

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (D-927)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 7. August 2023

von 14:30 Uhr bis 15:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Dr. Gleißner

Frau Adad

Frau Simang

Herr Dr. Schefe

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Mornhinweg

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KGaA:**

Frau Dr. Berger

Frau Dr. Hoppe

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Scherrer

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende für die **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat



Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – wir haben wieder unseren Anhörmontag – und zur Anhörung zu Belantamab-Mafodotin im Anwendungsgebiet Multiples Myelom. Wir haben es mit einer Neubewertung nach Fristablauf zu tun, und Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der FB Med vom 3. Juli 2023. Hierzu liegen eine Reihe von Stellungnahmen vor, zum einen von GlaxoSmithKline als pharmazeutischem Unternehmer, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der German-Speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben die Amgen GmbH, die Bristol-Myers Squibb GmbH und die Roche Pharma AG Stellung genommen.

Zunächst muss ich die Anwesenheit feststellen; denn wir führen auch heute wieder Wortprotokoll. Für den pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG sind Frau Dr. Gleißner, Frau Adad, Frau Simang und Herr Dr. Schefe zugeschaltet. Für die German-Speaking Myeloma Multicenter Group ist Frau Professor Dr. Weisel zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sind Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Knop zugeschaltet. Für den vfa ist Herr Bussiliat zugeschaltet. Für die Amgen GmbH sind Frau Dr. Mornhinweg und Frau Dr. Floßmann zugeschaltet. Für Bristol-Myers Squibb sind Frau Dr. Berger und Frau Dr. Hoppe zugeschaltet. Für Roche Pharma sind Herr Scherrer und Frau Dr. Riplinger zugeschaltet. Nun habe ich alle Namen, die auf meiner Liste stehen, aufgerufen. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer möchte das machen?

Frau Dr. Gleißner (GlaxoSmithKline): Das übernehme ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Gleißner, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Gleißner (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung hier heute zur Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin noch einmal Stellung zu nehmen.

Zunächst möchte ich das GSK-Team kurz vorstellen. In der heutigen Anhörung sind als Vertreter von GSK mit dabei Herr Dr. Jan Schefe als Leiter der medizinischen Abteilung Onkologie, Frau Veronika Simang als Biostatistikerin und Frau Camila Adad, die das Dossier seitens Market Access für GSK verantwortet hat. Mein Name ist Erika Gleißner, und ich leite das Market-Access-Team Onkologie bei GSK.

Warum sind wir heute hier? Wir sprechen heute über die Neubewertung des Orphan Drugs Belantamab-Mafodotin. Hierfür haben wir im Dossier die Daten der beiden Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 eingereicht. Während die DREAMM-2-Studie die Zulassungsstudie war, wurde die DREAMM-3 konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin ab der dritten Therapielinie im Anwendungsgebiet Multiples Myelom zu untersuchen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Aus den Studien wurden jeweils die Teilpopulation bzw. der Studienarm im Dossier dargestellt und ausgewertet, die bzw. der dem hier diskutierten Anwendungsgebiet entspricht, also aus der DREAMM-2-Studie die zulassungskonforme Dosierung und aus der DREAMM-3-Studie die Teilpopulation ab der fünften Therapielinie.

Dieser Zuschnitt führt zu einigen Limitationen. Es konnten nur 44 Patienten ab der fünften Therapielinie eingeschlossen werden, davon nur 29 im Belantamab-Mafodotin-Arm. Durch

den Zuschnitt konnte außerdem die Randomisierung nicht aufrechterhalten werden, was zu Unklarheit bezüglich der Strukturgleichheit der beiden Gruppen in der DREAMM-3-Studie führte, feststellbar zum Beispiel in den beobachteten Imbalancen einiger Baseline-Charakteristika. Daher müssen wir festhalten, dass die Ergebnisse der Studie hinsichtlich ihrer Aussagekraft aufgrund der benannten Unsicherheit nur sehr eingeschränkt interpretierbar sind.

Worüber sprechen wir also heute? Ich möchte hier noch eine kurze Einordnung vornehmen. Die Patienten mit Multiplem Myelom ab der fünften Therapielinie befinden sich in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Sie sind intensiv vorbehandelt und haben wenige verbleibende Therapieoptionen, außerdem eine sehr limitierte fernere Überlebensprognose. Insbesondere refraktäre Patienten sind schwer behandelbar. Die Krankheit beeinträchtigt massiv durch schwerwiegende Symptome. Gerade für diese Patienten, die refraktär auf die drei wichtigsten Wirkstoffklassen sind, besteht ein hoher medizinischer Bedarf für wirksame Therapieoptionen.

Was kann Belantamab-Mafodotin für diese Patienten leisten? Belantamab-Mafodotin ist das einzige zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat im Anwendungsgebiet Multiples Myelom. Es handelt sich um eine echte Monotherapie, bei der es keiner Prämedikation oder Komedikation mit Kortikosteroiden bedarf. Belantamab-Mafodotin kann uneingeschränkt im ambulanten Setting eingesetzt werden. Das Sicherheitsprofil ist bekannt und gut handhabbar. Beide Studien, DREAMM-2 und DREAMM-3, zeigen ein schnelles Ansprechen auf die Therapie. Bereits innerhalb kürzester Zeit, nämlich innerhalb von vier bis acht Wochen, steht fest, ob ein Patient auf die Therapie anspricht oder nicht. Die Patienten, die ansprechen, profitieren dann von einem sehr tiefen und langanhaltenden Ansprechen, laut DREAMM-2-Studie beispielsweise über ein Jahr.

