

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Belantamab-Mafodotin (BLENREP)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## **Modul 4 A**

*Belantamab-Mafodotin als Monotherapie für die 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*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>19</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>25</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	26
4.2 Methodik .....	42
4.2.1 Fragestellung .....	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	45
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	55
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	56
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	56
4.2.5.2.2.1 Mortalität .....	58
4.2.5.2.2.2 Morbidität .....	58
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	64
4.2.5.2.2.4 Sicherheit .....	69
4.2.5.2.3 Analysierte Patientenpopulationen .....	71
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	83
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	86
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	102
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	103
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT .....	104
4.3.1.3.2	Mortalität – Gesamtüberleben – RCT .....	107
4.3.1.3.3	Morbidität – Ansprechen – RCT .....	115
4.3.1.3.3.1	Morbidität – Gesamtansprechen – RCT .....	117
4.3.1.3.3.2	Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – RCT .....	122
4.3.1.3.3.3	Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCT .....	125
4.3.1.3.3.4	Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen – RCT .....	128
4.3.1.3.3.5	Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT .....	133
4.3.1.3.4	Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT .....	137
4.3.1.3.5	Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 – RCT .....	146
4.3.1.3.6	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT .....	151
4.3.1.3.7	Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – RCT .....	168
4.3.1.3.8	Morbidität – EQ-5D VAS – RCT .....	177
4.3.1.3.9	Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – RCT .....	186
4.3.1.3.10	Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – RCT .....	198
4.3.1.3.11	Lebensqualität – FACT-GP5 – RCT .....	203
4.3.1.3.12	Lebensqualität – PGI-Items – RCT .....	208
4.3.1.3.13	Sicherheit – RCT .....	219
4.3.1.3.13.1	Endpunkte zu Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	219
4.3.1.3.13.2	Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – RCT .....	258
4.3.1.3.13.3	Sicherheit – OSDI – RCT .....	266
4.3.1.3.14	Subgruppenanalysen – RCT .....	277
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	279
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	280
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	280
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	281
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	281
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	281
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	282
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	284
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	284
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	284
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	284
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	285
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	286
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	286
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	287
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	288

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	289
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	289
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	290
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	290
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken .....	292
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	293
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen .....	294
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	295
4.3.2.3.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	309
4.3.2.3.4	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	309
4.3.2.3.4.1	Mortalität – Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen.....	310
4.3.2.3.4.2	Morbidität – Ansprechen – weitere Untersuchungen .....	315
4.3.2.3.4.3	Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	328
4.3.2.3.4.4	Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen .....	335
4.3.2.3.4.5	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen .....	337
4.3.2.3.4.6	Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – weitere Untersuchungen .....	359
4.3.2.3.4.7	Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – weitere Untersuchungen .....	369
4.3.2.3.4.8	Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen .....	386
4.3.2.3.4.9	Lebensqualität – NEI-VFQ-25 – weitere Untersuchungen .....	393
4.3.2.3.4.10	Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .....	397
4.3.2.3.4.11	Sicherheit – OSDI – weitere Untersuchungen.....	413
4.3.2.3.4.12	Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen .....	420
4.3.2.3.4.13	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	428
4.3.2.3.5	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	428
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	429
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	429
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	431
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	447
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	447
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	447
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	447
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	448
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	448
4.6	Referenzliste.....	449

<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>460</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>467</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>470</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>481</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>501</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>533</b>
<b>Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen und Abbildungen .....</b>	<b>573</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2 (Finale Analyse) und DREAMM-3 (Teilpopulation 5L+, Primäre Analyse).....	28
Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte.....	44
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien .....	47
Tabelle 4-4: Kriterien des Ansprechens der International Myeloma Working Group (IMWG).....	59
Tabelle 4-5: Antwortbogen PRO-CTCAE .....	71
Tabelle 4-6: Zuordnung von primären und alternativen Progressions- und Zensurterminen für die PFS-Analyse .....	75
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-14: Exposition mit der Studienmedikation (Belantamab-Mafodotin) und Dauer des <i>Follow-up</i> in der Studie DREAMM-3 (Primäre Analyse, <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+).....	90
Tabelle 4-15: Exposition mit der Studienmedikation (Pom/Dex) und Dauer des <i>Follow-up</i> in der Studie DREAMM-3 (Primäre Analyse, <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+).....	91
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Teilpopulation 5L+).....	92
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation aus DREAMM-3 (Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Teilpopulation 5L+).....	94
Tabelle 4-18: Zusammenfassung zu nachfolgenden Anti-Krebs-Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Teilpopulation 5L+) .....	97
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103

Tabelle 4-21: Operationalisierung für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – RCT	107
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	110
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse).....	112
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pom/Dex, Primäre Analyse)	112
Tabelle 4-26: Ableitung des bestätigten Ansprechens .....	115
Tabelle 4-27: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen – RCT .....	118
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Bestes Ansprechen mit Bestätigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse).....	120
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus DREAMM-3 (Primäre Analyse) .....	121
Tabelle 4-31: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – RCT.....	122
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-34: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCT .....	125
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-37: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen – RCT .....	129
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-40: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT .....	133
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-43: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT .....	137
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	141
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse) .....	143
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pom/Dex, Primäre Analyse).....	143
Tabelle 4-48: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 – RCT .....	146
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse).....	149
Tabelle 4-51: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORCT QLQ-C30 Symptomskalen – RCT .....	151
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-53: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-56: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – RCT .....	168
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Tabelle 4-58: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 und QLQ-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174



Tabelle 4-61: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS – RCT .....	178
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-63: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EQ-5D-3L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Tabelle 4-66: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – RCT .....	186
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-70: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen– RCT .....	198
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-74: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – FACT-GP5 – RCT..	203
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – FACT-GP5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-76: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments FACT-GP5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – FACT-GP5 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-78: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items – RCT....	208
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI-Items in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten der Erhebungsinstrumente PGIS und PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items, PGIS (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	212
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items, PGIS (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	213
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items: Zeit bis zum PGIC-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	216
Tabelle 4-84: Operationalisierung für den Endpunkte zu Unerwünschte Ereignisse – RCT.	219
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse Gesamthäufigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse).....	223
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	232
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad $\geq 3$ nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	239
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	245
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	249
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	250
Tabelle 4-92: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – RCT .....	258
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	259
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE, Maximum Post-Baseline Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	260
Tabelle 4-95: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – OSDI – RCT .....	266
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit – OSDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	268
Tabelle 4-97: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments OSDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	269
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	270

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) .....	272
Tabelle 4-100 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	278
Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	279
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	281
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	282
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	282
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	283
Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	283
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	285
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	286
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	286
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	287
Tabelle 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....	290
Tabelle 4-112: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen .....	290
Tabelle 4-113: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern /Studienresultatdatenbanken – weitere Untersuchungen .....	293
Tabelle 4-114: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	294
Tabelle 4-115: Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen .....	295
Tabelle 4-116: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	296
Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen .....	298
Tabelle 4-118: Exposition mit der Studienmedikation und Dauer des <i>Follow-up</i> in der Studie DREAMM-2 (Finale Analyse) .....	298
Tabelle 4-119: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographische Charakteristika) aus der Studie DREAMM-2 – weitere Untersuchungen .....	299
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie DREAMM-2 (Krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen .....	300
Tabelle 4-121: Zusammenfassung zu nachfolgenden Anti-Krebs-Therapien in der Studie DREAMM-2 – weitere Untersuchungen .....	304

Tabelle 4-122: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen .....	309
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen .....	309
Tabelle 4-124: Operationalisierung für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	310
Tabelle 4-125: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	311
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	311
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen.....	312
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen.....	313
Tabelle 4-129: Ableitung des bestätigten Ansprechens .....	315
Tabelle 4-130: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen.....	318
Tabelle 4-131: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen.....	319
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Bestes Ansprechen mit Bestätigung (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	319
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechrates (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	320
Tabelle 4-134: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – weitere Untersuchungen .....	321
Tabelle 4-135: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – weitere Untersuchungen .....	321
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	322
Tabelle 4-137: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	323
Tabelle 4-138: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	323
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	324
Tabelle 4-140: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen .....	325
Tabelle 4-141: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen .....	325
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	326

Tabelle 4-143: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	328
Tabelle 4-144: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	330
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	330
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	331
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	332
Tabelle 4-148: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen.....	335
Tabelle 4-149: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen.....	335
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – <i>Minimal Residual Disease</i> (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	336
Tabelle 4-151: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen .....	337
Tabelle 4-152: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen .....	338
Tabelle 4-153: Rücklaufquote zum Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Summenscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	338
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelitems, Veränderung zu Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen.....	341
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelitems – Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen.....	349
Tabelle 4-156: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – weitere Untersuchungen .....	359
Tabelle 4-157: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – weitere Untersuchungen .....	360
Tabelle 4-158: Rücklaufquote zum Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Domänenscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	361
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Veränderung von Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen.	363
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen ..	366
Tabelle 4-161: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – weitere Untersuchungen.....	369

Tabelle 4-162: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – weitere Untersuchungen .....	370
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Veränderung zu Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	371
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	378
Tabelle 4-165: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen .....	386
Tabelle 4-166: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen .....	387
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Veränderung von Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	388
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Behandlungsende, Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	390
Tabelle 4-169: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 – weitere Untersuchungen .....	393
Tabelle 4-170: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 – weitere Untersuchungen .....	394
Tabelle 4-171: Rücklaufquote zum Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 Gesamtscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	394
Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 Gesamtscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	395
Tabelle 4-173: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .....	397
Tabelle 4-174: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen .....	400
Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	400
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz $\geq 10\%$ (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	401
Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad $\geq 3$ (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	403
Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	404
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führten (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen.....	405
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen.....	406

Tabelle 4-181: Inzidenz, Dauer und Besserung der kornealen Veränderungen und Symptome bei Patienten, die in der Studie DREAMM-2 Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg erhielten (Safety Population) .....	408
Tabelle 4-182: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – OSDI – weitere Untersuchungen.....	413
Tabelle 4-183: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit – OSDI – weitere Untersuchungen.....	414
Tabelle 4-184: Rücklaufquote zum Endpunkt Sicherheit – OSDI (Gesamtscore, Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	414
Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI-Gesamtscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	415
Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI-Subskalen (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	416
Tabelle 4-187: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen.....	420
Tabelle 4-188: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen.....	421
Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – Maximum Post-Baseline Score (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen .....	421
Tabelle 4-190: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2 (Finale Analyse) und DREAMM-3 (Teilpopulation 5L+, Primäre Analyse).....	432
Tabelle 4-191: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	447
Tabelle 4-192: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	470
Tabelle 4-193: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	472
Tabelle 4-194: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	481
Tabelle 4-195: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	491
Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 207495 (DREAMM-3) .	501
Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205678 (DREAMM-2) nach TREND .....	517
Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 204795 (DREAMM-3) .....	534
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205678 (DREAMM-2).....	550

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Abbildung 4-2: Studiendesign DREAMM-3 .....	99
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	111
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	113
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Pom/Dex, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	114
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	128
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Besten Ansprechen (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	132
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	136
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	142
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	144
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Pom/Dex, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	145
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	150
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz, Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	157
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue, Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	158
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz, Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	161
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	162



Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	163
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	164
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome, Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	173
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome, Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	175
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	176
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	182
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) ..	184
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	185
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	190
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	193
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung $\geq 10$ Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	194
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-GP5 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung $\geq 1$ Punkt (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	207
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-Items, PGIS – Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15% (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	213
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-Items, PGIS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) ..	214
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-Items, PGIS – Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	215
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zum ersten positiven Responder (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	217

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zum ersten negativen Responder (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	218
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	225
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad $\geq 3$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	226
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	227
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	228
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	229
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zur Dosisunterbrechung/-verzögerung führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	230
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zur Dosisreduktion führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	231
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OSDI, Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)...	272
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OSDI, Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+).....	274
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OSDI, Gesamtscore – Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+) .....	275
Abbildung 4-44: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	292
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Finale Analyse, DREAMM-2).....	312
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2) .....	314
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2) .....	314
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (Finale Analyse, DREAMM-2) .....	327
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Finale Analyse, DREAMM-2) .....	331

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2) .....	333
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2) .....	334
Abbildung 4-52: EORTC QLQ-C30 Schmerz: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2).....	358
Abbildung 4-53: EORTC QLQ-C30 Fatigue: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2).....	359
Abbildung 4-54: EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2) .....	368
Abbildung 4-55: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2).....	385
Abbildung 4-56: NEI-VFQ-25 – Veränderung des allgemeinen Sehvermögens von Baseline (95% KI) (Finale Analyse, DREAMM-2).....	396
Abbildung 4-57: Übersicht der Symptome (Inzidenz $\geq 5\%$ ) bei Patienten mit Keratopathie (gemäß GSK-Skala) im 2,5 mg/kg KG Belantamab-Mafodotin-Studienarm (Finale Analyse, DREAMM-2) .....	409
Abbildung 4-58: OSDI – Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen von Baseline (95% KI) (Finale Analyse, DREAMM-2).....	419
Abbildung 4-59: PRO-CTCAE Ergebnisse für „Verschwommenes Sehen“; Schweregrad (oben) und Beeinträchtigung (unten) .....	426
Abbildung 4-60: PRO-CTCAE Ergebnisse für „Fatigue“; Schweregrad (oben) und Beeinträchtigung (unten).....	427
Abbildung 4-61: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 207495 (DREAMM-3).....	516
Abbildung 4-62: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 205678 (DREAMM-2, Datenschnitt vom 31.03.2022) .....	532

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5L+	<i>Fifth Line plus</i> (Fünfte Linie plus)
ADA	<i>Anti-Drug Antibodies</i> (Anti-Drug-Antikörper)
ADC	<i>Antibody Drug Conjugate</i> (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
AESI	<i>Adverse Events of Special Interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AK-CD38	Anti-CD38-Antikörper
ALT	Alanin Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
ARD	<i>Absolute Risk Difference</i> (Absolute Risikodifferenz)
ART	Antiretrovirale Therapie
ASCT	<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> (autologe Stammzelltransplantation)
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Fläche unter der Kurve)
BCMA	<i>B-Cell Maturation-Antigen</i> (B-Zell Reifungs-Antigen)
BCVA	<i>Best Corrected Visual Acuity</i> (Bestkorrigierte Sehschärfe)
bzw.	Beziehungsweise
C1D1	Cycle 1 Day 1 (Zyklus 1 Tag 1)
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CBR	<i>Clinical Benefit Rate</i> (klinische Verbesserungsrate)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
C <sub>max</sub>	<i>Maximum observed concentration</i> (Maximal beobachtete Konzentration)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	<i>Complete Response</i> (vollständiges Ansprechen)
CRF	<i>Case Report Form</i> (Prüfbogen)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Cys-mcMMAF	Cysteine-maleimidocaproyl Monomethyl Auristatin-F

