

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2026 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (im Folgenden Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason) im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 vorhergehende Therapien erhalten haben	eine individualisierte Therapie <sup>b, c, d, e</sup> unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>f</sup></li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>g, h</sup></li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>f</sup></li> <li>▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason<sup>h, i</sup></li> <li>▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<sup>h, j</sup></li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 vorhergehende Therapien erhalten haben	<p>eine individualisierte Therapie<sup>b, c, k, l</sup> unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>m</sup></li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>m</sup></li> <li>▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason<sup>h, i</sup></li> <li>▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<sup>h, j</sup></li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason<sup>n</sup></li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason<sup>o</sup></li> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin<sup>o</sup></li> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason<sup>o</sup></li> <li>▪ Daratumumab Monotherapie<sup>p</sup></li> <li>▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason<sup>p</sup></li> <li>▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison<sup>p</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut G-BA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>c. Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nichteignung für eine Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, welche ein Ansprechen in Form einer CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>d. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden.</p>		

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>e. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Belantamab-Mafodotin die Durchführung einer Stammzelltransplantation nicht angezeigt ist.</p> <p>f. nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p> <p>g. nur für Personen, deren multiples Myelom gegenüber Lenalidomid refraktär ist oder für Personen mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>h. Die Therapieoptionen DPd (bei 1 Vortherapie), PVd und IRd sind auf eine Patientengruppe mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von DPd, PVd bzw. IRd im Rahmen der individualisierten Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkung darzulegen.</p> <p>i. nur für Personen, deren multiples Myelom auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist</p> <p>j. nur für Personen, deren multiples Myelom auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist</p> <p>k. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden. Die Nichteignung für eine Triplet- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>l. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>m. nur für Personen, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p> <p>n. nur für Personen, deren multiples Myelom mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplet-Therapie nicht geeignet ist und die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p> <p>o. nur für Personen, deren multiples Myelom mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplet-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>p. nur für Personen, deren multiples Myelom mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplette Remission; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; PR: partielles Ansprechen; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>		

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der Patientengruppen anhand der Anzahl der vorhergehenden Therapien (1 bis 3 Vortherapien bzw. mindestens 4 Vortherapien) ab. Er bearbeitet in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, die Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie umfasst. Dies begründet der pU u. a. damit, dass die vom G-BA im letzten Beratungsgespräch am 02.12.2024 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit Unterteilung des Anwendungsgebiets nach der Anzahl der Vortherapien nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen würde, sondern die vorher eingesetzte Therapie und der bisherige Verlauf im Sinne von Refraktäritätsstatus, bzw. die in vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und

Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens das Kriterium für die Therapieentscheidung darstelle. Auch habe der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Ciltacabtagen autoleucel keine Aufteilung der Population in 2 Fragestellungen anhand der Anzahl der Vortherapien vorgenommen. Zudem benennt der pU im Rahmen der individualisierten Therapie für die von ihm festgelegte Fragestellung weitere Therapieoptionen (z. B. Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) als mögliche Vergleichstherapie.

Da der pU weder geeignete Daten gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA noch gegenüber der von ihm festgelegten Vergleichstherapie vorlegt, bleiben die zuvor beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

## **Ergebnisse**

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die RCT DREAMM-7 zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason identifiziert. In die Studie DREAMM-7 wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom mit mindestens 1 Vortherapie eingeschlossen. Diese Studie besteht aus einer globalen Kohorte, welche der pU im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens für die von ihm festgelegte Fragestellung heranzieht, und 2 länderspezifischen Kohorten (China und Japan), die der pU nicht heranzieht.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie DREAMM-7 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dafür sind folgende Gründe maßgeblich:

- Die eingesetzte Vergleichstherapie entspricht keiner individualisierten Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Ob für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte, bleibt auf Basis der vorliegenden Informationen unklar.
- Ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 bleibt in den Analysen des pU unberücksichtigt.

Im Folgenden wird die Studie DREAMM-7 charakterisiert und die maßgeblichen Gründe für die Nichteignung sowie weitere Kritikpunkte beschrieben.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie DREAMM-7***

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason mit Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom mit mindestens 1 vorherigen Therapielinie und Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie. Die Patientinnen und Patienten mussten für den Studieneinschluss einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS)  $\leq 2$  aufweisen. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung refraktär gegenüber Daratumumab oder einer anderen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Therapie oder gegenüber Bortezomib war (dies galt für ein Bortezomib-Therapieregime von 1,3 mg/m<sup>2</sup> 2-mal wöchentlich; nicht ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung bei einem wöchentlichen Bortezomib-Regime).

Die Studie DREAMM-7 gliedert sich in 3 Kohorten. In die globale Kohorte der Studie DREAMM-7 wurden insgesamt 494 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder dem Interventionsarm (N = 243) oder dem Vergleichsarm (N = 251) zugeteilt. Zudem gibt es noch 2 weitere Kohorten, die vom pU als „China-Subpopulation“ und „Japan-Expansionskohorte“ bezeichnet werden. Die Daten zu diesen Kohorten wurden laut pU im Rahmen der Zulassung von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason bei der chinesischen bzw. japanischen Zulassungsbehörde eingereicht und wurden im Dossier nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, siehe dazu auch weiter unten.