Ich möchte einmal kurz zusammenfassen: Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wurden die Daten aus der Zulassungsstudie DREAMM-2 sowie die zulassungskonforme Teilpopulation ab der fünften Therapielinie aus der DREAMM-3-Studie vorgelegt. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation sind eingeschränkt interpretierbar. Der Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin ergibt sich in der Gesamtschau aus dem schnellen, tiefen und langanhaltenden Ansprechen auf die Therapie zusammen mit dem bekannten und handhabbaren Sicherheitsprofil. Folglich ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Die Monotherapie Belantamab-Mafodotin stellt mit ihrem einzigartigen Wirkmechanismus eine wichtige Option in den späteren Therapielinien des Multiplen Myeloms dar und wird für stark vorbehandelte Patienten in der deutschen Versorgung dringend benötigt.

Gerne sind wir bereit, nun Ihre Fragen zu beantworten. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Gleißner, für diese Einführung. Erste Frage ganz kurz an Sie: Bei den vorliegenden Daten der DREAMM-3-Studie zum Gesamtüberleben handelt es sich ja um vorläufige Ergebnisse. Können Sie uns vielleicht ein Zeitfenster nennen, wann die finalen Daten zum Gesamtüberleben konkret vorgelegt werden können? Kann das jemand beantworten? – Frau Adad.

Frau Adad (GlaxoSmithKline): Laut Studienprotokoll ist für die DREAMM-3-Studie ein zweiter Datenschnitt bei 70 Prozent OS-Reife sowie der finale Datenschnitt bei 100 Prozent OS-Reife geplant. Die Studie DREAMM-3 ist ereignisgesteuert, sodass wir keine Aussagen zu dem Zeitraum für die Datenschnitte treffen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann geht folgende Frage an die Kliniker. Wir haben gerade einiges gehört. Wir sprechen hier über eine sehr weit fortgeschrittene Therapielinie. Wie sehen Sie den Stellenwert von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen, die in diesem sehr späten Behandlungssetting beim Multiplen Myelom eingesetzt werden? Frau Gleißner hatte eben zum Beispiel schon Patientinnen und Patienten angesprochen, die gegenüber den anderen Optionen refraktär seien. Welche anderen Kriterien bzw. Entscheidungsmerkmale gibt es hier möglicherweise? Außerdem würde

mich sehr interessieren, wie insbesondere mit den ophthalmologischen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis umgegangen werden kann bzw. umgegangen wird. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Zunächst möchte ich auf den Stellenwert von Belantamab-Mafodotin ab der fünften Therapielinie eingehen. Wir haben auch in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Rezidivpopulation beim Multiplen Myelom relativ heterogen ist, aber man letztlich – und das können wir auch noch aus der letzten Anhörung mitnehmen – bei jedem Patienten auch zu dem Punkt kommt, dass man ihm eine gegen BCMA gerichtete Immuntherapie der neuen Generation geben möchte, wenn eben die etablierten drei Hauptsäulen der Therapie bereits angewendet wurden. Da haben wir dann die Option einer CAR-T-Zelltherapie, die bifunktionellen Antikörper oder das Antikörperkonjugat. Und natürlich versuchen im Moment alle, die das verfügbar haben – das ist auch der Konsens in der internationalen Szene –, immer zunächst die zelluläre Therapie zu wählen. Wenn das keine Option ist, entweder logistisch begründet oder weil sich der Patient nicht dafür eignet oder aus anderen Gründen, dann prüft man die bifunktionellen Antikörper vorzugsweise in den klinischen Studien oder in dem Named-Patient-Program. Ist auch das aus verschiedenen Gründen keine Option, ist natürlich Belantamab-Mafodotin ein ganz wichtiges verfügbares, ambulant zu gebendes, gegen BCMA gerichtetes neues Immuntherapeutikum, das sich für Patienten eignet, die zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten, aufgrund von Fragilität, aufgrund von langen Wegezeiten, von logistischen Problemen oder was auch immer die anderen beiden Möglichkeiten nicht in Anspruch nehmen können; es gibt mehrere Gründe, die da zusammenkommen. Wir haben hiermit letztlich eine Substanz, die quasi uneingeschränkt für Patienten verfügbar ist; das ist ein ganz wichtiger Aspekt.

In den späteren Linien kann man das, was man schon einmal gemacht hat, natürlich wiederholen. Man kann ein bisschen anders kombinieren. An neuen Medikamenten haben wir dann Selinexor, das wir hier auch schon besprochen haben. Außerdem haben wir noch das Melflufen, das bei einer entsprechenden Indikation zugelassen ist. Wenn man sich diese hinsichtlich der Unterschiede anguckt, dann muss man natürlich sagen – da kommen wir dann auch schon zum zweiten Teil Ihrer Frage, zu den ophthalmologischen Nebenwirkungen –, dass natürlich immer das Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkungen, die Risiko-Nutzen-Analyse, eine große Rolle spielt.