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
d.h.	Das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DoR	<i>Duration of Response</i> (Dauer des Ansprechens)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC-IL52	Domäne Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20
EoT	<i>End of Treatment</i> (Behandlungsende)
EQ-5D-3L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions – Visual Analog Scale</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> (Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie)
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FI	Fachinformation
FLC	<i>Free Light Chain</i> (freie Leichtketten)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i> (Generalisierte Schätzgleichungen)
GSK	GlaxoSmithKline
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDAC	Histondeacetylase
HR	<i>Hazard Ratio</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IA	Interimanalyse
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IHC	<i>Immunohistochemistry</i> (Immunhistochemie)
IMiD®	<i>Immunomodulatory drugs</i> (Immunmodulator)
IMWG	International Myeloma Working Group (Internationale Myelom-Arbeitsgruppe)
INR	<i>International Normalization Ratio</i> (Internationales Normalisierungsverhältnis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	<i>Independent Review Committee</i> (Unabhängiges Gutachterkomitee)
ISS	<i>International Staging System</i>
ITT	<i>Intention To treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i> (Interaktives Sprachauskunftssystem)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KVA	<i>Keratopathy Visual Acuity</i> (Keratopathie Sehschärfe)
l	Liter
ld-Dexamethason	<i>Low dose</i> (Niedrig Dosis) Dexamethason
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Lyo	Lyophilisat
mAK	Monoklonaler Antikörper
mAK-CD38	Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
Max	Maximum

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i> (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Milligramm
min	Minuten
Min	Minimum
mITT	<i>modified</i> (modifizierte) <i>Intention To Treat</i>
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
mOS	<i>Median Overall Survival</i> (Median Gesamtüberleben)
MR	<i>Minimal Response</i> (minimales Ansprechen)
MRD	<i>Minimal Residual Disease</i> (Minimale Resterkrankung)
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> (Magnetresonanztomographie)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
n	<i>Number</i> (Anzahl)
N	<i>Total Number</i> (Gesamtanzahl)
NB	Nicht berechnet
NBB	Nicht berechenbar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	<i>Not evaluable</i> (Nicht auswertbar)
NEI-VFQ-25	<i>National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	<i>Overall Response Rate</i> (Gesamtansprechrage)
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
p	p-Wert
PACT	<i>Post Analysis Continued Treatment</i>
PD	<i>Progressive Disease</i> (Krankheitsprogression)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	<i>Progression Free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben bei der nachfolgenden Therapielinie
PGI	<i>Patient Global Impression</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PI	Proteasom-Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
Pom/Dex	Pomalidomid/Dexamethason
PoS 6/12	Überlebenschance nach 6/12 Monaten
PR	<i>Partial Response</i> (partiell Ansprechen)
PRO-CTCAE	<i>Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module</i>
QLQ-MY20	<i>Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module</i>
QoL	<i>Quality of Life</i> (Lebensqualität)
RAP	<i>Research and Analysis Plan</i> (Forschungs- und Analyseplan)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie)
RMST	<i>Restricted Mean Survival Time</i>
RR	Relatives Risiko
RRMM	Rezidiertes/refraktäres multiples Myelom
sBCMA	<i>Soluble B-cell maturation antigen</i> (Serum B-Zell Reifungsantigen)
sCR	<i>Stringent Complete Response</i> (stringentes vollständiges Ansprechen)
SCT	<i>Stem Cell Transplantation</i> (Stammzelltransplantation)
SD	<i>Stable Disease</i> (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	<i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA
SPD	<i>Sum of Products of Diameters</i> (Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser)
StD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
$t_{1/2}$	<i>Terminal phase half-life</i> (Halbwertszeit)
t <sub>max</sub>	<i>Time of maximum observed concentration</i> (Zeit bis zum Erreichen der maximal beobachteten Konzentration)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTP	<i>Time to progression</i> (Zeit bis zur Progression)
TTR	<i>Time to response</i> (Zeit bis zum Ansprechen)
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> (Obere Grenze der Norm)
USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VGPR	<i>Very Good Partial Response</i> (sehr gutes partielles Ansprechen)
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientengruppe „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem Immunmodulator (IMiD®) und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (anti-CD38-mAK) ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.“ (<sup>1</sup>GSK, 2022).

In dem ersten Verfahren zur Nutzenbewertung im Jahr 2020/2021 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine Befristung der Nutzenbewertung festgelegt. Der Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) unter anderem die Vorlage der finalen Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) sowie die Vorlage von Ergebnissen aus dem primären Datenschnitt der aktuell noch laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie 207495 (DREAMM-3) zum vorliegenden Anwendungsgebiet forderte. Um der Befristungsaufgabe des G-BA zum Beschluss vom 04.03.2021 nachzukommen, werden die finalen Ergebnisse der Studie DREAMM-2 mit dem Datenschnitt vom 31.03.2022 sowie die primären Ergebnisse der Studie DREAMM-3 mit dem Datenschnitt vom 12.09.2022 im vorliegenden Dossier dargestellt. Die DREAMM-3-Studienpopulation wurde für das Dossier auf die Zielpopulation gemäß Zulassung bzw. Fachinformation (FI) zugeschnitten. Im Folgenden wird die Zielpopulation als „Teilpopulation 5L+“ definiert.

Der medizinische Zusatznutzen gilt für Belantamab-Mafodotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt (<sup>2</sup>EC, 2020).

### Datenquellen

Die Basis für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin bildet die Studie 205678 (DREAMM-2), in die Patienten aufgenommen wurden, die mindestens drei Therapielinien erhalten hatten, darunter einen PI, einen IMiD® und einen mAK-CD38. Insgesamt 92% der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten zum Zeitpunkt des Screenings bereits vier oder mehr Therapielinien abgeschlossen. Weiterhin wird die Studie 207495 (DREAMM-3) zur Bewertung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Belantamab-Mafodotin herangezogen. In der Studie wurden Patienten mit refraktärem/rezidiivtem Multiplem Myelom mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien eingeschlossen. Aus dieser Studie werden Daten der Studienpopulation gemäß der zulassungsrelevanten Teilpopulation 5L+ präsentiert.

Eine systematische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1) und auf der Website des G-BA identifizierten keine weiteren Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie DREAMM-2 erfolgte anhand der Kriterien des *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design* (TREND)-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienbericht und Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E). Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie DREAMM-3 erfolgte anhand der Kriterien des *Consolidated Standards Of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E).

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie DREAMM-3 ergab ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene, insbesondere aufgrund des starken Zuschnitts der DREAMM-3-Studienpopulation auf die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ und der damit einhergehenden geringen Fallzahl (im Belantamab-Mafodotin-Arm Zuschnitt von 218 Patienten auf 29 Patienten und im Pomalidomid/Dexamethason [Pom/Dex]-Arm Zuschnitt von 107 Patienten auf 15 Patienten).

Die herangezogenen Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 untersuchten jeweils patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 erläutert. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die jeweils betrachtete Patientenpopulation dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im Folgenden werden die finalen Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) und die Ergebnisse der primären Analyse für die gemäß Zulassung relevanten Teilpopulation 5L+ der Studie 207495 (DREAMM-3) zusammenfassend dargestellt. Auf dieser Basis wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eingestuft.

#### ***DREAMM-2:***

Da die zugelassene Dosis von Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG) beträgt, beschränkt sich die Darstellung und Ableitung des Zusatznutzens aus der Studie DREAMM-2 auf diese Dosis. Zum Zeitpunkt der Einreichung zur Neubewertung nach Fristablauf waren für die Studie DREAMM-2 insgesamt Daten aus vier Datenschnitten verfügbar (Primäre Analyse: 21.06.2019, 90 Tage Update: 20.09.2019, 13 Monate Update: 31.01.2020, Finale Analyse: 31.03.2022). Die Ergebnisse aus den ersten drei Datenschnitten wurden bereits in dem

Nutzendossier zur Erstbewertung dargestellt (<sup>3</sup>GSK, 2020). In diesem Dossier werden die Daten der finalen Analyse vom 31.03.2022 präsentiert. Die wichtigsten Ergebnisse der finalen Analyse sind in der Tabelle 4-1 für die einzelnen Endpunkte zusammengefasst.

### **DREAMM-3:**

Für die Studie DREAMM-3 liegen Ergebnisse aus dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 vor. Die DREAMM-3-Studienpopulation wurde für das Dossier auf die Teilpopulation 5L+, entsprechend der Zulassung (FI), zugeschnitten. Dies führt dazu, dass den bewertungsrelevanten Ergebnissen eine geringe Patientenzahl zugrunde liegt (gesamt: N=44, Belantamab-Mafodotin: N=29, Pom/Dex: N=15).

Die wichtigsten Ergebnisse der primären Analyse der zulassungsrelevanten Teilpopulation 5L+ sind in der Tabelle 4-1 für die einzelnen Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2 (Finale Analyse) und DREAMM-3 (Teilpopulation 5L+, Primäre Analyse)

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
<b>Mortalität, Schätzwert (95% KI)</b>				
Gesamtüberleben in Monaten	Median: 15,3 (9,9; 18,9) PoS 6: 72% (62; 80) PoS 12: 57% (46; 66)	Median: 9,5 (5,1; NBB) PoS 6: 55% (36; 71) PoS 12: 48% (29; 65)	Median: NBB (9,5; NBB) PoS 6: 93% (59; 99) PoS 12: 77% (43; 92)	HR: 2,02 (0,52; 7,85) <sup>6</sup> p=0,304 <sup>6</sup>  HR: 2,33 (0,60; 8,98) <sup>7</sup> p=0,210 <sup>7</sup>
<b>Morbidität, Schätzwert (95% KI)</b>				
Gesamt-ansprechrates	Anteil: 32% (22,9; 42,2)	Anteil: 21% (8,0; 39,7)	Anteil: 60% (32,3; 83,7)	Inverses RR: 2,90 (1,27; 6,61)
Klinische Verbesserungsrate	Anteil: 36% (26,6; 46,5)	Anteil: 28% (12,7; 47,2)	Anteil: 60% (32,3; 83,7)	Inverses RR: 2,18 (1,06; 4,47)
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten	n (≥PR)=31 Median: 1,5 (1,0; 2,1)	n (≥PR)=6 Median: 0,8 (0,7; 12,5)	n (≥PR)=9 Median: 1,4 (0,7; 2,1)	Inverses HR: 1,10 (0,23; 5,15) p=0,846
Zeit bis zum Besten Ansprechen in Monaten	Nicht erhoben	n (≥PR)=6 Median: 2,4 (0,8; 12,5)	n (≥PR)=9 Median: 1,4 (0,7; 3,1)	Inverses HR: 1,43 (0,31; 6,57) p=0,644

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
Dauer des Ansprechens in Monaten	n (≥PR)=31 Median: 12,5 (4,2; 19,3)	n (≥PR)=6 Median: NBB (2,1; NBB)	n (≥PR)=9 Median: 8,2 (2,1; NBB)	Inverses HR: 0,47 (0,04; 5,68) p=0,549
Progressions-freies Überleben in Monaten	Median: 2,8 (1,6; 3,6)	Median: 2,6 (1,4; 5,7)	Median: 9,3 (3,5; NBB)	HR: 2,89 (0,91; 9,20) <sup>6</sup> p=0,063 <sup>6</sup>  HR: 3,01 (0,94; 9,66) <sup>7</sup> p=0,055 <sup>7</sup>
Progressions-freies Überleben 2 in Monaten	Nicht erhoben	Median: 5,7 (3,1; 13,7)	Median: 13,5 (8,6; NBB)	HR: 1,74 (0,63; 4,77) p=0,277
MRD-Negativität	n=14 (sCR/CR/VGPR) <sup>1</sup> Anteil : 36% (12,8; 64,9) n=9 (sCR/CR) <sup>1</sup> Anteil: 44% (13,7; 78,8)	Nicht auswertbar <sup>8</sup>		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Auswahl)				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Fatigue				
Verbesserung um ≥10 Punkte	n <sup>2</sup> =41 Responder <sup>3</sup> : 18 (44)	Responder: 13 (45) Median: 1,4 (0,8; NBB)	Responder: 8 (53) Median: 2,0 (0,8; NBB)	Inverses HR: 0,81 (0,23; 2,84) p=0,7622
Verschlechterung um ≥10 Punkte	NB	Responder: 18 (62) Median: 1,7 (1,0; 4,2)	Responder: 7 (47) Median: 2,1 (0,7; NBB)	HR: 0,56 (0,16; 1,97) p=0,3620
Schmerz				
Verbesserung um ≥10 Punkte	n <sup>2</sup> =41 Responder <sup>3</sup> : 15 (37)	Responder: 13 (45) Median: 2,7 (1,4; NBB)	Responder: 9 (60) Median: 1,4 (0,7; 6,3)	Inverses HR: 1,44 (0,47; 4,39) p=0,5094