Die Behandlungen mit Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason sowie mit Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason erfolgten jeweils weitgehend gemäß den entsprechenden Fachinformationen.

Primärer Endpunkt der Studie DREAMM-7 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Es wurden bisher 3 Datenschnitte durchgeführt. Der pU legt Auswertungen für die globale Kohorte der Studie DREAMM-7 für den 2. Datenschnitt vom 07.10.2024 (alle Endpunkte) sowie den 3. Datenschnitt vom 09.01.2026 (Endpunkt Gesamtüberleben) vor (siehe dazu auch weiter unten).

**Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***Vergleichstherapie in der Studie DREAMM-7 bildet keine individualisierte Therapie ab*

Der G-BA hat für beide Fragestellungen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien festgelegt. Für Fragestellung 2 ist gemäß G-BA zusätzlich der Allgemeinzustand zu berücksichtigen. Je nach Fragestellung kommen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehrere Dreifach- und Zweifachkombinationen aus den Wirkstoffklassen monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasominhibitoren, jeweils kombiniert mit Dexamethason, oder Monotherapien infrage. Die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen im Rahmen einer direkt vergleichenden Studie ist dabei gemäß Hinweisen des G-BA zu begründen.

In der Studie DREAMM-7 wurde als Vergleichstherapie ausschließlich eine Kombinationstherapie aus Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason eingesetzt. Demnach stand keine Wahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen zur Verfügung, eine individualisierte Therapieauswahl gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA war somit grundsätzlich nicht möglich. Ob die Kombinationstherapie aus Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason tatsächlich die am besten geeignete Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt, bleibt fraglich.

In die Studie DREAMM-7 wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 vorherigen Therapielinie eingeschlossen. Von den Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte hatten ca. 88 % 1 bis 3 Vortherapien (51 % mit 1 Vortherapie) und ca. 12 % 4 bis 7 Vortherapien erhalten. Zudem geht aus den Angaben zur letzten Therapie vor Studienbeginn hervor, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der globalen Kohorte über 60 unterschiedliche Wirkstoffkombinationen erhalten haben. Es handelt sich bei den in die Studie DREAMM-7 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits allein aufgrund der unterschiedlichen Anzahl und Art an Vortherapien um ein heterogenes Patientenkollektiv, was bei der Wahl der Vergleichstherapie berücksichtigt werden muss. Diese Einschätzung wird zudem dadurch gestützt, dass bereits 84 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm im Rahmen von Vortherapien Bortezomib erhalten haben. Allerdings wird mit Blick auf Angaben zur Dauer des mindestens partiellen Ansprechens unter Bortezomib (und / oder Daratumumab) deutlich, dass das Ansprechen der Patientinnen und Patienten im Median nur etwa 5 Monate betrug; nur 25 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit mindestens partiellem Ansprechen unter Bortezomib (und / oder Daratumumab) hatten dabei eine Ansprechdauer länger als 7 Monate. Daher kann für den Großteil der Patientinnen und Patienten nicht davon ausgegangen werden, dass ein erneutes Ansprechen auf Bortezomib im Rahmen der Studienbehandlung zu erwarten war – unter Berücksichtigung der Informationen

aus der S3-Leitlinie ist ein wiederholtes Therapieansprechen nur bei Erreichen einer partiellen Remission, einer sehr guten partiellen Remission oder kompletten Remission, die für mindestens 12 Monate nach Therapieende anhält, wahrscheinlich. Eine erneute Behandlung mit Bortezomib erscheint bei diesen Patientinnen und Patienten auch deswegen fragwürdig, da bisher erst 14 % der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Carfilzomib erhalten haben und dies eine potenziell besser geeignete Behandlungsoption dargestellt hätte. Dass ein Carfilzomib-haltiges Therapieregime als mögliche Behandlungsoption noch nicht ausgeschöpft war, lässt sich auch daraus ableiten, dass 30 % der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im Vergleichsarm ein Carfilzomib-haltiges Regime in der 1. Folgetherapie erhalten haben.

#### *Vorgelegte Population der Studie DREAMM-7 nicht adäquat bzw. unvollständig*

In seinem Dossier legt der pU entsprechend der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA fragestellungsübergreifend Daten zu allen Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte der Studie DREAMM-7 vor. Eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Anzahl ihrer Vortherapien (1 bis 3 oder  $\geq 4$ ) gemäß den beiden Fragestellungen des G-BA nimmt der pU nicht vor. Aus den Angaben zur Anzahl vorheriger Therapielinien der Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte geht hervor, dass ca. 88 % der Patientinnen und Patienten 1 bis 3 Vortherapien aufwiesen und ca. 12 % der Patientinnen und Patienten  $\geq 4$  Vortherapien vor Studieneinschluss erhalten haben. Die globale Kohorte der Studie DREAMM-7 stellt somit zwar eine hinreichende Annäherung an die relevante Population der Fragestellung 1 des G-BA (1 bis 3 Vortherapien) dar, enthält aber zu ca. 12 % Patientinnen und Patienten, die der Fragestellung 2 des G-BA zuzuordnen sind.