Bei Belantamab-Mafodotin – das ist eingangs angeklungen – sehen wir wirklich von Anfang an, dass, wenn Patienten darauf ansprechen, sie dann – das ist das Typische bei gegen BCMA gerichteten Therapien –, sehr tief darauf ansprechen. Das heißt, wir haben nicht so eine Gemengelage, ein bisschen Stable Disease, ein bisschen partielle Remission, sondern wir haben eine binäre Ansprechsituation: Entweder der Patient spricht nicht an, oder er erreicht meistens sehr rasch eine VGPR. Diese Patienten haben sehr langes Ansprechen; davon profitieren sie.

Wir haben zum Beispiel in der DREAMM-3-Studie für die Gesamtpopulation einen unteren Start des Konfidenzintervalls von 17,9 Monaten. Das heißt, wenn aktuell alle Patienten progressiv gewesen wären, wäre das immer noch die Dauer des Ansprechens. Und das ist etwas – dazu kommen wir gleich noch mal bei den Nebenwirkungen –, was für Patienten einen nachhaltigen Vorteil hat; denn bei 30 Minuten Infusion alle drei Wochen – meistens kann man es mit der Zeit sogar auf alle sechs Wochen strecken – bedeutet das für einen Patienten, der unter einer Erkrankungskontrolle ist und schon sehr viel durchgemacht hat, etwa schon fünf Vortherapielinien, natürlich in praxi einen Gewinn. So ordnet sich das vielleicht ein bisschen ein.

Zu den ophthalmologischen Nebenwirkungen muss ich sagen: Auch ich war eine derjenigen, die das ganz früh, damals noch in Tübingen, in der DREAMM-2-Studie eingesetzt haben. Wir haben am Anfang sehr daran gearbeitet, auch mit den Augen Klinikern, weil wir einfach nicht

wussten, wie man damit umgeht, ob das reversibel ist oder nicht; aber wir haben sehr schnell gelernt: Das ist komplett reversibel.

In der DREAMM-3-Studie wurden dann anhand vor allen Dingen der Veränderung der Sehschärfe mit dem Snellen-Score die Nebenwirkungen dokumentiert. Man hat gesehen, dass nur zwei Patienten in der Gesamtstudie eine wirklich schwerwiegende Sehschärfeneinschränkung hatten. Bei den meisten Patienten ist das, wenn man eine Dosisanpassung und eine Streckung des Intervalls vornimmt – wir wissen, dass es sehr lange wirkt –, sehr gut beherrschbar. Wir haben hier am Zentrum – erst letzte Woche haben wir einen Patienten einbezogen –, gerade die Erstlinienstudie, die DREAMM-9-Studie, offen; diese arbeitet mit einer Kombinationstherapie. Die Patienten bekommen teilweise Belantamab-Mafodotin in einer geringen Dosis nur alle zwölf Wochen, und wir sehen, dass es dabei zu einer quasi kompletten Beherrschung der ophthalmologischen Nebenwirkungen kommt und die Patienten trotzdem sehr rasch, sehr tief ansprechen; das ist natürlich ein Vorteil der Kombinationstherapie.

Wir hatten also eine immense Lernkurve, welche wir Myelom-Therapeuten auch haben mussten; denn wir sind keine Augenärzte. Aber wir haben, glaube ich, inzwischen sehr, sehr gut gelernt, damit umzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DGHO): Ich denke, es sind im Wesentlichen drei wichtige Punkte zu nennen: BCMA als Zielantigen – das hat sich in den letzten Jahren herausgestellt – ist extrem wertvoll. Mit dem Belantamab-Mafodotin haben Sie einen Antikörper, bei dem Sie sich um den Antikörperanteil keine Sorgen hinsichtlich der Verträglichkeit zu machen brauchen. Sie gehen in der Realität bei diesen Patienten von mindestens Dreifachkombinationen auf eine Einfachkombination, die man noch dazu ambulant geben kann, zurück. Wenn Sie dann noch mit Ophthalmologen zusammenarbeiten – es kommt natürlich ein bisschen auf den regionalen Einzugsbereich an –, mit jemandem, der oder die sich darauf eingroovt, dann bekommt man das in der Realität gut hin. Dosisanpassungen bzw. das Strecken der Intervalle sind – das hat die Vorrednerin bereits gesagt – sehr, sehr probate Mittel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte zunächst einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der DREAMM-2-Studie wurde mittels eines Messinstruments, dem NEI VFQ-25, noch die visusbezogene Lebensqualität gemessen. Das ist ja hier ein wichtiger Punkt – wir hatten das schon diskutiert –, und ich habe mich gefragt, warum diese visusbezogene Lebensqualität in der darauffolgenden Studie, der DREAMM-3-Studie, dann nicht mehr erhoben wurde; das würde mich als Erstes interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann für den pU darauf antworten? Ich sehe: Niemand. Es sollte jemand spontan das Wort ergreifen. – Frau Adad, bitte.