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
<i>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	NB	Responder: 11 (38) Median: 4,3 (1,1; NBB)	Responder: 6 (40) Median: 8,0 (0,7; NBB)	HR: 0,54 (0,15; 1,88) p=0,3265
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen (Auswahl)				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Krankheitssymptome				
<i>Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	n <sup>2</sup> =39 Responder <sup>3</sup> : 14 (36)	Responder: 11 (38) Median: 9,9 (1,0; NBB)	Responder: 9 (60) Median: 1,8 (0,7; 4,2)	Inverses HR: 0,93 (0,29; 2,92) p=0,9395
<i>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	NB	Responder: 17 (59) Median: 1,7 (1,3; 5,0)	Responder: 7 (47) Median: 9,3 (1,4; NBB)	HR: 0,84 (0,26; 2,68) p=0,7641
EQ-5D VAS (nur DREAMM-3)				
	-	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
<i>Verbesserung um <math>\geq 15\%</math><sup>9</sup></i>	Nicht erhoben	Responder: 4 (14) Median: NBB (6,9; NBB)	Responder: 7 (47) Median: 7,0 (2,8; NBB)	Inverses HR: 3,55 (0,80; 15,77) p=0,0804
<i>Verschlechterung um <math>\geq 15\%</math><sup>9</sup></i>	Nicht erhoben	Responder: 8 (28) Median: 20,7 (1,6; 20,7)	Responder: 5 (33) Median: 13,9 (2,9; NBB)	HR: 0,65 (0,13; 3,28) p=0,5966
<b>Lebensqualität</b>				
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Auswahl)				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Globaler Gesundheitszustand/LQ				
<i>Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	n <sup>2</sup> =41 Responder <sup>3</sup> : 7 (17)	Responder: 10 (34) Median: NBB (1,0; NBB)	Responder: 8 (53) Median: 3,6 (0,7; NBB)	Inverses HR: 1,00 (0,27; 3,67) p=0,9858
<i>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	NB	Responder: 16 (55) Median: 2,3 (1,0; 9,1)	Responder: 9 (60) Median: 2,5 (0,8; 9,1)	HR: 0,38 (0,02; 6,20) p=0,4846

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
FACT-GP5 (nur DREAMM-3)				
	-	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>9</sup>	Nicht erhoben	Responder: 13 (45) Median: 1,5 (1,1; NBB)	Responder: 9 (64) Median: 1,5 (0,7; 5,6)	HR: 0,49 (0,13; 1,89) p=0,2937
PGI-Items (nur DREAMM-3)				
	-	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
PGIS				
Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>9</sup>	Nicht erhoben	Responder: 7 (24) Median: 12,4 (1,7; NBB)	Responder: 6 (40) Median: 13,9 (2,9; 13,9)	HR: 1,60 (0,29; 8,86) p=0,5881
Permanente Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>9</sup>		Responder: 1 (3) Median: NBB (6,9; NBB)	Responder: 1 (7) Median: NBB	HR: >999,99 (<0,01; NBB) p=0,3865
PGIC				
Positive Responder	Nicht erhoben	Responder: 10 (34) Median: 4,3 (1,4; 5,7)	Responder: 13 (87) Median: 1,6 (1,4; 1,7)	Inverses HR: 1,30 (0,42; 3,99) p=0,6533
Negative Responder		Responder: 10 (34) Median: 4,4 (1,7; NBB)	Responder: 4 (27) Median: NBB (4,2; NBB)	Inverses HR: 1,28 (0,32; 5,18) 0,7299
NEI-VFQ-25 (nur DREAMM-2)				
	Veränderung zu Baseline an EoT	-		
Gesamtscore	n=58 mediane Veränderung: -2,6 (Min: -56; Max:17)	Nicht erhoben		
<b>Sicherheit, n (%)</b>	<b>N=95<sup>4</sup></b>	<b>N=29<sup>5</sup></b>	<b>N=14<sup>5</sup></b>	<b>N=29<sup>5</sup>/ N=14<sup>5</sup></b>
Jegliche UE	93 (98)	28 (97)	13 (93)	HR: 0,99 (0,51; 1,93) p=0,9971



Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
SUE	43 (45)	13 (45)	5 (36)	HR: 2,18 (0,76; 6,29) p=0,1402
UE CTCAE $\geq 3$	81 (85)	20 (69)	12 (86)	HR: 0,90 (0,44; 1,85) p=0,7634
SUE, die zum Tod führten	4 (4)	2 (7)	1 (7)	HR: 0,94 (0,09; 10,38) p=0,9606
UE, die zum Therapieabbruch führten	11 (12)	1 (3)	2 (14)	HR: 0,31 (0,03; 3,52) p=0,3169
UE, die zu Dosisreduktion führten	34 (36)	5 (17)	6 (43)	HR: 0,52 (0,16; 1,73) p=0,2809
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)	12 (41)	8 (57)	HR: 1,03 (0,41; 2,61) p=0,9528
<b>OSDI</b>				
	Veränderung zu Baseline an EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Gesamtscore	n=58 mediane Veränderung: 2,8 (Min: -21; Max: 70)	-	-	-
Verbesserung um $\geq 15\%$ <sup>9</sup>	NB	Responder: 4 (14) Median: NBB (NBB; NBB)	Responder: 1 (7) Median: NBB (NBB; NBB)	Inverses HR: 0,59 (0,05; 7,38) p=0,6789
Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>9</sup>	NB	Responder: 11 (38) Median: 3,0 (1,4; NBB)	Responder: 8 (57) Median: 4,2 (0,8; NBB)	HR: 1,07 (0,31; 3,67) p=0,9169

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
<sup>1</sup> Patienten mit VGPR/CR/sCR bzw. sCR/CR und MRD-Analyse <sup>2</sup> Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt (Behandlungsende) <sup>3</sup> Responder = Verbesserung $\geq 10$ Punkte (MCID) <sup>4</sup> Full-Safety Population <sup>5</sup> Safety-Population <sup>6</sup> Analysen basierend auf den beiden Stratifizierungsfaktoren „ISS Stadium“ und „Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie“ entsprechend den Angaben aus dem zentralen Interactive Response Technology (IRT) System sowie dem Stratifizierungsfaktor „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet. <sup>7</sup> Analysen basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet. <sup>8</sup> Endpunkt in der Studie erhoben, aber aufgrund zu geringer Fallzahl mit vorliegenden MRD-Daten (n=3) nicht ausgewertet. <sup>9</sup> $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensionen – Visual Analog Scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; LQ: Lebensqualität; MCID: Minimum Clinically Important Difference; MRD: Minimal Residual Disease; NB: Nicht berichtet; NBB: Nicht berechenbar; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PGI: Patient Global Impression; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PoS 6/12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6/12 Monaten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin im zugelassenen Anwendungsgebiet. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Belantamab-Mafodotin umfasst Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Vortherapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD® und einem mAK-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (<sup>1</sup>GSK, 2022).

Die Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin besteht aus älteren, multimorbiden chronisch kranken Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (RRMM) im fortgeschrittenen Stadium mit einer hohen progressions- als auch therapiebedingten Krankheitslast und schlechter Prognose. Remissionen zeigen in diesem Krankheitsstadium häufig eine kurze Dauer und das Ansprechen auf die zur Verfügung stehenden Behandlungen ist sehr heterogen (<sup>4</sup>Gandhi, et al., 2019;<sup>5</sup>Chari, et al., 2019). Daher ist der Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die in diesem späten Krankheitsstadium wirksam sind und die ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen, hoch. Ziel der Behandlung von Patienten mit symptomatischem RRMM ist es, eine bestmögliche Remission mit zügiger Kontrolle der

Symptome zu erreichen, um eine Normalisierung der Myelom-bedingten Komplikationen bei größtmöglichem Erhalt der Lebensqualität und Beachtung der Patientenwünsche zu erzielen. Dabei soll eine zusätzliche Belastung der Patienten durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen, soweit möglich, vermieden werden. Das langfristige Ziel der Therapie ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (<sup>6</sup>DGHO, 2018;<sup>7</sup>AWMF, 2022). Belantamab-Mafodotin, mit einem einzigartigen Wirkmechanismus, stellt für die stark vortherapierten RRMM-Patienten eine wirksame und notwendige Erweiterung der Therapiemöglichkeiten dar.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin wurde in der zweiarmigen, offenen Phase-II-Studie 205678 (DREAMM-2) und der zulassungsrelevanten Teilpopulation 5L+ der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie 207495 (DREAMM3) untersucht. Die Studien beinhalten Endpunkte aus den patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

### ***Mortalität:***

DREAMM-2: Mit dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 (Finale Analyse) beträgt das mediane Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*) 15,3 Monate [95% Konfidenzintervall (KI): 9,9; 18,9]. Ein Anteil von 57% der Patienten sind ein Jahr nach Behandlungsbeginn noch am Leben (Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten [95% KI]: 0,57 [0,46; 0,66]). Die Analyse getrennt nach Kategorie des Ansprechens zeigt, dass Patienten welche gemäß *Independent Review Committee (IRC)*-Bewertung nach den Internationale Myelom-Arbeitsgruppe (IMWG)-Kriterien auf die Therapie mit  $\geq$  partiellem Ansprechen (*Partial Response, PR*) oder  $\geq$  minimalem Ansprechen (*Minimal Response, MR*) ansprechen, ein deutlich verlängertes medianes OS aufweisen. Das OS beträgt 30,7 Monate (95% KI: 18,9; Nicht berechenbar [NBB]) im Falle von  $\geq$  PR und 35,3 Monate (95% KI: 19,6; NBB) bei Vorliegen von  $\geq$  MR.

DREAMM-3: Zum primären Datenschnitt vom 12.09.2022 (Primäre Analyse) beträgt das mediane OS für die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ im Belantamab-Mafodotin-Arm 9,5 Monate (95% KI: 5,1; NBB). Im Vergleich zur Behandlung mit Pom/Dex ist das HR nicht signifikant unterschiedlich (HR: 2,02; 95% KI: 0,52; 7,85,  $p=0,304$ ). Die Analyse basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im Prüfbogen (*Case Report Form, CRF*) berichtet, ergibt mit HR: 2,33 (95% KI: 0,60; 8,98,  $p=0,2107$ ) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Die Analyse des OS getrennt nach Kategorie des Ansprechens zeigt, dass Patienten, die mit Belantamab-Mafodotin behandelt wurden und auf die Therapie mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR ansprechen, zum primären Datenschnitt ein deutlich verlängertes medianes OS aufweisen. Das mediane OS beträgt zum primären Datenschnitt 18,7 Monate (95% KI: 4,9; NBB) im Falle von  $\geq$ PR und ist nicht erreicht (95% KI: 4,9; NBB) bei Vorliegen von  $\geq$ MR. Unter Behandlung mit Pom/Dex ist bei Vorliegen von  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR das mediane OS jeweils nicht erreicht (95% KI: 9,5; NBB). Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Analyse und der noch nicht erlangten Datenreife zum primären Datenschnitt kann das OS nicht abschließend bewertet werden. Die finale Analyse steht noch aus.

Insgesamt ist, verglichen mit klinischen Studiendaten (<sup>5</sup>Chari, et al., 2019) und auch Daten aus dem Versorgungsalltag (<sup>4</sup>Gandhi, et al., 2019;<sup>8</sup>Costa, et al., 2019) bei ähnlich stark vorbehandelten Patienten (dreifach refraktär und vier vorangegangene Therapien), die Verlängerung der Überlebenszeit unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin – insbesondere für Patienten mit Ansprechen – als klinische bedeutsamer Fortschritt zu beurteilen.

### **Morbidität:**

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Endpunkte Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Progressionsfreies Überleben, *Minimal Residual Disease* (MRD)-Negativitätsrate sowie Symptome gemäß *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module* (QLQ-C30) und *EORTC Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module* (QLQ-MY20) Symptomskalen und für DREAMM-3 zusätzlich der Gesundheitszustand mittels *European Quality of Life 5 Dimensions – Visual Analog Scale* (EQ-5D VAS).

### **Ansprechen:**

DREAMM-2: Die Gesamtansprechrage in der Studie 205678 (DREAMM-2) betrug 32% (mindestens PR). Insgesamt 2% der Patienten erreichten im Verlauf der Studie ein stringentes, komplettes Ansprechen, 7% ein komplettes Ansprechen, weitere 9% ein sehr gutes partielles Ansprechen und 13% ein partielles Ansprechen. Bei 4% der Patienten zeigte sich ein minimales Ansprechen und bei 28% der Patienten wurde eine stabilisierte Erkrankung beobachtet. Somit profitierten 64% der Patienten von einem insgesamt guten Ansprechen unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin. Die Zeit bis zum Ansprechen (PR oder besser) bezogen auf Patienten mit Ansprechen betrug im Median 1,5 Monate (95% KI: 1,0; 2,1) und das Ansprechen dauerte 12,5 Monate an (95% KI: 4,2; 19,3).

DREAMM-3: Die Gesamtansprechrage in der Studie DREAMM-3 für die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ betrug zum primären Datenschnitt im Belantamab-Mafodotin-Arm 21% (mindestens PR) und im Pom/Dex-Arm 60%. Unter Pom/Dex-Behandlung erreichten 13% der Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen und 47% ein partielles Ansprechen. Weitere 27% der Patienten wiesen eine stabile Erkrankung auf. Kein Patient erreichte ein komplettes Ansprechen. Insgesamt profitierten 87% der Patienten von einem Ansprechen mit Pom/Dex-Therapie. Im Vergleich erreichten im Belantamab-Mafodotin-Arm insgesamt 3% der Patienten ein stringentes, komplettes Ansprechen, 3% ein komplettes Ansprechen, weitere 10% ein sehr gutes partielles Ansprechen und 7% ein partielles Ansprechen. Bei 7% zeigte sich ein minimales Ansprechen und bei 45% der Patienten wurde eine stabilisierte Erkrankung beobachtet. Insgesamt profitierten 72% der Patienten von einem insgesamt guten Ansprechen unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin.

Die Zeit bis zum Ansprechen (PR oder besser) bezogen auf Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR betrug im Belantamab-Mafodotin-Arm im Median 0,8 Monate (95% KI: 0,7; 12,5) und die Dauer des Ansprechens wurde zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (12.09.2022) noch nicht erreicht (95% KI: 2,1; NBB). Insgesamt 4 der 6 Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR wurden

in diesem Behandlungsarm zensiert, da diese sich noch im *Follow-up* ohne Ereignis befanden. Im Pom/Dex-Arm war die mediane Zeit bis zum Ansprechen etwas länger mit 1,4 Monaten (95% KI: 0,7; 2,1) und das Ansprechen dauerte im Median 8,2 Monate (95% KI: 2,1; NBB) an. Im Pom/Dex-Arm waren zum primären Datenschnitt 2 der 9 Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR im *Follow-up* und wurden zensiert. Der Vergleich der Behandlungsgruppen ergibt, bezogen auf die Zeit bis zum Ansprechen, keinen signifikanten Unterschied mit inversem HR: 1,10 (95% KI: 0,23; 5,15;  $p=0,846$ ). Auch die Dauer des Ansprechens unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen mit HR: 0,47 (95% KI: 0,04; 5,68,  $p=0,549$ ). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Dauer des Ansprechens unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin länger anhält als mit Pom/Dex. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten pro Behandlungsarm mit Ereignis und des noch laufenden *Follow-up* ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.