Zudem berücksichtigt der pU in seinen Auswertungen die Patientinnen und Patienten der „China-Subpopulation“ und der „Japan-Extensionskohorte“ zum Großteil nicht, obwohl diese ebenfalls vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. In den Analysen fehlen daher etwa 13,5 % der Gesamtpopulation der Studie DREAMM-7 (77 von insgesamt 571 Patientinnen und Patienten). Wie sich diese 77 Patientinnen und Patienten auf die beiden Fragestellungen des G-BA in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien verteilen, kann dabei nicht genau beziffert werden. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, das Dossier ist inhaltlich unvollständig. Da die Studie DREAMM-7 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht (siehe oben), ist die inhaltliche Unvollständigkeit jedoch nicht maßgeblich für die Nichteignung der vorgelegten Daten.

#### *Fazit*

Die Therapie im Vergleichsarm der globalen Kohorte der Studie DREAMM-7 entspricht für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ob in der Studie DREAMM-7 potenziell eine Teilpopulation eingeschlossen wurde, für die die Kombinationstherapie aus Daratumumab + Bortezomib +

Dexamethason die individuell am besten geeignete Therapieoption darstellt, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht beurteilt werden. Zudem fehlen Analysen zur Gesamtpopulation der Studie DREAMM-7 (inklusive der beiden länderspezifischen Kohorten; inhaltliche Unvollständigkeit siehe oben) getrennt nach Fragestellungen 1 und 2.

### **Weitere Anmerkungen zur Studie DREAMM-7**

#### *Fehlende Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext*

Es ist nicht sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie DREAMM-7 in Bezug auf ihre Vortherapien der Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext entsprechen. Daher sind die Ergebnisse der Studie DREAMM-7 – unabhängig davon, dass die vorgelegten Daten insgesamt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind – nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### *Datenschnitte*

Abgesehen von der Nichteignung der vom pU vorgelegten Daten, liegen darüber hinaus im Dossier nicht für alle Endpunkte die Ergebnisse zum aktuellsten und präspezifizierten Datenschnitt vor. Diese können gemäß pU erst mit der Stellungnahme eingereicht werden.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Tabelle 3: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 vorhergehende Therapien erhalten haben	<p>eine individualisierte Therapie<sup>b, c, d, e</sup> unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>f</sup></li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>g, h</sup></li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>f</sup></li> <li>▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason<sup>h, i</sup></li> <li>▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<sup>h, j</sup></li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 4 vorhergehende Therapien erhalten haben	<p>eine individualisierte Therapie<sup>b, c, k, l</sup> unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>m</sup></li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</li> <li>▪ Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason<sup>m</sup></li> <li>▪ Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason<sup>h, i</sup></li> <li>▪ Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason<sup>h, j</sup></li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>▪ Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> <li>▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason<sup>n</sup></li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason<sup>o</sup></li> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin<sup>o</sup></li> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason<sup>o</sup></li> <li>▪ Daratumumab Monotherapie<sup>p</sup></li> <li>▪ Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason<sup>p</sup></li> <li>▪ Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison<sup>p</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Laut G-BA wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>c. Ein Kriterium der individualisierten Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Diesbezüglich wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Nichteignung für eine Wiederbehandlung mit den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der Vortherapie als Progression der Erkrankung unter der jeweiligen Vortherapie bzw. eine Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen Vortherapie von weniger als 12 Monaten definiert. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, welche ein Ansprechen in Form einer CR, eines VGPR und eines PR von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Vortherapie aufweisen, auch eine Therapie unter Verwendung der in der Vortherapie eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>d. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden.</p> <p>e. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Belantamab-Mafodotin die Durchführung einer Stammzelltransplantation nicht angezeigt ist.</p> <p>f. nur für Personen mit mindestens 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p> <p>g. nur für Personen, deren multiples Myelom gegenüber Lenalidomid refraktär ist oder für Personen mit mindestens 2 Vortherapien</p> <p>h. Die Therapieoptionen DPd (bei 1 Vortherapie), PVd und IRd sind auf eine Patientengruppe mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von DPd, PVd bzw. IRd im Rahmen der individualisierten Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkung darzulegen.</p> <p>i. nur für Personen, deren multiples Myelom auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär ist</p> <p>j. nur für Personen, deren multiples Myelom auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist</p> <p>k. Gemäß G-BA soll die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien getroffen werden. Die Nichteignung für eine Triplet- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet werden.</p> <p>l. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden. Eine Best supportive Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>m. nur für Personen, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p>			

Tabelle 3: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>n. nur für Personen, deren multiples Myelom mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplet-Therapie nicht geeignet ist und die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p> <p>o. nur für Personen, deren multiples Myelom mindestens doppelt-refraktär ist und für die eine Triplet-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>p. nur für Personen, deren multiples Myelom mindestens 3-fach refraktär ist und für die eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet ist</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CR: komplette Remission; DPd: Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IRd: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; PR: partielles Ansprechen; PVd: Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.