Frau Adad (GlaxoSmithKline): Die Änderungen der Sehschärfe wurden unabhängig von der klinischen Manifestation als Teil der GSK-Skala in DREAMM-2 sowie auch als Teil der KVA-Skala in DREAMM-3 erfasst. Beide Skalen sind per se sehr ähnlich. Die bestkorrigierte Sehschärfe war ein Teil der GSK- bzw. KVA-Komponente in den KVA-Graden sowie im logMAR gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: So ganz verstanden habe ich das jetzt nicht. Bei dieser GSK-Skala ging es auch um diese visusbezogene Lebensqualität? Das habe ich jetzt nicht so ganz verstanden. Ich habe mitgekriegt, dass sie in beiden Studien erhoben wurde; aber speziell um diese visusbezogene Lebensqualität ging es da doch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Adad.

Camila Adad (GlaxoSmithKline): Die Sehschärfe wurde sowohl in der DREAMM-2-Studie als auch in der DREAMM-3-Studie als AESI berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Okay. Dass die als Nebenwirkung berücksichtigt wurde, habe ich mitgekriegt. Es ging jetzt um die Lebensqualität. Diese wurde in der DREAMM-3-Studie nicht mehr erfasst; okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Simang hat sich dazu gemeldet.

Frau Simang (GlaxoSmithKline): Ich möchte das noch mal aufgreifen. In der DREAMM-3-Studie wurde dieser PRO nicht mehr erhoben. Aber die genauen Gründe dafür können wir im Moment nicht liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Okay. – Wenn ich darf, würde ich direkt eine Anschlussfrage stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Dr. Ludwig: Es geht um die Beobachtungsdauern für die UE. Wir konnten jetzt nur allgemein identifizieren, dass die UE 70 Tage nach der letzten Gabe erhoben wurden; aber es gibt keine medianen Beobachtungsdauern für die UE. Meine Frage ist, ob Sie uns diese noch zur Verfügung stellen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Simang.

Frau Simang (GlaxoSmithKline): Ja, gerne. Die mediane Beobachtungsdauer im Belantamab-Mafodotin-Arm der Teilpopulation 5L+ betrug 2,5 Monate und im Pomalidomid/Dexamethason-Arm 7,4 Monate im Median.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Frank von der FB Med.

Frau Frank: Ich hätte zwei Rückfragen, einmal zur medianen Überlebenszeit und dann zu den Rücklaufquoten der PRO-Instrumente. Ich fange mit der medianen Überlebenszeit an. Die mediane Überlebenszeit im Belantamab-Mafodotin-Arm der DREAMM-3-Studie liegt bei 9,5 Monaten und ist somit um 6 Monate kürzer als in der DREAMM-2-Studie mit 15,3 Monaten. Ich möchte wissen, ob Sie hierfür eine Erklärung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (GlaxoSmithKline): Wir sehen, wie es Frau Gleißner am Anfang bereits erwähnt hat, gerade die Effektivitätsdaten in dieser Teilpopulation 5L+ als sehr, sehr schwierig an. Wir haben da eine Studie mit über 320 Patienten. Wir gucken uns da 13 Prozent der Patienten an. Das ist unbalanciert, das ist nicht mehr randomisiert, und auch die Baseline-Charakteristika stimmen nicht mehr überein, sodass wir, wie gesagt, diese Daten nur mit großer Vorsicht interpretieren wollen.

Wenn wir uns die Gesamtpopulation anschauen, dann sehen wir einen Vorteil bei den Response-Rates, gleichwertiges OS, Überlegenheit bei PFS und PFS2, wenn wir da den Vergleich tatsächlich anstellen. Fragen zu einem Vergleich von DREAMM-2- und DREAMM-3-Daten könnten wir angesichts des jetzt noch sehr kurzen Follow-ups und der relativ niedrigen Ereignisrate nur spekulativ beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank.

Frau Frank: Danke schön. – Dann hätte ich noch eine Frage zu den Rücklaufquoten. Für die Nutzenbewertung waren wegen der zu geringen Rücklaufquoten nur die Ergebnisse zu Woche

4 verwertbar. Sie argumentieren, die Ergebnisse auch über die Woche 7 hinaus zu berücksichtigen, nämlich anhand der Rücklaufquoten basierend auf den Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befanden. Genau das haben wir auch in der Nutzenbewertung nachvollzogen. Im Belantamab-Mafodotin-Arm ist keine Person aus anderen Gründen als dem Todesfall aus der Studie ausgeschieden. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben ist ablesbar, dass sich im Belantamab-Mafodotin-Arm bis Woche 18 noch 22 Personen in der Studie befanden. Entsprechend Ihren Angaben aus dem Modul 4 und den Stellungnahmen aus den nachgereichten Angaben resultieren bei uns aus der Anzahl an Personen mit ausgefüllten Fragebögen dann Rücklaufquoten zum Beispiel bei Woche 10 von 55 Prozent und zu Woche 16 von 36 Prozent. Bei Ihren Berechnungen beziehen Sie sich jedoch immer auf weniger als 22 Personen, die noch in der Studie verbleiben, und kommen dann auf Rücklaufquoten von 80 Prozent. Da würden wir gerne wissen, wie Sie diesen Widerspruch erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Simang, bitte.