In der Gesamtschau wird durch die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin bei einem Teil der Patienten ein gutes Ansprechen erreicht. Die Zeit bis zum Ansprechen ist kurz. Patienten, die auf Belantamab-Mafodotin ansprechen, profitieren von einer langanhaltenden Response.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS):*

DREAMM-2: Bezogen auf die *Full-Analysis* Population betrug die Länge der medianen progressionsfreien Überlebenszeit zum finalen Datenschnitt 2,8 Monate (95% KI: 1,6; 3,6). Die Analyse des PFS getrennt nach IRC-beurteiltem Ansprechen ergibt, dass Patienten mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR ein längeres medianes PFS mit jeweils 13,8 Monaten (95% KI: 7,5; 20,0) aufweisen als Patienten mit SD oder PD/NE mit 2,2 Monaten (95% KI: 1,6; 3,0) bzw. 0,8 Monaten (95% KI: 0,7; 0,8).

DREAMM-3: Zum primären Datenschnitt betrug das mediane PFS für die relevante Teilpopulation 5L+ im Belantamab-Mafodotin-Studienarm 2,6 Monate (95% KI: 1,4; 5,7). Die 6-monatige PFS-Rate beträgt 31% (95% KI: 14; 49). Im Pom/Dex-Arm betrug das mediane PFS 9,3 Monate (95% KI: 3,5; NBB) mit einer 6-monatigen PFS-Rate von 63% (95% KI: 32; 83). Der Vergleich der Behandlungsarme zeigt keinen signifikanten Unterschied im PFS mit einem HR: 2,89 (95% KI: 0,91; 9,20;  $p=0,063$ ) bzw. basierend auf der Analyse mit den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, mit einem HR: 3,01 (95% KI: 0,94; 9,66,  $p=0,055$ ). Die Analyse des PFS getrennt nach Prüfarzt-beurteiltem Ansprechen zeigt, dass Patienten mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR in beiden Behandlungsarmen zum primären Datenschnitt ein längeres medianes PFS aufweisen als Patienten mit SD oder PD/NE. Im Belantamab-Mafodotin-Studienarm ist bei Vorliegen von  $\geq$ PR der Median nicht erreicht (95% KI: 2,8; NBB) und bei  $\geq$ MR beträgt das mediane PFS 10,3 Monate (95% KI: 2,8; NBB), während bei Patienten mit SD das mediane PFS 2,1 Monate (95% KI: 1,4; 5,7) und mit PD/NE 1,0 Monate (95% KI: 0,7; 1,0) beträgt. Im Pom/Dex-Arm beträgt das mediane PFS bei Vorliegen von  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR jeweils 9,3 Monate (95% KI: 2,8; NBB), während bei Patienten mit SD das mediane PFS 4,2 Monate (95% KI: 3,8; NBB) und mit PD/NE 1,1 Monate (95% KI: NBB; NBB) beträgt. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien des Ansprechens, ist die Aussagekraft eingeschränkt.

Dennoch ergeben sich aus der Analyse Hinweise darauf, dass bei Ansprechen  $\geq$ MR mit Belantamab-Mafodotin das PFS deutlich verlängert wird.

In der Gesamtschau zeigt sich in beiden Studien bei einem Ansprechen auf die Therapie mit Belantamab-Mafodotin ein verlängertes PFS, was im Hinblick auf die regelhaft schnell auftretenden Rezidive beim mehrfach vorbehandelten RRMM-Patienten als Fortschritt zu bewerten ist.

#### *Minimal Residual Disease (MRD):*

DREAMM-2: Von 14 Patienten im 2,5 mg/kg KG-Studienarm lagen zur finalen Analyse Daten zur MRD-Negativität vor. Fünf dieser Patienten (36%), welche VGPR als bestes Ansprechen zeigten, erreichten eine MRD-Negativität bis zu einem Wert von  $10^{-5}$  (eine Myelomzelle auf 100.000 normaler Plasmazellen detektiert mittels *Next Generation Sequencing* [NGS]). Vier dieser Patienten (44%), welche sCR als bestes Ansprechen zeigten, waren MRD-negativ. Da das Vorliegen einer MRD-Negativität zu einem langen PFS als auch zu einem langen OS führen kann, erzeugt die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin somit bei einem Teil der behandelten Patienten sehr tiefe Remissionen.

DREAMM-3: Der Endpunkt MRD-Negativität wurde in der Studie erhoben, aber aufgrund zu geringer Fallzahl mit vorliegenden MRD-Daten (n=3) nicht ausgewertet.

#### *EORTC Symptomskalen und Einzelitems:*

Die zügige Kontrolle der Symptome und das Erreichen einer Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen ist beim Multiplen Myelom, neben der bestmöglichen Remission, eines der Hauptziele der Behandlung (<sup>6</sup>DGHO, 2018). Die symptombezogenen Skalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfassen die Symptomatik der Patienten und wurden entsprechend der Domäne Morbidität zugeordnet. Für die Studie DREAMM-2 wurden Responderanalysen mit einer Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (entspricht der *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) zu Behandlungsende durchgeführt. Für die Studie DREAMM-3 wurden *Time-to-Event*-Analysen mit den Response-Kriterien „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“, „Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ durchgeführt. Im folgenden Abschnitt werden ausgewählte Ereignisse zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 dargestellt.

DREAMM-2: Hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserungen um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline, berichten bereits zu Woche 7 und Woche 13 44% bzw. 41% der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantwortet haben, eine Verbesserung für das beim RRMM besonders belastende Symptom Fatigue, welche sich auch zu Behandlungsende bei 44% zeigt. Auch in der Subskala Schmerz ist bereits zu Woche 7 und Woche 13 der Anteil an Respondern hoch mit 29% bzw. 31% und liegt zu Behandlungsende schließlich bei einem Anteil von 37%. Die Responderanalyse zu der klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im EORTC QLQ-MY20 zeigt, dass ein hoher Anteil von 36% der Patienten, welche noch in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantworteten, zu Behandlungsende eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in

der Dimension Krankheitssymptome erreichte. In der Domäne Nebenwirkungen der Behandlung zeigte sich bei 8% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zu Behandlungsende.

Insgesamt verbesserten sich bei einem relevanten Anteil der Patienten die sehr belastenden Symptome der Erkrankung wie Fatigue und Schmerz bzw. gesamthaft Krankheitssymptome während der Therapie mit Belantamab-Mafodotin, was den Erfolg der Therapie und den Nutzen für den Patienten bestätigt.

DREAMM-3: Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte, ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und der permanenten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im gesamten Beobachtungszeitraum haben 13 Patienten (45%) im Belantamab-Mafodotin-Arm eine erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz erreicht. Bei 11 Patienten (38%) im Belantamab-Mafodotin-Arm ist eine erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der EORTC QLQ-MY20 Symptomskala Krankheitssymptome im gesamten Beobachtungszeitraum aufgetreten.

*EQ-5D VAS (DREAMM-3):*

Mit dem EQ-5D VAS beurteilten die Patienten in der Studie DREAMM-3 ihren aktuellen Gesundheitsstatus. Die *Time-to-Event*-Analysen zeigen, dass eine erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 28% vs. 33% der Patienten im Pom/Dex-Arm nach im Median 20,7 Monaten bzw. 13,9 Monaten eintritt. Eine permanente klinisch relevante Verschlechterung konnte lediglich bei einem Probanden im Pom/Dex-Arm festgestellt werden. Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite, ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite und der permanenten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite für den EQ-5D VAS zeigen jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Gesundheitszustand der Patienten unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin bzw. Pom/Dex stabil bleibt.

### **Lebensqualität**

*EORTC Funktionsskalen:*

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bei den mehrfach vorthera-pierten Myelom-Patienten neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens von zentraler Bedeutung. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 eingesetzt. Die funktionellen Skalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurden der Domäne Lebensqualität zugeordnet. Für die Studie DREAMM-2 wurden Responderanalysen mit dem Kriterium „Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“ (entspricht der MCID) zu Behandlungsende durchgeführt. Für die Studie DREAMM-3 wurden *Time-to-Event*-Analysen mit den Response-Kriterien „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“,

„Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ durchgeführt.

DREAMM-2: In den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen berichteten zu Behandlungsende 27% der in der Studie verbliebenen Patienten, die den Fragebogen beantworteten, von einer klinisch relevant verbesserten körperlichen Funktion, die Rollenfunktion verbesserte sich bei 32%, die soziale Funktion bei 24%, der globale Gesundheitszustand bei 17% und finanzielle Schwierigkeiten bei 15% der Patienten.

Die Auswertung der EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen zeigte anhand der Responderanalyse, bezogen auf die Patienten, welche noch in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantworteten, dass in beiden funktionellen Domänen relevante Verbesserungen auftraten mit einem Anteil von 21% in der Domäne Zukunftsperspektive und bei 23% der Patienten in der Domäne Körperwahrnehmung. In der Gesamtschau ergibt sich bei einem relevanten Anteil eine klinisch relevante Verbesserung in den funktionellen Skalen unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin.

DREAMM-3: Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte, ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und der permanenten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

*FACT-GP5 (DREAMM-3):*

Mit dem FACT-GP5, ein einzelnes Item aus dem FACT-G, beurteilten die Patienten in der Studie DREAMM-3, wie belastend die Nebenwirkungen der Behandlung sind. Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite, ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

*PGI-Items (DREAMM-3):*

Mit dem *Patient Global Impression (PGI)*-Item *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* beurteilten die Patienten in der Studie DREAMM-3 den aktuellen Schweregrad ihrer Symptome. Mit dem zweiten Item, dem *Patient Global Impression of Change (PGIC)*, wurden die Patienten gebeten, alle Veränderungen ihrer Krankheitssymptome seit Beginn der Studie zu bewerten.

PGIS: Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verschlechterung, permanenten Verschlechterung und ersten klinisch relevanten Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im PGIS ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die *Time-to-event*-Analysen zeigen, dass eine klinisch relevante Verschlechterung bei 24% bzw. 40% der Patienten im Median nach 12,4 Monaten bzw. 13,9 Monaten eintritt. Eine permanente klinisch relevante Verschlechterung konnte lediglich bei einem Probanden pro Behandlungsarm festgestellt werden. Die *Time-to-event*-Analysen deuten



darauf hin, dass der Schweregrad der Symptome unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin bzw. Pom/Dex bei einem Großteil der Patienten stabil bleibt.

**PGIC:** Die *Time-to-event*-Analysen zum PGIC (Positive Responder und Negative Responder) ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### *NEI-VFQ-25 (DREAMM-2):*

Der Einfluss von Belantamab-Mafodotin auf die Visus-bezogene Lebensqualität wurde in der Studie DREAMM-2 anhand des Fragebogens *National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ-25) erhoben. Diese Bewertung beinhaltete beispielsweise die Fähigkeit, eine Zeitung zu lesen oder im Dunkeln oder tagsüber Auto zu fahren. Die Ergebnisse des Visus-bezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens NEI-VFQ-25 ergaben nur geringe numerische Verschlechterungen am Ende der Behandlung verglichen mit den Werten zur Baseline und deuten damit darauf hin, dass durch aufgrund ophthalmologischer Nebenwirkungen keine relevante Beeinträchtigung der Visus-bezogenen Lebensqualität festzustellen ist.

#### **Sicherheit:**

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE):*

Belantamab-Mafodotin weist ein handhabbares Verträglichkeitsprofil auf. In der Studie DREAMM-2 waren die am häufigsten erfassten UE Keratopathie (71%), gefolgt von verschwommenem Sehen (23%) und trockenen Augen (15%). Thrombozytopenie und Anämie traten bei 24% bzw. 27% der Patienten als hämatologische UE ebenfalls häufig auf. Die Studie DREAMM-3 zeigte für die Teilpopulation 5L+ bezüglich der Sicherheit keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale. Die am häufigsten auftretenden UE waren in der Studie DREAMM-3 unter Behandlung mit Belantamab-Mafodotin hauptsächlich hämatologischer Natur mit Thrombozytopenie (34%) und Anämie (28%) sowie den Augenerkrankungen zuzuordnen; mit Katarakt sowie verschwommenem Sehen (jeweils 14%). Unter Therapie mit Pom/Dex traten häufig die UE Thrombozytopenie (43%), Anämie (29%), Neutropenie (29%), COVID-19 (29%), Katarakt (21%), verringerte Neutrophilenzahl und peripheres Ödem (jeweils 21%) auf. Die Analyse der Inzidenzen ergaben im Vergleich zu Pom/Dex einen signifikanten Unterschied zugunsten von Belantamab-Mafodotin bei dem UE Neutropenie. Dieser signifikante Unterschied war auch bei Neutropenie mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  zugunsten von Belantamab-Mafodotin festzustellen. Neutropenie ist gemäß der FI zu Pomalidomid bei Patienten mit RRMM unter Pom/Dex-Behandlung eine der am häufigsten berichtete hämatologischen Nebenwirkungen (45,3%), neben Anämie (45,7%) und Thrombozytopenie (27%) und damit ein bekanntes UE (<sup>9</sup>BMS, 2022). Neuropathien wurden während der Studie nicht in erhöhter Rate gemeldet.

Die Ergebnisse für die Teilpopulation 5L+ der Studie DREAMM-3 zu den UE bestätigen damit das aus der Phase-II-Studie DREAMM-2 bekannte und in der FI ausgewiesene Sicherheitsprofil von Belantamab-Mafodotin (<sup>1</sup>GSK, 2022). Die in Verbindung mit der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin auftretenden kornealen UE sind in der Regel von CTCAE-Grad 1 oder 2, und treten vorübergehend auf. Diese UE sind zumeist reversibel und lassen sich, durch

ein entsprechendes engmaschiges Monitoring durch einen Ophthalmologen und die behandelnden Hämatologen/Onkologen überwachen. Falls indiziert ist durch Dosisanpassung, Therapiepausen oder Abbruch der Therapie eine Auflösung/Genesung des Ereignisses zu erreichen. Die meisten weiteren UE, die unter der Therapie mit Belantamab-Mafodotin auftreten, waren von hämatologischer Natur, die üblicherweise gut handhabbar sind und nicht zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Diese UE werden häufig bei Patienten mit RRMM auf Basis der vorherigen Therapielinien beobachtet.

