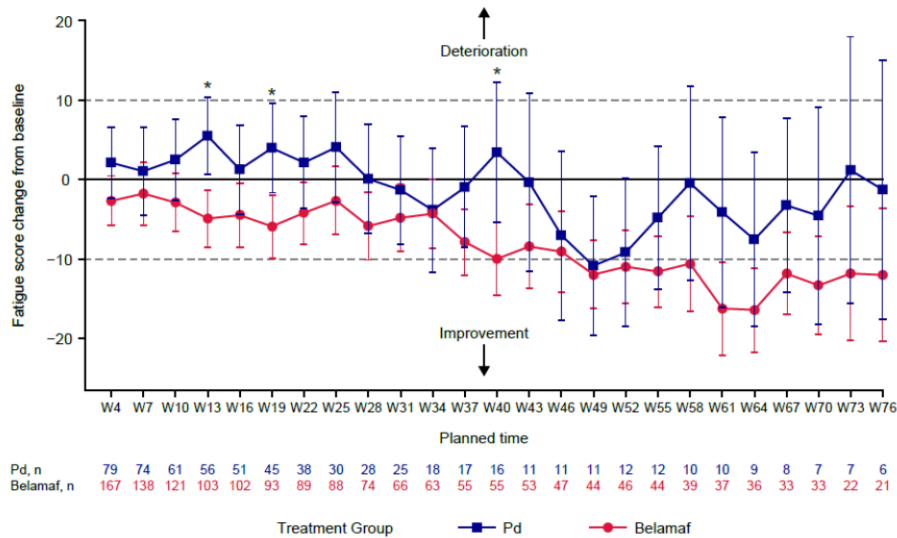
Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in DREAMM-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY-20, die Visus-bezogene Lebensqualität in DREAMM-3 nach NEI-VFQ-25 erfasst.

In der im Dossier zu DREAMM-3 ausführlich dargestellten Analysen der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zur Subgruppe $\geq 5L$ fanden sich zusammenfassend keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In einer aktuellen Präsentation der Gesamtstudie DREAMM-3 fand sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Belantamab-Mafodotin beim Symptom Fatigue, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Änderungen beim Symptom Fatigue [5]

Figure. Change from baseline in EORTC QLQ-C30 fatigue domain score, by visit



4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in DREAMM-3 bei 76% der Pat. im Belantamab-Mafodotin-Arm und bei 70% im Kontrollarm auf. Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Thrombozytopenie (33%) und Neutropenie (8%). Eine ophthalmologische Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 trat bei 29% der Pat. auf. Am häufigsten waren Verschlechterung des Sehvermögens (8%) und unscharfes Sehen (blurred vision) (4%). Diese Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel.

In der Gesamtstudie brachen 15% der Pat. im Belantamab-Mafodotin- und 17% im Kontrollarm die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keine Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens.

5. Kombinationstherapie

Belantamab-Mafodotin wird als Monotherapie gegeben.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Belantamab-Mafodotin ist das erste Antikörper-Toxin-Konjugat, das für die Therapie von Pat. mit Multiplem Myelom zugelassen wurde. Die erste Nutzenbewertung beruhte auf der Studie DREAMM-2, in der Pat. zwischen unterschiedlichen Dosierungen randomisiert worden waren. Die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist basiert vor allem auf der Studie DREAMM-3, in der Pat. zwischen Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex randomisiert wurden. Aus der Gesamtgruppe von 325 Pat. identifiziert der pU 44 Pat., die den Kriterien von mindestens 4 Vortherapien entsprachen.

Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin sind vor allem:

Wirksamkeit

Die Ansprechraten von Belantamab-Mafodotin, definiert als mindestens partielle Remission (PR), liegen zwischen 32-41%. Das sind gute Werte in diesem schwierigen Patientenkollektiv. In der Subgruppe $\geq 5L$ von DREAMM-3 liegt die Ansprechrate nur bei 21%. Hier erreichten 60% der Pat. im Pom/Dex-Arm eine mindestens partielle Remission. Allerdings enthielt dieser Arm nur 15 Pat. Die hohe Ansprechrate deutet auf einen möglichen Bias aufgrund der geringen Patientenzahl hin.

Das progressionsfreie und das Gesamtüberleben war in DREAMM-3 nicht unterschiedlich zwischen den beiden Therapiearmen. In der Subgruppe $\geq 5L$ deutet sich ein Vorteil zugunsten des Pom/Dex-Arms an.

Sicherheit

Das ungewöhnliche Nebenwirkungsprofil von Belantamab-Mafodotin mit den unterschiedlichen, ophthalmologischen Symptomen wurde in DREAMM-3 bestätigt. Weitere Signale für neue oder andere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Lebensqualität

Fatigue ist ein sehr relevantes und belastendes Symptom bei Pat. mit fortgeschrittenem MM. Es kann durch die Medikation noch verstärkt werden. Die Beobachtung einer gering ausgeprägten Fatigue-Symptomatik unter Belantamab Mafodotin kann die Therapieentscheidung beeinflussen, ebenso wie der Verzicht auf Dexamethason.

Bislang ist Belantamab mafodotin das einzig verfügbare Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für die Behandlung des MM.

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
4. Richardson PG, Lee HC, Abdallah AO et al.: Single-agent belantamab mafodotin for relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of the lyophilised presentation cohort from the pivotal DREAMM-2 study. Blood Cancer J 10:106. DOI: [10.1038/s41408-020-00369-0](https://doi.org/10.1038/s41408-020-00369-0)
5. Hungria V, Weisel K, Currie B et al.: Patient (PT)-reported outcome in pts. with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with belantamab mafodotin (BELAMAF) vs pomalidomide/low dose dexamethasone (PD) in the DREAMM-3 study. EHA congress 2023, abstract 964. [207548.docx](https://www.eha.org/abstract/207548.docx)
6. Dimopoulos MA, Hungria V, Radinoff A et al.: A Phase 3, open-label, randomized study evaluating the efficacy and safety of single agent belantamab mafodotin vs pomalidomide plus dexamethasone (PD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) (DREAMM-3). EHA congress 2023 study. Abstract EHA congress 2023, abstract 199. [EHA2023 - Presentation Detail \(ehaweb.org\)](https://www.eha.org/abstract/EHA2023-Presentation-Detail/ehaweb.org)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Florian Bassermann (Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Hämatologie/Onkologie, München), Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.