Frau Simang (GlaxoSmithKline): Ich denke, das liegt daran, dass wir, wenn wir von den Patienten sprechen, die zum Zeitpunkt in Woche 10 noch in der Studie verblieben sind, von der Behandlungsphase sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frank.

Frau Frank: Aber dann schließen Sie ja Personen nach Progress von der Analyse aus. Wir können es nachvollziehen, wenn Sie Personen, die verstorben sind, ausschließen; aber Sie schließen ja dann theoretisch auch Personen aus, die einen Progress hatten, wo theoretisch erhoben wurde, vielleicht nicht zu diesem Zeitpunkt, aber zu späteren Zeitpunkten. Und bezogen auf die ITT-Population ist schon nach Woche 4 die Rücklaufquote sehr schlecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheffe.

Herr Dr. Scheffe (GlaxoSmithKline): Wir sind uns nicht hundertprozentig sicher, ob wir Ihre Frage, Frau Frank, numerisch hundertprozentig nachvollziehen können. Das, worauf Sie sich sicherlich beziehen, ist, dass Sie die Raten relativ zur ITT-Population angeben und wir die Raten relativ zu denjenigen noch in Behandlung und im Follow-up, das behandlungsbezogen ist, betrachten. Da ist es in der Tat im Studienprotokoll so, dass die Intervalle sich ab dem Progresszeitpunkt auf ein Follow-up alle drei Monate strecken, sodass wir dann entsprechend auch geringere absolute Rücklaufquoten haben. Wir sehen – das hat Frau Professor Weisel hier anfänglich auch ausgeführt –, Stichwort Gesamtpopulation, bei 40 Prozent der Patienten eine Response, bei 60 Prozent nicht, und wir führten da dann auch entsprechend aufgrund des relativ kurzen Intervalls bis zum Ansprechen frühzeitig kein Follow-up mehr in dieser Intensität in der Studie durch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal Frau Frank.

Frau Frank: Dann verstehe ich es so: In der Studie verbleibend sind nur Personen, die nicht verstorben sind und keinen Progress hatten, sondern noch behandelt wurden.

Herr Dr. Scheffe (GlaxoSmithKline): Bezüglich der UE-Erfassung ja, korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Frank, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Frank: Ja. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Keine? – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Dann würde ich noch einmal eine Frage an die klinischen Stellungnehmer stellen. Sie hatten so eine ähnliche Frage schon am Anfang gestellt; aber ich möchte noch einmal darauf zurückkommen. Von der FDA in den USA wurde die Zulassung für das Arzneimittel aufgrund der DREAMM-3-Studie zurückgezogen. Die EMA bewertet den Wirkstoff erst im nächsten Jahr. Oder: Es ist geplant, das im nächsten Jahr zu bewerten. Können Sie uns einmal Ihre Einschätzung dazu sagen? Denn das beunruhigt natürlich schon ein bisschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Frau Ludwig, wir haben das sehr intensiv diskutiert. Ich habe die Studie auch auf dem ASCO-Kongress vorgestellt. Ich war da sicherlich auch in meiner Rolle als Investigator in der Studie sehr eng involviert. Mich persönlich hat diese Rücknahme überrascht. Ich habe das aus klinischer Sicht aus zwei Gründen auch sehr bedauert. Das eine ist ein wissenschaftlicher Grund; das andere ist ein versorgungstechnischer Grund.

Zum wissenschaftlichen Grund. Wenn man sich die beiden Kurven ansieht, dann sieht man ja, dass sich ein PFS-Vorteil – ich spreche jetzt über die Gesamtstudie; denn darauf bezogen ist ja die Marktrücknahme erfolgt – von mehr als vier Monaten nicht in eine signifikante Hazard Ratio umsetzt. Das liegt daran, dass die PFS-Kurven bei ungefähr vier Monaten kreuzen. Dann sieht man, dass die Kurven nachher wieder stabil separieren. Dieser Kreuzungspunkt kommt dadurch zustande, dass eben dieses binäre Ansprechen am Anfang stattfindet, ähnlich wie auch bei den Checkpoint-Inhibitoren. Es gibt Patienten, die gar nicht ansprechen, die schnell progredient sind, und es gibt die Patienten, die ansprechen; sie treiben hinten heraus diese Plateausierung der Kurve.

Demgegenüber: Pomalidomid/Dexamethason hat einen ganz anderen Charakter des Ansprechens. Die Patienten schuckeln sich da so langsam hinein, dann werden die halt immer progredienter und scheiden aus. Das heißt: Letztlich hat man hier sozusagen zwei Arme verglichen, die quasi grundsätzlich andere Formen des Ansprechens haben. Dann kam es eben zu dieser Nichtsignifikanz, und aufgrund dieser Nichtsignifikanz hat man dann offensichtlich eine Entscheidung gefällt.