#### *OSDI:*

Mit dem *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) bewerteten die Patienten in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 zusätzlich die Häufigkeit von trockenen Augen und ihre Sehfähigkeit (<sup>10</sup>Schiffman, et al., 2000).

DREAMM-2: Über die Zeit zeigte sich verglichen zur Baseline im OSDI zu Beginn der Behandlung zunächst eine leichte Verschlechterung der sehbezogenen Funktionen, die sich im weiteren Behandlungsverlauf fortlaufend verbesserte, und bis zum Studienende die Ausgangswerte fast wieder erreichte. Dies lässt darauf schließen, dass die unter der Behandlung beobachteten UE hinsichtlich Sehfähigkeit über den Beobachtungszeitraum transient auftreten und zumeist reversibel sind.

DREAMM-3: Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verschlechterung, permanenten klinisch relevanten Verschlechterung und ersten klinisch relevanten Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im OSDI-Gesamtscore ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine erste klinisch relevante Verschlechterung tritt bei 38% bzw. 57% nach 3 Monaten bzw. 4,2 Monaten auf. Eine klinisch relevante permanente Verschlechterung trat bei zwei bzw. einem Patienten auf.

#### **Fazit**

Im vorliegenden Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin für das zugelassene Anwendungsgebiet untersucht. Bei Belantamab-Mafodotin handelt es sich um ein Orphan Drug, sodass der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt gilt.

Die in diesem Nutzendossier vorgelegten finalen Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-2 zeigen eine lange Überlebenszeit mit einem medianen OS von 15,3 Monaten. Insbesondere für Patienten mit Ansprechen ( $\geq MR$ ) wird die Überlebenszeit deutlich auf 35,3 Monate verlängert. Die Gesamtansprechrage beträgt insgesamt 32%. Die Zeit bis zum Ansprechen (bezogen auf Patienten  $\geq PR$ ) ist kurz mit im Median 1,5 Monaten und die Dauer des Ansprechens betrug im Median 12,5 Monate. Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erzeugt bei einem Teil der Patienten sehr tiefe Remissionen, was anhand der MRD-Negativitätsrate von 36% (bezogen auf Patienten mit  $\geq VGPR$  und MRD-Daten) gezeigt wurde. Weiterhin ist insgesamt eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Symptomatik anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bei einem relevanten Anteil der Patienten erkennbar und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte gezeigt werden. Die finalen

Ergebnisse zu den UE bestätigen das handhabbare Verträglichkeitsprofil von Belantamab-Mafodotin.

Mit den primären Ergebnissen aus der Studie DREAMM-3 wurden zusätzlich direkt vergleichende Daten gegenüber der Standardtherapie Pom/Dex für die zugelassene Teilpopulation 5L+ vorgelegt. Aufgrund des Zuschnitts auf die Teilpopulation 5L+ ergibt sich eine geringe Fallzahl, welche unter anderem die Aussagekraft der Ergebnisse stark einschränkt. Die Studienergebnisse zum primären Datenschnitt zeigen für die Teilpopulation 5L+ im Vergleich zu Pom/Dex keine signifikanten Unterschiede im medianen OS. Für Patienten mit Ansprechen ( $\geq$ MR) unter Belantamab-Mafodotin zeigt sich, wie auch in der Studie DREAMM-2, ein deutlich verlängertes medianes OS (Median nicht erreicht). Einschränkend ist zu ergänzen, dass das OS aufgrund der noch nicht erlangten Datenreife zum primären Datenschnitt nicht abschließend bewertbar ist. Die Zeit bis zum Ansprechen unter Belantamab-Mafodotin (bezogen auf Patienten  $\geq$ PR) ist kurz mit 0,8 Monaten und die Dauer des Ansprechens erscheint länger anzuhalten als mit Pom/Dex (Median nicht erreicht vs. 8,2 Monate). Die *Time-to-Event*-Analysen zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex. Die Analysen zu den UE zeigen keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale und bestätigen das handhabbare Verträglichkeitsprofil von Belantamab-Mafodotin. Im Vergleich zu Pom/Dex zeigt sich beim UE Neutropenie ein signifikanter Vorteil zugunsten von Belantamab-Mafodotin.

In der Gesamtschau entsprechen die beobachteten Effekte einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Zulassung bestätigt eine positive Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Entsprechend wird Belantamab-Mafodotin als Monotherapie zur Behandlung dieser Patientenpopulation in der deutschen S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie empfohlen (<sup>7</sup>AWMF, 2022). Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ist ein **Anhaltspunkt** auf einen **nicht-quantifizierbaren** Zusatznutzen ableitbar.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie

- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientengruppe „Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD® und einem mAK-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.“ (<sup>1</sup>GSK, 2022)

In dem ersten Verfahren zur Nutzenbewertung im Jahr 2020/2021 wurde vom G-BA eine Befristung der Nutzenbewertung festgelegt. Der Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die EMA unter anderem die Vorlage der finalen Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) sowie die Vorlage von Ergebnissen aus dem primären Datenschnitt der aktuell noch laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie 207495 (DREAMM-3) zum vorliegenden Anwendungsgebiet forderte. Um der Befristungsaufgabe des G-BA zum Beschluss vom 04.03.2021 nachzukommen, werden die finalen Ergebnisse der Studie DREAMM-2 mit dem Datenschnitt vom 31.03.2022 sowie die primären Ergebnisse der Studie DREAMM-3 mit dem Datenschnitt vom 12.09.2022 im Dossier dargestellt. Die DREAMM-3-Studienpopulation wurde für das Dossier auf die Zielpopulation gemäß Zulassung bzw. FI zugeschnitten. Im Folgenden wird die Zielpopulation als „Teilpopulation 5L+“ definiert.

Der medizinische Zusatznutzen gilt für Belantamab-Mafodotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt (<sup>2</sup>EC, 2020).

### **Patientenpopulation**

Die Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Belantamab-Mafodotin als Monotherapie sind erwachsene Patienten, die bereits mindestens vier Vortherapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD® und einem mAK-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

**Intervention**

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgt intravenös mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG in 3-wöchigen Zyklen.

**Endpunkte**

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu betrachten:

Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte

<b>Dimension/Endpunktkategorie</b>
Endpunkt
<b>Mortalität</b>
Gesamtüberleben
<b>Morbidität</b>
Gesamtansprechrage (ORR)
Klinische Verbesserungsrate
Zeit bis zum Ansprechen
Zeit bis zum Besten Ansprechen
Dauer des Ansprechens
Progressionsfreies Überleben (PFS)
PFS2
<i>Minimal Residual Disease</i> (MRD)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Einzelitems
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen
EQ-5D VAS
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand / Funktionsskalen
EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen
FACT-GP5
PGI-Items
NEI-VFQ-25

<b>Dimension/Endpunktkategorie</b>
Endpunkt
<b>Sicherheit</b>
Unerwünschte Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE $\geq 3$
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
PRO-CTCAE
<i>Ocular Surface Disease Index (OSDI)</i>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensionen – Visual Analog Scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; PGI: Patient Global Impression; PRO: Patient reported outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ MY20: Quality of Life Questionnaire 20 item Multiple Myeloma Module

## Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis der Studie 205678 (DREAMM-2) und der zulassungsrelevanten Teilpopulation 5L+ der Studie 207495 (DREAMM-3) beantwortet. Bei der Studie DREAMM-2 handelt es sich um eine randomisierte, nicht-kontrollierte Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosierungen von Belantamab-Mafodotin bei Patienten mit RRMM untersuchte. Die Studie DREAMM-3 ist eine offene, aktiv-kontrollierte, randomisierte, noch laufende Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Belantamab-Mafodotin Monotherapie im Vergleich zu Pom/Dex untersucht. Mit Pom/Dex wird im Rahmen der patientenindividuellen Therapien ab der dritten Therapielinie ein Großteil der Patienten mit RRMM in der deutschen Versorgungsrealität behandelt (<sup>11</sup>iOM, 2023).

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

In Tabelle 4-3 ist eine Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt, die bei der Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien verwendet wurden. Zudem ist eine Begründung für die Auswahl der einzelnen Kriterien dargelegt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	<p><b>Patientenpopulation:</b> Erwachsene Patienten mit Multiplem 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 Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist.</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p>
E2	<p><b>Intervention:</b> Belantamab-Mafodotin Monotherapie mit Dosierung 2,5 mg/kg Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform und der zugelassenen Dosierung des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p><b>Endpunkte:</b> Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit</p>
E4	<p><b>Studientyp:</b> <b>für die Suche nach RCT:</b> Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), <b>für die Suche nach weiteren Untersuchungen:</b> weitere interventionelle klinische Studien Begründung: Für das vorliegende Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zulassungsbegründende Studien werden unabhängig von der Identifikation relevanter RCT oder interventioneller klinischer Studien dargestellt.</p>
E5	<p><b>Studiendauer:</b> Keine Einschränkungen Begründung: Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Studien relevant, welche in der Regel ein ereignisgesteuertes Studiendesign aufweisen. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren unerwünschten Ereignissen) kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.</p>
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht).
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
A3	Duplikat.
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E4 nicht erfüllten.	



### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Substanz Belantamab-Mafodotin wurde am 03.02.2023 eine Literaturrecherche in den Datenbanken *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Medline* und *Embase* durchgeführt.

Für die Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* wurde die Suchoberfläche *Cochrane Library* verwendet. Diese Suche nutzt, soweit vorhanden, sowohl Schlagwörter in Form von *Medical Terms* (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank *Medline* wurde die Suchoberfläche *PubMed* verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden sowohl Schlagwörter in Form von *Medical Terms* (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank *Embase* wurde die Suchoberfläche *PROQUEST Dialog* verwendet. Diese Suche nutzt sowohl *Emtree Terms* (*Embase subject headings*) als auch Freitextbegriffe.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A dargestellt.

Im Verzeichnis `Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1` und `-4-A4` sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

Für die Suche nach RCT:

- M4A\_Cochrane\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 03.02.2023 in der Datenbank *Cochrane* identifiziert wurden.)
- M4A\_Medline\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 03.02.2023 in der Datenbank *Medline* identifiziert wurden.)
- M4A\_Embase\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 03.02.2023 in der Datenbank *Embase* identifiziert wurden.)

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen:

- M4A\_Cochrane\_Anhang\_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 03.02.2023 in der Datenbank *Cochrane* identifiziert wurden.)
- M4A\_Medline\_Anhang\_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 03.02.2023 in der Datenbank *Medline* identifiziert wurden.)
- M4A\_Embase\_Anhang\_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 03.02.2023 in der Datenbank *Embase* identifiziert wurden.)

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff in folgenden Studienregistern durchgeführt.

- *clinicaltrials.gov*
- *EU Clinical Trials Register (EU-CTR)*
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)*

Außerdem wurde das *Clinical Data*-Suchportal der EMA und das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die über die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert wurden.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 01.02.2023.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien\_Modul4\AWG\_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 und -4-B4 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

Für die Suche nach RCT:

- M4A\_clinicaltrials.gov\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 01.02.2023 in der Datenbank *clinicaltrials.gov* identifiziert wurden.)
- M4A\_EU-CTR\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 01.02.2023 in der Datenbank EU-CTR identifiziert wurden.)
- M4A\_WHO ICTRP\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 01.02.2023 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen:

- M4A\_clinicaltrials.gov\_Anhang\_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 01.02.2023 in der Datenbank *clinicaltrials.gov* identifiziert wurden.)
- M4A\_EU-CTR\_Anhang\_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 01.02.2023 in der Datenbank EU-CTR identifiziert wurden.)

- M4A\_WHO ICTRP\_Anhang\_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 01.02.2023 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde am 03.02.2023 nach relevanten Informationen für die Neubewertung durchsucht. Hierbei konnten keine zusätzlichen Informationen identifiziert werden.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie*

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

*das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt pro Studie anhand der oben genannten Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potenziell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Darstellung der eingeschlossenen Studie DREAMM-2 erfolgt analog den Anforderungen des TREND-Statements von Item 1 bis 22 in Anhang 4-E.

Die Darstellung der eingeschlossenen Studie DREAMM-3 erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.



#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 205678 (DREAMM-2) und 207495 (DREAMM-3) werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

##### *Demografische Charakteristika*

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Ethnie
- *Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status (ECOG-PS)*

##### *Krankheitsspezifische Charakteristika*

- Zeit seit der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms (nur DREAMM-2)
- *International Staging System (ISS)*
- Erkrankungstyp
- Vortherapien
  - Anzahl Vortherapien
  - Art der Vortherapie (PI, Bortezomib, Carfilzomib, IMiD®, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD® sowie Autologe Stammzelltransplantation [*Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT*])
  - Refraktär (nur PI, Bortezomib, Carfilzomib, nur IMiD®, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD® sowie letzte Therapie)
- Derzeitige Erkrankung

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden, sofern nichts anderes angegeben ist, sowohl für die Studie 205678 (DREAMM-2) als auch für die Studie 207495 (DREAMM-3) Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben

- Morbidität
  - Ansprechen
    - Gesamtansprechen
    - Klinische Verbesserungsrate
    - Zeit bis zum Ansprechen
    - Zeit bis zum Besten Ansprechen (nur DREAMM-3)
    - Dauer des Ansprechens
  - Progressionsfreies Überleben
  - Progressionsfreies Überleben 2
  - MRD-Negativität (nur DREAMM-2)
  - Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
  - Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen
  - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (nur DREAMM-3)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen
  - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 Fragebogen Funktionsskalen
  - Lebensqualität gemäß FACT-GP5 Nebenwirkung der Behandlung (nur DREAMM-3)
  - Lebensqualität mittels PGI-Items: PGIS und PGIC (nur DREAMM-3)
  - Visus-bezogene Lebensqualität gemäß NEI-VFQ-25 (nur DREAMM-2)
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse
  - PRO-CTCAE
  - OSDI

#### 4.2.5.2.2.1 Mortalität

##### 4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)

###### Patientenrelevanz

Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Endpunkt dar (<sup>12</sup>BMJ, 2010).

Das OS ist der Goldstandard zum Nachweis eines klinischen Nutzens in onkologischen Studien. Der Endpunkt ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache (<sup>13</sup>Driscoll, et al., 2009;<sup>14</sup>Pazdur, 2008). Auf Basis des eindeutig feststellbaren Ereignisses „Tod“ ist der Endpunkt nicht subjektiv bewertbar und weder durch den Patienten noch durch den Endpunkterheber beeinflussbar. Sowohl das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der EMA als auch die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) empfehlen die Erhebung des Endpunktes OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (<sup>15</sup>CBER, 2018;<sup>16</sup>CHMP, 2016;<sup>17</sup>EMA, 2017).

###### Validierung/Operationalisierung

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 wird das OS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein dokumentiertes Sterbedatum aufweisen, werden zum letzten Datum, an dem sie lebend angetroffen wurden, zensiert. Der Endpunkt wird daher als valide eingestuft. In der Studie DREAMM-2 wurde eine OS-Analyse zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse durchgeführt. Eine aktualisierte OS-Analyse wurde am Ende der Studie gemäß Abschnitt 5.3 des Protokolls durchgeführt (<sup>18</sup>GSK, 2021). Die Interimsanalyse zu OS der DREAMM-3 erfolgte gemäß *Research and Analysis Plan* (RAP) zum primären Datenschnitt (<sup>19</sup>GSK, 2022). Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Analyse sowie der zum primären Datenschnitt noch nicht erlangten Datenreife, kann das OS nicht abschließend bewertet werden. Die finale OS-Analyse steht noch aus.

#### 4.2.5.2.2.2 Morbidität

##### 4.2.5.2.2.2.1 Endpunkte zum Ansprechen

###### Patientenrelevanz

Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) ist das erste Ziel einer Behandlung eines Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom eine bestmögliche Remission mit zügiger Kontrolle der Symptome, um eine Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen zu erreichen (<sup>6</sup>DGHO, 2018). Anhand der Ermittlung des Ansprechens spiegelt sich der Erfolg der Therapie bereits früh wider. Die Beurteilung des Ansprechens basiert in der Studie DREAMM-2 sowie in der Studie DREAMM-3 auf den 2016 IMWG-Kriterien (siehe Tabelle 4-4). Diese Kriterien beziehen zur Beurteilung der Response die Messung der Myelomzellen im Knochenmark über verschiedene für die Erkrankung definierten Marker ein: Eine Reduktion der Myelomzellen kann primär

anhand einer Senkung des monoklonalen Proteins (M-Protein) im Blut oder Serum detektiert werden (<sup>20</sup>Kumar, et al., 2016). Die Gesamtansprechrates zeigt basierend auf den objektiven Kriterien der IMWG den Erfolg der Behandlung und ist damit entscheidend für die weitere Therapie und zu treffende Entscheidungen über Folgetherapien.

Tabelle 4-4: Kriterien des Ansprechens der International Myeloma Working Group (IMWG)

Ansprechen	Kriterien des Ansprechens <sup>a</sup>
sCR	Vollständiges Ansprechen gemäß nachstehender Definition plus normales Verhältnis an freien Leichtketten ( <i>free light chains</i> , FLC) und Abwesenheit klonaler Zellen in der Knochenmarksbiopsie bestimmt durch Immunhistochemie ( $\kappa/\lambda$ -Verhältnis $\leq 4:1$ bzw. $\geq 1:2$ für $\kappa$ - und $\lambda$ -Patienten nach Zählung von $\geq 100$ Plasmazellen) <sup>b</sup>
CR	Negative Immunfixierung im Serum und Urin und Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und $<5\%$ Plasmazellen in Knochenmarkaspiraten
VGPR	M-Protein im Serum und Urin durch Immunfixation nachweisbar, aber nicht in der Elektrophorese, oder $\geq 90\%$ ige Verringerung des M-Proteins im Serum und M-Protein-Spiegel im Urin $<100$ mg pro 24 h
PR	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 50\%</math>ige Reduktion des M-Proteins im Serum plus Senkung des M-Proteins im Urin um <math>\geq 90\%</math> oder auf <math>&lt;200</math> mg pro 24 Stunden;</li> <li>Wenn das M-Protein im Serum und im Urin nicht messbar ist, ist anstelle der M-Protein-Kriterien eine <math>\geq 50\%</math>ige Verringerung des Unterschieds zwischen beteiligter und unbeteiligter FLC-Werten erforderlich;</li> <li>Wenn das M-Protein im Serum und Urin nicht messbar ist und der serumfreie Light-Assay ebenfalls nicht durchführbar ist, ist eine <math>\geq 50\%</math>ige Verringerung der Plasmazellen anstelle von M-Protein erforderlich, vorausgesetzt, der prozentuale Anteil der Plasmazellen im Knochenmark betrug <math>\geq 30\%</math>.</li> <li>Zusätzlich zu diesen Kriterien ist, falls zu Beginn der Studie vorhanden, eine <math>\geq 50\%</math>ige Größenreduktion aus dem jeweils längsten Längs- und Querdurchmesser (<i>Sum of Products of Diameters</i>, SPD)<sup>c</sup> von Weichteilplasmozytome erforderlich</li> </ul>
MR	$\geq 25\%$ , aber $\leq 49\%$ Verringerung des M-Proteins im Serum und Verringerung des M-Proteins im 24-Stunden-Urin um 50-89%. Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien, falls bei Studienbeginn vorhanden, eine $\geq 50\%$ ige Verringerung der Größe (SPD) <sup>c</sup> von Weichteilplasmozytomen ist ebenfalls erforderlich
SD	Nicht zur Verwendung als Indikator für das Ansprechen empfohlen; die Stabilität der Krankheit lässt sich am besten durch die Angabe der geschätzten Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit beschreiben. Nicht erfüllen der Kriterien für vollständiges Ansprechen, sehr gutes partielles Ansprechen, partielles Ansprechen, minimales Ansprechen oder progrediente Erkrankung
PD	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>Anstieg von 25% gegenüber dem niedrigsten bestätigten Ansprechwert bei einem oder mehrerer der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum-M-Protein (absoluter Anstieg muss <math>\geq 0.5</math> g/dL sein);</li> <li>Anstieg des M-Proteins im Serum um <math>\geq 1</math> g/dL, wenn der niedrigste M-Anteil <math>\geq 5</math> g/dL war;</li> <li>M-Protein im Urin (absoluter Anstieg muss <math>\geq 200</math> mg/24 h sein);</li> </ul> </li> <li>Bei Patienten ohne messbare Serum- und Urin-M-Proteinwerte: die Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen FLC-Werten (absoluter Anstieg muss <math>&gt;10</math> mg/dL sein);</li> <li>Bei Patienten ohne messbare Serum- und Urin-M-Proteinwerte und ohne messbare beteiligte FLC-Werte: der prozentuale Anteil der Plasmazellen im Knochenmark,</li> </ul>

Ansprechen	Kriterien des Ansprechens <sup>a</sup>
	unabhängig vom Ausgangszustand (absoluter Anstieg muss $\geq 10\%$ sein); <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten einer neuen Läsion(en), <math>\geq 50\%</math>ige Zunahme des SPD<sup>c</sup> von <math>&gt;1</math> Läsion gegenüber dem Nadir, oder <math>\geq 50\%</math>ige Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion <math>&gt;1</math> cm in der kurzen Achse;</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> Zunahme der zirkulierenden Plasmazellen (mindestens 200 Zellen pro <math>\mu\text{L}</math>), wenn dies das einzige Maß für die Erkrankung ist.</li> </ul>
<p>a: Für alle Ansprechkategorien sind zwei aufeinanderfolgende Beurteilungen erforderlich, die zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Beginn einer neuen Therapie vorgenommen werden müssen</p> <p>b: Das Vorhandensein/Abwesenheit klonaler Zellen in der Immunhistochemie basiert auf dem <math>\kappa/\lambda</math>-Verhältnis. Für ein abnormales <math>\kappa/\lambda</math>-Verhältnis durch Immunhistochemie sind mindestens 100 Plasmazellen für die Analyse erforderlich. Ein abnormales Verhältnis, das auf das Vorhandensein eines abnormalen Klons hinweist, ist <math>\kappa/\lambda</math> von <math>&gt;4:1</math> oder <math>&lt;1:2</math>.</p> <p>c: Plasmozytom-Messungen sollten aus dem CT-Teil der PET/CT-Untersuchung oder MRT-Scans oder ggf. speziellen CT-Scans entnommen werden. Bei Patienten, bei denen nur die Haut betroffen ist, sollten die Hautläsionen mit einem Lineal gemessen werden. Die Messung der Tumorgroße wird vom SPD festgelegt.</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); MR: minimales Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: partielles Ansprechen; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; SPD: Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser (Sum of Products of Diameters); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen.</p> <p>Quelle: Nach (<sup>20</sup>Kumar, et al., 2016)</p>	

Neben der Remission an sich wird insbesondere eine zügige Kontrolle der Symptomatik und Myelom-bedingter Komplikationen von der DGHO als Therapieziel genannt (<sup>6</sup>DGHO, 2018). Damit sind neben den Endpunkten Gesamtansprechen und der klinischen Verbesserungsrate auch die Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens als patientenrelevant zu benennen. Wie das Gesamtansprechen sind diese Endpunkte relevant für Therapieentscheidungen. Zudem spiegelt sich in den Endpunkten des Ansprechens objektiv eine Reduktion der Tumorlast und den damit verbundenen Myelom-bedingten Komplikationen wider. Das Ansprechen auf die Therapie, insbesondere die Tiefe des Ansprechens, ist beim Multiplen Myelom einer der stärksten prognostischen Marker in Bezug auf das Gesamtüberleben (<sup>6</sup>DGHO, 2018;<sup>21</sup>Lonial, et al., 2014). Damit sind die Endpunkte des Ansprechens als für den Patienten relevant einzustufen.

### Validierung/Operationalisierung

#### Gesamtansprechrare (ORR)

Die Gesamtansprechrare in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 ist definiert als der Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder besser (d. h. sehr gutes partielles Ansprechen [VGPR] oder vollständiges Ansprechen [CR] oder stringentes vollständiges Ansprechen [sCR]), entsprechend IMWG-Kriterien (<sup>20</sup>Kumar, et al., 2016). Die Ansprechrare auf Basis des IRC wird als primärer Endpunkt der Studie DREAMM-2 analysiert. In der Studie DREAMM-3 wird die ORR als einer der sekundären Endpunkte erhoben und basiert hierbei auf dem Prüfarzt-bewerteten bestätigten Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien (<sup>20</sup>Kumar, et al., 2016).

Für die Studie DREAMM-2 sowie für die Studie DREAMM-3 wird die Gesamtansprechrare auf der Grundlage des bestätigten Ansprechens analysiert. Es werden nur die Untersuchungen

vom Beginn der Behandlung bis zum bestätigten Progress der Erkrankung oder dem Beginn einer erneuten Krebstherapie berücksichtigt, je nach dem, was zuerst erfolgte.

Nur die neu eingesetzten systemischen Krebsmedikamente werden als Krebstherapie betrachtet (Strahlentherapie und Operationen werden für die Zwecke dieser Analyse nicht als systemische Krebstherapie betrachtet). Personen, mit ausschließlich nicht bewertbaren oder fehlenden Antworten werden als Non-Responder behandelt. Die Ableitung des bestätigten Ansprechens basiert in beiden Studien auf einem vorgegebenen Algorithmus. Das Datum der ersten der beiden aufeinander folgenden Beurteilungen wird als Datum des bestätigten Ansprechens verwendet. Der verwendete Algorithmus ist jeweils im Abschnitt 4.3.1.3.3 für die Studie DREAMM-3 und in Abschnitt 4.3.2.3.4.2.1 für die Studie DREAMM-2 dargestellt.

#### *Klinische Verbesserungsrate*

Die Klinische Verbesserungsrate ist in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 definiert als der Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten minimalen oder besserem als minimalen Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien.

#### *Zeit bis zum Ansprechen*

Zeit bis zum Ansprechen ist in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten dokumentierten Nachweis des Ansprechens (bei Patienten mit PR oder besser).

#### *Zeit bis zum Besten Ansprechen*

Zeit bis zum Ansprechen ist in den Studie DREAMM-3 definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten dokumentierten Nachweis des besten Ansprechens (bei Patienten mit PR oder besser).

#### *Dauer des Ansprechens*

Dauer des Ansprechens ist in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis von PR oder besser bis zum frühesten Datum der dokumentierten Krankheitsprogression nach IMWG oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression (bei Patienten mit PR oder besser).

Da die Endpunkte auf der Basis der IMWG-Kriterien erhoben wurden und von einem IRC oder Prüfarzt bewertet wurden, werden diese gesamthaft als valide eingestuft.

#### **4.2.5.2.2.2 Progressionsfreies Überleben (*Progression-free survival, PFS*)**

##### **Patientenrelevanz**

Die Verlängerung des PFS ist neben der Verlängerung des OS als langfristiges Therapieziel in der Indikation definiert (<sup>6</sup>DGHO, 2018). Das PFS ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität. Bei den Zulassungsbehörden ist das PFS ein anerkannter Endpunkt und wird aufgrund des hohen Stellenwerts zur Bewertung der Wirksamkeit regelhaft in klinischen Studien zu onkologischen Arzneimitteln als einer der primären Endpunkte gefordert (<sup>17</sup>EMA, 2017). Weiterhin ist die Progression der Erkrankung

als ein relevanter Faktor zu bewerten, da ein Fortschreiten der Erkrankung hiermit bestimmt werden kann und für die Entscheidung einer Folgetherapie entscheidend ist. Daher wird der Endpunkt als patientenrelevant bewertet.