Wissenschaftlich muss man sagen: Es gilt das Prinzip „no harm“ beim Patienten, und wir haben in der DREAMM-3-Studie gesehen, dass die Patienten bei immaturem Gesamtüberleben keinen Nachteil hatten, dass das PFS2, was einen etwas früheren Read-out hat hinsichtlich des Gesamtüberlebens, sogar auch weiterhin eher zugunsten des Belantamab-Mafodotin bleibt. Insofern kommen wir wieder zu dem Punkt, an dem wir sagen: Wir müssen sehen – die Kollegen in den USA sind da im Moment auch sehr traurig; eine Mehrheit der Kollegen dort hat die Hoffnung, dass die Substanz wieder auf den Markt kommt, auch in einem Statement zum Ausdruck gebracht –, dass man nicht allen Patienten CAR-T-Zellen und bifunktionelle Antikörper geben kann. Man hat sozusagen blankgezogen, wenn man das Medikament nicht zur Verfügung hat, und das bedauert man als Kliniker. Natürlich muss man, um eine Therapieentscheidung zu treffen, den individuellen Patienten betrachten und sich dann entscheiden. Damit komme ich zum Versorgungsaspekt. Das heißt, man muss einem Patienten dann sagen: „Nein, geht nicht“, und zwar angesichts einer möglichen Therapie, von der man weiß, dass er eigentlich eine Chance auf Ansprechen hätte und dass diese gut verträglich ist. Das ist etwas, was man als Arzt natürlich sehr bedauert.

Darüber hinaus muss man sich natürlich fragen, wie es weitergeht. Wenn es am Anfang einen so steilen Abfall der PFS-Kurve gibt, ist das natürlich nicht gut; das ist ganz klar. Dann muss man anfangen, zu kombinieren – das kennen wir auch beim Myelom –; das wird auch gemacht. Diese Kombinationsstudien sind auf dem Weg, sie werden herauskommen. Insofern hoffen wir als Kliniker natürlich – das sage ich Ihnen als Arzt –, dass wir Möglichkeiten haben werden, Belantamab-Mafodotin zu kombinieren, die vielleicht noch effektiver sind. Aus diesem Grund bedauert man es sehr, wenn eine Substanz erst einmal weg vom Fenster ist und man dann eben vielleicht das volle Potenzial einer Substanz nicht „erlebt“.

Das sind meine Anmerkungen dazu und meine ganz persönliche Sicht auf die Daten, mit denen ich mich wirklich intensiv beschäftigt habe; denn ich bin Senior Autor der Publikation und sehr tief in diese Statistik etc. eingetaucht; es sind aber persönliche Einschätzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Jetzt hat zuerst Herr Scheffe von GSK das Wort, und danach geht das Wort an Herrn Wörmann.

Herr Dr. Scheffe (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für Ihre Frage, Frau Ludwig. – Sie sprechen damit natürlich den Elefanten an, der im Raum steht. Aber: Die Europäische Zulassungsbehörde kennt die Daten der DREAMM selbstverständlich. GSK hat sämtliche Daten und Datenschnitte unmittelbar auch mit der Europäischen Zulassungsbehörde geteilt. Seit knapp einem Jahr ist das bekannt. Das Zulassungsverfahren wird aktuell regulär überprüft. Die EMA hat aber keinerlei Veranlassung gesehen, außergewöhnlich die Zulassung innerhalb der EU zurückzuziehen. Es ist wichtig, festzustellen: Wenn wir uns die DREAMM-3-Studie anschauen, sehen wir, das ist eine negative Studie in dem Sinne, als dass der primäre Endpunkt PFS nicht erreicht wurde. Es gibt hier keine neuen Sicherheitssignale. Wir sehen, dass die Keratopathie als wichtige Nebenwirkung jetzt zunehmend besser verstanden und auch behandelt wird. Wir sehen also praktisch keine Therapieabbrüche mehr. Wir sehen, dass es mehr Ansprechen gibt, dass es tieferes Ansprechen gibt. Wir haben als untere Grenze des Intervalls der Duration of Response 18 Monate. Wir sehen also: Wer anspricht, profitiert lange. Wir sehen keinen OS-Nachteil, und wir sehen Vorteile beim PFS und beim PFS2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheffe. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zwei kurze zusammenfassende Ergänzungen. Der erste Punkt betrifft die jetzige Nutzenbewertung: Wir tun uns sehr schwer mit diesem Dossier mit 15 Patienten im Kontrollarm. So etwas haben wir beim Multiplen Myelom schon lange nicht mehr nötig gehabt. Dazu kommt: Es ist methodisch bedingt, dass hier auf diese bestimmte Gruppe von Patienten reduziert wurde; aber eigentlich würden wir klinisch evidenzbasiert solche Studien nicht bewerten wollen. Es ist jetzt so, dass nur 15 Patienten im Kontrollarm sind, aber das ist natürlich eine hohe Schwankungsbreite, ein hohes Konfidenzintervall; das macht es uns schwer.