### **Validierung/Operationalisierung**

PFS ist in der Studie DREAMM-2 und DREAMM-3 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der dokumentierten Krankheitsprogression (PD) nach IMWG-Kriterien (Kriterien u. a. 25% Anstieg des Serums oder Urin M-Proteins, Auftreten neuer Läsionen; Übersicht der Kriterien siehe Tabelle 4-4) oder dem Tod durch jegliche Ursache. In der Studie DREAMM-3 war PFS als primärer Endpunkt definiert. Gemäß RAP wird die endgültige PFS-Analyse zum Zeitpunkt der Beobachtung von etwa 151 PFS-Ereignissen und der Beobachtung der ersten 320 randomisierten Patienten über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten durchgeführt (<sup>19</sup>GSK, 2022).

In der Studie DREAMM-2 wird der Endpunkt PFS zum Zeitpunkt der endgültigen ORR-Analyse analysiert, auch bei Studienabschluss, falls möglich, basierend auf den Antworten, die sowohl vom IRC als auch vom Prüfarzt bewertet wurden. Die jeweilige Operationalisierung beruht auf den international anerkannten Kriterien der IMWG und wird von der DGHO und dem Leitlinienprogramm Onkologie zur Diagnostik der Krankheitsprogression empfohlen (<sup>6</sup>DGHO, 2018;<sup>7</sup>AWMF, 2022). Die Validität des Endpunktes wird daher als gegeben angesehen.

Zusätzlich werden für DREAMM-3 Ergebnisse des Endpunktes PFS2 präsentiert, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Progress nach Beginn einer neuen Krebstherapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat.

#### **4.2.5.2.2.3 Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität**

##### **Patientenrelevanz**

Bei einer Mehrheit der Patienten ist auch nach Erreichen einer kompletten Remission entsprechend der aktuellen IMWG-Kriterien eine minimale Resterkrankung nachweisbar (<sup>6</sup>DGHO, 2018;<sup>22</sup>Durie, et al., 2004). Bei Vorliegen einer MRD-Negativität können auch mittels NGS im Knochenmark des Patienten mit dem jeweiligen Sensitivitätsniveau der Untersuchung keine Myelomzellen mehr nachgewiesen werden. Die IMWG definiert die Präsenz von unter einer Myelomzelle auf 100.000 ( $10^{-5}$ ) normale Plasmazellen im Knochenmark als MRD-negativ (<sup>20</sup>Kumar, et al., 2016). Die MRD-Negativität ist ein prognostischer Faktor für einen späteren Progress und längeres Überleben (<sup>23</sup>Landgren, et al., 2016). Das Erreichen einer MRD-Negativität im Knochenmark korreliert bei Patienten, welche CR erreicht haben, konsistent mit einem verlängerten PFS und OS und das sowohl bei neu diagnostizierten als auch bei refraktären/rezidierten Patienten (<sup>24</sup>Munshi, et al., 2017;<sup>25</sup>Perrot, et al., 2018). Die Ermittlung der MRD-Negativität hat daher auch Einzug in die Erhebung des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien gefunden und wird als Surrogat für PFS und OS diskutiert (<sup>20</sup>Kumar, et al., 2016;<sup>26</sup>Daniele, et al., 2022;<sup>27</sup>Dimopoulos, et al., 2021). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung des Multiplen Myeloms, der Leitlinien der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) und des *National Comprehensive Cancer Network*<sup>®</sup>

(NCCN) wird empfohlen den MRD-Status aufgrund des hohen prognostischen Stellenwerts in klinischen Studien zu erheben (<sup>27</sup>Dimopoulos, et al., 2021;<sup>28</sup>Kumar, et al., 2020). Der Endpunkt wurde vom G-BA in der ersten Nutzenbewertung zu Belantamab-Mafodotin als nicht patientenrelevant eingestuft, da es sich bei dem Endpunkt nach Ansicht des G-BA um einen asymptomatischen Befund handelt, der daher nicht unmittelbar patientenrelevant sei (<sup>29</sup>G-BA, 2020). Der Endpunkt MRD-Negativitätsrate wird aufgrund seines hohen prognostischen Stellenwerts als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

### **Operationalisierung**

Die Rate der MRD-Negativität wurde in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 anhand des Anteils an Patienten ermittelt, bei denen basierend auf Knochenmarksuntersuchungen mittels NGS keine MRD mehr nachgewiesen werden konnte. MRD-Negativität wird getestet bei Screening für alle Patienten und zum Zeitpunkt des Erreichens von VGPR oder CR. Der Test wird 6 Monate und 12 Monate nach Erreichen von VGPR oder CR wiederholt (vorausgesetzt VGPR/CR bleibt erhalten). Die Untersuchungen erfolgten durch ein Zentrallabor. Für DREAMM-2 wird die Rate an Patienten mit Ansprechen  $\geq$ VGPR berichtet, welche MRD-negativ sind. Für DREAMM-3 lagen aufgrund der geringen Fallzahl in der Teilpopulation 5L+ und Patienten mit Ansprechen  $\geq$ VGPR zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts nicht genügend Daten für den Endpunkt MRD-Negativität vor. Daher wird auf eine Darstellung des Endpunktes MRD-Negativität für DREAMM-3 verzichtet.

#### **4.2.5.2.2.2.4 EuroQol Questionnaire (EQ-5D-3L)**

### **Patientenrelevanz**

Der *European Quality of Life* (EuroQoL) 5 Dimensionen 3 Level Version (5D-3L) ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur Erfassung des gesundheitlichen Nutzens. Mit dem Fragebogen gibt der Patient Auskunft über seinen Gesundheitsstatus, sodass es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt. Der G-BA hat die Patientenrelevanz bereits in zahlreichen Verfahren zur Nutzenbewertung bestätigt (<sup>30</sup>G-BA, 2022).

### **Validierung/Operationalisierung**

Der EQ-5D-3L ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument, welches für die selbständige Beantwortung oder Befragung konzipiert ist und kognitiv einfach gestaltet ist, da es nur wenige Minuten zum Ausfüllen benötigt (<sup>31</sup>EQRF, 2021;<sup>32</sup>Hurst, et al., 1997;<sup>33</sup>König, et al., 2002). Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen zur Selbstbeurteilung. Der erste Teil enthält fünf Items, die fünf Dimensionen abdecken (Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depression). Jede Dimension wird anhand einer dreistufigen Likert-Skala gemessen (keine Probleme, einige oder mäßige Probleme und keine oder extreme Probleme). Die Patienten werden gebeten, für jede der fünf Dimensionen eine Stufe zu wählen, die ihren „heutigen Gesundheitszustand“ widerspiegelt. Die Bewertung erlaubt dann die Befragten in einen von 243 verschiedenen Gesundheitszuständen einzuordnen. Der zweite Teil des Fragebogens ist eine 20 cm lange visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) mit den Endpunkten „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ und „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“, die bei 100 bzw. 0 verankert sind. Die Patienten werden gebeten



anzugeben, wie sie ihren eigenen Gesundheitszustand einschätzen, indem sie eine Linie von einem Ankerfeld zu dem Punkt auf der EQ-5D VAS ziehen, der ihren eigenen Gesundheitszustand an diesem Tag am besten repräsentiert. EQ-5D-3L Gesundheitszustände werden in einen einzigen zusammenfassenden Index umgewandelt, indem eine Formel angewendet wird, die im Wesentlichen die Gewichtung der einzelnen Stufen in jeder Dimension festlegt. Die Formel basiert auf der Bewertung von EQ-5D-Gesundheitszuständen aus allgemeinen Bevölkerungsstichproben.

In der Studie DREAMM-3 wurde der EQ-5D-3L zu Baseline und anschließend im Abstand von 6 Wochen nach Start der Behandlung, zu Behandlungsende sowie während der PFS-*Follow-up* Periode (im Abstand von 6 Wochen) als auch während der OS-*Follow-up* Periode (zu Monat 3, 6 und 12 im OS-*Follow-up*) erhoben. In den Auswertungen wurde der EQ-5D VAS berücksichtigt. Es werden für den EQ-5D VAS *Time-to-event*-Analysen präsentiert, welche die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und permanenten Verschlechterung mit einem Schwellenwert von  $\geq 15\%$ -Änderung der Skalenspannweite von Baseline berücksichtigen.

#### **4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### **4.2.5.2.2.3.1 EORTC QLQ-C30**

###### **Patientenrelevanz**

Der EORTC QLQ-C30 wird auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellt aufgrund der Selbstauskunft des Patienten über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunktes in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet mehrfach bestätigt (<sup>29</sup>G-BA, 2020;<sup>30</sup>G-BA, 2022;<sup>34</sup>G-BA, 2022).

###### **Validierung/Operationalisierung**

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatienten (<sup>35</sup>Aaronson, et al., 1993). Es handelt sich um einen 30-Item-Fragebogen, der sowohl Einzel- als auch Mehrfachmessungen von Items enthält und zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome von Patienten mit Krebserkrankung dient (<sup>35</sup>Aaronson, et al., 1993). Dazu gehören fünf funktionale Skalen (körperliche, funktionelle, kognitive, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), eine allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala und sechs einzelne Elemente (Verstopfung, Durchfall, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten). Die Ergebnisse für jede Skala und jedes Einzelitem werden gemittelt und linear in einen Wert von 0-100 umgewandelt. Ein hoher Wert in den funktionalen Skalen und in der allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala steht für eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Wert in den Symptomskalen und den einzelnen Items eine bedeutsame Symptomatik darstellt (<sup>36</sup>Proskorovsky, et al., 2014).

In der Studie DREAMM-2 wurde der Fragebogen zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen, sowie zu Behandlungsende erhoben. In der Studie DREAMM-3 wurde der Fragebogen ebenfalls zu Baseline und ab Woche 4 folgend der Gabe des Studienmedikaments alle 3 Wochen erhoben, sowie während der PFS-Follow-up Periode (im Abstand von 6 Wochen) als auch während der OS-Follow-up Periode (zu Monat 3, 6 und 12 im OS-Follow-up).

Die symptombezogenen Subskalen werden jeweils der Domäne Morbidität zugeordnet und entsprechend dargestellt, die funktionellen Skalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstaus/Lebensqualität werden in der Domäne Lebensqualität präsentiert.

In den Analysen werden jeweils die Veränderungen von Baseline bis zum Behandlungsende dargestellt. Zudem werden Responder-Analysen mit dem Schwellenwert von 10 Punkten für eine Verbesserung zur Bewertung vorgelegt. Für die DREAMM-3 werden zusätzlich *Time-to-event*-Analysen (Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung sowie zur permanenten Verschlechterung mit dem Schwellenwert von 10 Punkten) dargestellt.

#### 4.2.5.2.2.3.2 EORTC QLQ-MY20

##### **Patientenrelevanz**

Der EORTC QLQ-MY20 wird auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellt aufgrund der Selbstauskunft über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunktes in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet bestätigt (<sup>29</sup>G-BA, 2020;<sup>34</sup>G-BA, 2022).

##### **Validierung/Operationalisierung**

Der EORTC QLQ-MY20 ist eine Ergänzung des EORTC QLQ-C30-Instruments, welcher als myelomspezifisches Modul bei Patienten mit Multiplem Myelom eingesetzt wird (<sup>35</sup>Aaronson, et al., 1993;<sup>37</sup>Cocks, et al., 2007). Das Modul umfasst 20 Fragen, die sich auf vier myelomspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität-Domänen beziehen: Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Zukunftsperspektive und Körperbild. Drei der vier QLQ-MY20-Domänen sind Multi-Item-Skalen: Krankheitssymptome (beinhaltet Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Hüftschmerzen, Arm- oder Schulterschmerzen, Brustschmerzen und Schmerzen, die mit zunehmender Aktivität zunehmen); Nebenwirkungen der Behandlung (beinhaltet Schläfrigkeit, Durst, Krankheitsgefühl, trockener Mund, Haarausfall, Niedergeschlagenheit durch Haarausfall, kribbelnde Hände oder Füße, Ruhelosigkeit/Unruhe, Verdauungsstörungen/Sodbrennen und brennende oder wunde Augen); und Zukunftsperspektive (beinhaltet Sorge um Tod und Gesundheit in der Zukunft und Denken an Krankheit). Die Körperbild-Skala ist eine Einzelskala, die sich mit der physischen Attraktivität befasst. Wie beim EORTC QLQ-C30 werden auch beim EORTC QLQ-MY20 Domänen-Scores gemittelt und linear in einen Score von 0-100 umgewandelt. Ein hoher Score in den Krankheitssymptom- und Nebenwirkungen-Skalen stellt ein hohes Maß an Symptomatik oder Problemen dar, während ein hoher Score in den Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild bessere Ergebnisse darstellt (<sup>36</sup>Proskorovsky, et al., 2014).

Die Validität und Reliabilität des Fragebogens wurde an Patienten mit Multiplem Myelom (n=240) aus sieben Ländern, die Teilnehmer unterschiedlicher klinischer Studien waren, getestet (<sup>37</sup>Cocks, et al., 2007). Die Ergebnisse der Validierungsstudie zeigen eine hohe interne Konsistenz der 4 Subskalen mit einem Cronbachs alpha > 0,70. Für drei der vier Subskalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen, Körperbild) wurde eine gute Diskriminierung zwischen Patienten unterschiedlicher Krankheitszustände gezeigt. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse, dass die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Zukunftsperspektive in der Lage sind, zwischen Personen mit und ohne Frakturen zu unterscheiden. Für Personen, die auf die Therapie ansprachen, wurden in den Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Körperbild statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Werten zu Baseline und des *Follow-up* gezeigt, was auf eine Änderungssensitivität schließen lässt (<sup>37</sup>Cocks, et al., 2007).

In der Studie DREAMM-2 wurde der Fragebogen zu Baseline, während der Behandlung alle 6 Wochen, sowie zu Behandlungsende erhoben. In der Studie DREAMM-3 wurde der Fragebogen ebenfalls zu Baseline und ab Woche 4 folgend der Gabe des Studienmedikaments alle 3 Wochen erhoben, sowie während der PFS-*Follow-up* Periode (im Abstand von 6 Wochen) als auch während der OS-*Follow-up* Periode (zu Monat 3, 6 und 12 im OS-*Follow-up*). In der Studie DREAMM-3 beantwortete ein Teil der Patienten den Teil-Fragebogen EORTC IL52 (ausschließlich die Domäne Krankheitssymptome) des EORTC QLQ-MY20, da dieser unter dem Original-Studienprotokoll vorgesehen war und erst über das 1. Amendment die gesamthafte Beantwortung des EORTC QLQ-MY20 eingeführt wurde. Patienten, welche bereits mit dem Fragebogen EORTC IL52 begonnen hatten, führten diesen fort. Die symptombezogenen Subskalen zum EORTC QLQ-MY20 und der EORTC IL52 werden der Domäne Morbidität zugeordnet und entsprechend dargestellt, die funktionellen Skalen werden in der Domäne Lebensqualität präsentiert.