Der Punkt bezüglich der Gesamtstudie ist – es wurde eben schon gesagt, ich bin vielleicht etwas weniger betroffen bzw. weniger nahe an der Studie dran –: Im Moment sehen wir beim Multiplen Myelom eine fast normale Lebenserwartung der Patienten. Das heißt, wir sehen eine große Gruppe von Patienten, die nach intensiven Vortherapien behandlungspflichtig sind. Da gibt es eine ganze Gruppe von Patienten, die für Hochdosistherapien, für CAR-T-Zellen aus verschiedenen Gründen nicht mehr infrage kommen. Da tun wir uns zum jetzigen Zeitpunkt schwer, ein wirksames Präparat nicht mehr zur Verfügung zu haben, auch – das ist eben noch einmal deutlich gesagt worden – weil die Keratopathie durch verschiedene Möglichkeiten, auch durch Änderung der Therapieintervalle, deutlich besser managebar wäre. Deswegen finde ich persönlich die Entscheidung, ein Präparat vom Markt zu ziehen, zu früh. Es ist ein wirksames Präparat, das in der Versorgung einen Platz haben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Knop, ich habe jetzt nicht gesehen, ob auch Sie sich gemeldet hatten. Ich hatte eben das Gefühl, dass Sie die Hand gehoben hatten.

Herr Prof. Dr. Knop (DGHO): Hatte ich nicht. Ich reihe mich gerne nach Frau Müller ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann gebe ich jetzt Frau Müller und danach Herrn Professor Dr. Knop das Wort. Danach werde ich Frau Ludwig fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, danke schön. – Sie hatten es schon angesprochen, und vor allem Sie, Professor Wörmann, sind darauf eingegangen: Diese ganz kleine Teilpopulation in der DREAMM-3-Studie ist problematisch, vor allem bei einer Erkrankung, bei der wir nicht sowieso nur ganz wenige Patienten haben. Trotz alledem frage ich jetzt noch einmal; ich gehe jetzt nicht auf das PFS ein, das als primärer Endpunkt in der Gesamtstudie verfehlt wurde, sondern noch einmal auf das Gesamtüberleben, bei allen Unsicherheiten. Also entweder sagt man: Die Population ist so klein, dass wir gar nichts ableiten können; dann haben wir natürlich Probleme bei Erkrankungen, bei denen wir oft kleine Gruppen haben, also bei sehr seltenen Erkrankungen. – Oder: Hier hat sich beim Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied gezeigt – das ist

klar –; aber wir haben hier eine Hazard Ratio – und es ist die fünfte Linie, also diese sehr letzte Linie, von der wir ja auch die ganze Zeit geredet haben – im Vergleich zu Pom/Dex von über 2. Wir haben eine obere KI-Grenze – es ist ein breites Konfidenzintervall; die untere KI-Grenze ist aber nur bei 0,5, also unter 1 – bei 7,85. Ich sage es nur.

Wir haben 55 Prozent versus 27 Prozent Verstorbene – mit allen Limitationen. Ich frage die Experten einmal ganz offen: Machen Sie sich da keine Gedanken, also im Moment, auch wenn Sie jetzt sagen: „Das ist Reserve in der Last Line“? Aber wir haben ja hier immerhin einen Vergleich. Oder sagen Sie: „Das ist so unsicher; das ist eigentlich wie Würfeln, und wir leiten daraus im Moment noch gar nichts ab“? Ich meine, Professor Hecken hat ja danach gefragt. 70-Prozent- und 100-Prozent-Events – da planen Sie weitere Analysen –, das ist natürlich eine ganze Menge. Wie sehen Sie das denn? Also für mich ist das noch nicht ganz herausgekommen mit dem derzeitigen eingeschränkten Kenntnisstand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Meldungen von Herrn Professor Knob, Herrn Scheffe, Frau Weisel und Herrn Wörmann; Ihnen ist also die maximale Provokation gelungen, Frau Müller. Jetzt steht der Elefant mitten im Raum. – Bitte schön, Herr Professor Knob.

Herr Prof. Dr. Knob (DGHO): Vielen Dank für die wirklich spannenden und provokanten Fragen. – Ich möchte noch einmal auf folgenden Punkt eingehen. Wir designen Studien, überlegen uns etwas zur Statistik und stellen Endpunkte auf. So wie die Kurven dann sind, sind sie. Ich glaube, man muss ganz klar sagen: Wenn eine Studie negativ ist, ist sie negativ, und dann sind die Kurven so gelaufen, wie sie gelaufen sind.

Ein zweiter Punkt. Die Gruppengröße ist einfach so klein, dass man, glaube ich, dann konsistent sein muss. Wenn man sagt: „Sie ist so klein, und sie sagt uns nichts beim PFS“, dann muss man auch diese OS-Kalamität momentan so stehen lassen und muss eben – die Kollegin hat es gerade gesagt – die Ereignis-getriggerte weitere Statistik abwarten, um dann abschließend bewerten zu können. Aber man kann sich vorstellen, dass es natürlich bei einzelnen Ereignissen und einer so kleinen Gruppe dann zu sehr, sehr ungestümen Ausreißern kommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben, da sich Herr Scheffe nach den Professoren einreicht, zuerst Frau Professor Weisel und danach Herr Professor Wörmann das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Auch ich habe mir Gedanken darüber gemacht, vor allen Dingen, weil wir schon einmal über eine OS-Kurve gestrauchelt sind; da ist es mal sechs Monate runtergegangen bei einer gewissen Subgruppe bei einer anderen Substanz usw. Ich würde hier, kurz zusammengefasst, für die Würfel plädieren. 37,5 Prozent Maturität und dann die Situation, dass hier in dieser frühen Auswertung auch noch dieser Early Steep Drop im PFS enthalten ist mit der ungünstigsten Patientenpopulation, die da startet. Also, nach meinem Verständnis: Ich bin bei den Würfeln. Ich glaube, wir müssen wirklich 70 Prozent und am besten natürlich 100 Prozent abwarten. Ich bin mir relativ sicher, dass wir dann anders darauf blicken. Deswegen macht es mir im Alltag, wenn ich einen Patienten hinsichtlich Belantamab-Mafodotin berate – das war ja Ihre Frage – kein Kopfzerbrechen, also nicht im überbordenden Maße. Natürlich zerbricht man sich den Kopf über alles, aber nicht so, dass man hier Bauchschmerzen hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurzzusammenfassung: Kopfschmerzen ja, aber mir erscheint die Vergleichsgruppe wirklich nicht repräsentativ genug, um sie als Vergleich im Moment nutzen zu können. Wir werden das ganz, ganz intensiv weiterverfolgen. Wir haben uns aber auch in unseren Leitlinienprojekten bisher entschieden, es nicht herauszunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Scheffe, bitte.

Herr Dr. Schefe (GlaxoSmithKline): Wir können als pharmazeutischer Unternehmer sagen, dass wir selbst ja nicht glücklich darüber sind, dass wir uns die DREAMM-3-Studie mit einer ganz kleinen Subpopulation anschauen müssen. Diese Studie war darauf ausgerichtet, die Indikation in frühere Therapielinien zu erweitern; aus genannten Gründen ist das nicht gelungen. Jetzt schlagen wir uns mit 29 versus 15 Patienten in der Betrachtung herum. So eine OS-Kurve im Kontrollarm ist genährt von vier Ereignissen. Ich glaube, wir können uns alle ausrechnen, was passiert wäre, wenn es hier oder dort ein oder zwei Ereignisse mehr gegeben hätte. Von daher ist Würfeln wahrscheinlich aus methodischer Sicht tatsächlich keine falsche Analogie.

Einen Punkt, der mir wichtig ist, möchte ich hervorheben. Gucken Sie sich in der Subpopulation bitte die ORR an. Da sehen wir in der Gesamtpopulation bei Pomalidomid/Dexamethason 36 Prozent Ansprechrate. In der mehr vorbehandelten Later-Line-Population, die hier Gegenstand ist, steigt die Response Rate auf einmal auf 60 Prozent. Ich glaube, das ist nicht plausibel und illustriert ganz gut, was diese Population leisten kann und was nicht. Eines, was ich vielleicht nicht zur Beruhigung beitragen kann, aber ich möchte schon unterstreichen, dass das Arzneimittel auch in der regulären Versorgung seit mindestens 2019 eingesetzt wird. Wir haben Early-Access-Programme, Compassionate-Use-Programme und mittlerweile seit 2020 ja auch eine europäische Zulassung. Wenn wir uns die entsprechenden Real-World-Daten ansehen, stellen wir fest, dass wir keine Signale haben, dass die DREAMM-2-OS- und Ansprechraten überschätzt werden, eher im Gegenteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt frage ich Frau Müller und Frau Ludwig: Sind Ihre Fragen damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Meine Frage ist beantwortet. Ich habe jetzt mitgenommen, es ist mehr wie Würfeln. Ich frage mich dann, worüber wir hier sprechen. Also im Wesentlichen geht es in Richtung Würfeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Ja, auch meine Frage ist beantwortet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann sehe ich, dass es keine weiteren Fragen gibt. Wer macht die Zusammenfassung? – Frau Gleißner, wollen Sie jetzt das Würfelspiel darstellen? – Bitte schön.

Frau Dr. Gleißner (GlaxoSmithKline): Ich mache gerne den letzten Wurf. – Vielen Dank für die heutige Diskussion. Ich darf noch einmal kurz zusammenfassen, was wir besprochen haben. Das Dossier wurde eingereicht, basierend auf der DREAMM-2-Studie, die als Zulassungsstudie das gute Wirksamkeitsprofil von Belantamab-Mafodotin deutlich nachgewiesen hat. Die Ergebnisse der Teilpopulation ab der fünften Therapielinie aus der DREAMM-3-Studie sind nur sehr eingeschränkt interpretierbar. Es handelt sich bei Belantamab-Mafodotin aber um eine echte Monotherapie mit einzigartigem Wirkmechanismus; sie ist gerade in den späteren Therapielinien entscheidend für die Patienten und bietet ihnen entscheidende Vorteile. Es ist sehr schnell ersichtlich, ob ein Patient auf die Therapie anspricht oder nicht, und diejenigen Patienten, die ansprechen, profitieren dann auch von einem sehr lang anhaltenden Ansprechen. Gleichzeitig ist die Therapie ambulant durchführbar und verfügt über ein handhabbares Sicherheitsprofil, das mittlerweile gut bekannt ist. Gerade bei den intensiv vorbehandelten Myelom-Patienten ab der fünften Therapielinie stellt Belantamab-Mafodotin daher eine wichtige, wirksame und sichere Therapieoption dar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers. Herzlichen Dank an die klinischen Experten dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidungsfindung miteinbeziehen. – Damit beende ich diese Anhörung. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:15 Uhr