In den Analysen werden jeweils die Veränderungen von Baseline bis zum Behandlungsende dargestellt. Für DREAMM-2 werden Responder-Analysen mit dem Schwellenwert von 10 Punkten für eine Verbesserung zur Bewertung vorgelegt. Für die DREAMM-3 werden zusätzlich *Time-to-event*-Analysen (Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung sowie permanenten Verschlechterung mit dem Schwellenwert von 10 Punkten) dargestellt.

#### 4.2.5.2.2.3.3 FACT-GP5

##### **Patientenrelevanz**

Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV dar (<sup>12</sup>BMJ, 2010). Der *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G) ist ein 27 Punkte umfassender patientenberichteter Fragebogen zur Messung von vier Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten: Körperliches, soziales, emotionales und funktionelles Wohlbefinden. Das FACT GP5-Item ist ein einzelnes Item aus dem FACT-G, mit dem beurteilt wird, wie belastend die Nebenwirkungen der Behandlung für Krebspatienten sind.

### **Validierung/Operationalisierung**

Das Messinstrument FACT-G eignet sich für Teilnehmer mit jeder Form von Krebs und wurde auch bei anderen chronischen Erkrankungen (z. B. HIV/AIDS und Multiple Sklerose) und in der Allgemeinbevölkerung (unter Verwendung einer leicht modifizierten Version) verwendet und validiert (<sup>38</sup>Cella, et al., 1993). In der Studie DREAMM-3 wurde das FACT-GP5-Item eingesetzt mit dem Ziel, die allgemeine Verträglichkeit der Behandlung aus der Patientenperspektive zu bewerten. Der Abfragezeitraum sind die letzten 7 Tage. Das Item weist eine 5-Punkte Likert Skala auf, die von „0=überhaupt nicht“ bis „4=sehr viel“ reicht. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung. Der Fragebogen wurde in der Studie DREAMM-3 zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle drei Wochen ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.

Für den FACT-GP5 werden *Time-to-event*-Analysen präsentiert, welche die Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung mit einem Schwellenwert von 15%-Änderung der Skalenspannweite von Baseline berücksichtigen.

#### **4.2.5.2.2.3.4 Patient Global Impression Items**

### **Patientenrelevanz**

Der *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) ist ein patientenberichteter Fragebogen, welcher den globalen Eindruck des Schweregrades der Symptome zu Beginn der Studie und zu späteren Zeitpunkten bewertet. Die zweite Frage, der *Patient Global Impression of Change* (PGIC), dient der Bewertung der globalen Veränderung der Symptome zu nachfolgenden Zeitpunkten. Da der Patient selbst den jeweiligen Fragebogen beantwortet und dieser unmittelbar die Schwere der Symptome bzw. die Verbesserung/Verschlechterung der Symptome wiedergibt, ist die Patientenrelevanz im Sinne des §35a SGB V gegeben.

### **Operationalisierung**

Der Patient bewertet mit dem PGIS die Schwere seiner Symptome anhand einer sechsstufigen Skala von „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome“. Im PGIC wird eine siebenstufige Skala von „viel besser“ bis „viel schlechter“ vom Patienten beantwortet, wobei der Patient zwei Gesundheitszustände (vor Therapie und zum aktuellen Zeitpunkt) miteinander vergleicht.

In der Studie DREAMM-3 wurden der PGIS und der PGIC erhoben, um die Schwere der Symptome und deren Veränderung über die Zeit zu erfassen. Zu Baseline erfolgte die Erhebung des PGIS und anschließend ab Woche 4 im Abstand von 6 Wochen nach Start der Behandlung. Der PGIC wurde ab Woche 4 im Abstand von 6 Wochen erhoben. Sowohl der PGIS als auch der PGIC wurden außerdem während der PFS-*Follow-up* Periode (im Abstand von 6 Wochen) erhoben. Für den PGIS werden für DREAMM-3 *Time-to-event*-Analysen präsentiert (Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung sowie permanenten Verschlechterung) mit einem Schwellenwert von 15%-Änderung der Skalenspannweite von Baseline. Für den PGIC werden ebenfalls *Time-to-event*-Analysen zur Zeit bis zum positiven Responder und Zeit bis zum negativen Responder pro Behandlungsarm vorgelegt (Positive *Responder* [oder Patienten mit Verbesserung] werden als Patienten mit den beiden positiven Antworten „viel besser“ und

„etwas besser“ definiert, die anderen sind zu jedem Analysezeitpunkt Nicht-Positive-Responder; Negative Responder [oder Patienten mit Verschlechterung] sind definiert als Patienten mit den beiden negativen Antworten „viel schlechter“ und „etwas schlechter“, die anderen sind zu jedem Analysezeitpunkt Non-Negative-Responder).

#### 4.2.5.2.2.3.5 NEI-VFQ-25

##### **Patientenrelevanz**

Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV dar (<sup>12</sup>BMJ, 2010). Der NEI-VFQ-25 gibt dabei insbesondere Auskunft über die Visus-bezogene Lebensqualität der Patienten. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunktes für das vorliegende Indikationsgebiet bestätigt (<sup>29</sup>G-BA, 2020).

##### **Validierung/Operationalisierung**

In der Studie DREAMM-2 erfolgte die Beurteilung der Visus-bezogenen Lebensqualität über die Erhebung des Gesamtscores des NEI-VFQ-25-Fragebogens. Es handelt sich um einen etablierten Fragebogen zur Begutachtung der Visus-bezogenen Lebensqualität (<sup>39</sup>Mangione, 2000;<sup>40</sup>Mangione, 2001). Der Fragebogen umfasst 25 Sehkraft-spezifische Fragen und 11 Subskalen: Allgemeiner Gesundheitszustand, allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit dem Autofahren, Fernsehen und peripheres Sehen. Außerdem umfasst der NEI-VFQ-25 eine Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand.

Der NEI-VFQ-25 wurde durch das *National Eye Institute* entwickelt und für verschiedene Augenerkrankungen validiert (<sup>39</sup>Mangione, 2000;<sup>40</sup>Mangione, 2001). Mehrere Studien, insbesondere bei Patienten mit Augenerkrankungen (u. a. Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration [AMD]) bestätigen die Reliabilität und Validität des Messinstruments (<sup>41</sup>Revicki, et al., 2010;<sup>42</sup>Orr, et al., 2011). Zudem wurde die Änderungssensitivität des NEI-VFQ-25 für Sehschärfeverschlechterung und AMD-Progression in einer großen Kohorte (n=4.119) von Patienten mit AMD gezeigt (<sup>43</sup>Lindblad, et al., 2005). Weitere Studien in der Indikation diabetisches Makulaödem zeigen die Änderungssensitivität des Instruments hinsichtlich der Sehschärfe (<sup>44</sup>Suñer, et al., 2017). Insgesamt ist der NEI-VFQ-25 als valides Instrument für die Erhebung der Visus-bezogenen Lebensqualität einzustufen.

Für die Studie DREAMM-2 werden Analysen zum Composite Score vorgelegt, welche den aktuellen Wert und die Veränderung des Werts zu Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post-Baseline umfassen.

#### 4.2.5.2.2.4 Sicherheit

##### 4.2.5.2.2.4.1 Unerwünschte Ereignisse

###### Patientenrelevanz

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) ist unmittelbar patientenrelevant und ist gemäß AM-NutzenV für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Arzneimitteln zu berücksichtigen (<sup>12</sup>BMJ, 2010).

###### Validierung/Operationalisierung

Ein UE war in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis (jegliches unerwünschte Anzeichen, Symptom oder Krankheit), die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Für die Auswertungen der DREAMM-2 wurden UE ab Therapiebeginn bis 45 Tage nach der letzten Studienmedikation berücksichtigt (*treatment emergent adverse events*). In der DREAMM-3 wurden UEs ab Therapiebeginn bis mindestens 70 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berücksichtigt (*treatment emergent adverse events*).

Die exakte, endpunktspezifische Definition des dafür relevanten Zeitraums findet sich in den jeweiligen Beschreibungen der Operationalisierung für den jeweiligen Endpunkt in den Abschnitten 4.3.1.3.13.1 und 4.3.2.3.4. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert und der Schweregrad durch den Prüfarzt nach *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE (Version 4.03 für DREAMM-2 und Version 5.0 für DREAMM-3) klassifiziert.

##### 4.2.5.2.2.4.2 Ocular Surface Disease Index (OSDI)

###### Patientenrelevanz

Der OSDI wurde vom G-BA in der ersten Bewertung zu Belantamab-Mafodotin als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert, da dieser in der Lage ist, Augenreizungen und deren Auswirkungen auf die Sehkraft zu erfassen (<sup>29</sup>G-BA, 2020).

###### Validierung/Operationalisierung

Der OSDI ist ein 12-Punkte-Fragebogen zur Beurteilung sowohl der Häufigkeit der Symptome in Form eines trockenen Auges als auch deren Auswirkungen auf die sehkraftbezogene Funktion (<sup>10</sup>Schiffman, et al., 2000;<sup>45</sup>Dougherty, et al., 2011). Der OSDI hat eine gute Reliabilität, Validität, Sensitivität und Spezifität und kann als Ergänzung zu anderen klinischen und subjektiven Messungen des Syndroms des trockenen Auges durch eine quantifizierbare Bewertung der Häufigkeit der Symptome und deren Auswirkungen auf die sehkraftbezogenen Funktionen genutzt werden.

Der Endpunkt wurde aufgrund der Erfassung von symptomatischen Augentoxizitäten der Studienmedikation in der Studie DREAMM-2 als in der Domäne Sicherheit vom G-BA von Relevanz eingestuft und wird entsprechend jeweils unter der Domäne Sicherheit im Dossier

dargestellt (<sup>29</sup>G-BA, 2020). In den Analysen für DREAMM-2 werden Veränderung von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post-Baseline für den Gesamtscore und die einzelnen Subskalen dargestellt. Für DREAMM-3 werden *Time-to-event*-Analysen bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und permanenten Verschlechterung um 15% der Skalenspannweite von Baseline vorgelegt.

#### 4.2.5.2.2.4.3 PRO-CTCAE

##### **Patientenrelevanz**

Der Standardansatz für die Dokumentation von symptomatischen UE in klinischen Krebsstudien umfasst die Berichterstattung der Prüfer unter Verwendung der CTCAE des NCI. Da bei diesem Ansatz symptomatische UE untererfasst werden können, hat das NCI in Ergänzung zum CTCAE ein Instrument zur Messung und Evaluation von symptomatischer Toxizität bei Patienten mit Krebserkrankungen in klinischen Studien, genannt *Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE), entwickelt (<sup>46</sup>Basch, et al., 2014). Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt zur Erfassung von Nebenwirkungen handelt, ist der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten.

##### **Validierung/Operationalisierung**

Der PRO-CTCAE enthält eine Sammlung aus 124 Items, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren. Für jedes Item wird die Häufigkeit, die Schwere und die Beeinträchtigung mit 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt (siehe Tabelle 4-5). Der Bewertungszeitraum umfasst die letzten 7 Tage. Die Validität, Reliabilität und das Ansprechverhalten der Items, einschließlich Konstruktvalidität, Zuverlässigkeit und Äquivalenz zwischen den Modi, wurden prospektiv in einer diversifizierten Patientenpopulation (n=940) mit verschiedenen Krebsarten ermittelt, welche innerhalb von zwei Wochen vor Messung eine Krebstherapie erhielten, gezeigt (<sup>47</sup>Mitchell, et al., 2012;<sup>48</sup>Dueck, et al., 2015). Vom NCI wird empfohlen eine Auswahl an PRO-CTCAE-Items für die jeweilige Studie vorzunehmen, da dies das Risiko einer Verzerrung verringert und die Interpretierbarkeit und den Nutzen der Ergebnisse maximiert. Die Auswahl hängt von den zu erwartenden UE ab, die auf früheren präklinischen Daten und regimespezifischen Informationen über das zu erwartende Profil der symptomatischen UE beruhen (<sup>49</sup>NCI, 2022).

In der Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 wurde ergänzend zur Erfassung der UE durch die Prüfer anhand des CTCAE der PRO-CTCAE verwendet. Der PRO-CTCAE-Fragebogen wurde den Patienten in verschiedenen Regionen vorgelegt, abhängig von der Verfügbarkeit der übersetzten Versionen. Dabei wurde entsprechend der Empfehlung der NCI eine präspezifizierte Auswahl an PRO-CTCAE-Items aus der *Item Library v.1.0* verwendet (<sup>18</sup>GSK, 2021;<sup>50</sup>GSK, 2022). Für die DREAMM-2-Studie wurde die endgültige Liste der UE, die 15 Symptome und deren Ausprägungen enthält, auf der Grundlage der bisher berichteten Nebenwirkungen von Belantamab-Mafodotin, den Erkenntnissen aus Patienteninterviews in der Phase-I-Studie sowie der erwarteten Risiken und potenziellen Nebenwirkungen erstellt. Um einerseits eine umfassende Erfassung der Symptome zu gewährleisten und gleichzeitig dem zeitlichen Aufwand Rechnung zu tragen (gemäß der EMA-Richtlinie (<sup>17</sup>EMA, 2017) sind

hierfür nicht mehr als 20 Minuten zu veranschlagen), wurden für die Beantwortung der verwendeten PRO-Fragebögen (EORTC-QLQ C30, EORTC QLQ-MY20, OSDI und NEI-VFQ-25) bei der Auswahl der Items des PRO-CTCAE die symptomatischen Nebenwirkungen priorisiert, welche für die Patienten in diesem Stadium der Erkrankung/mit dieser Behandlung am relevantesten und wichtigsten sind. Dieser Ansatz, der umfänglichen und somit auch zeitlichen Limitierung sowie die Vermeidung von „Doppelungen“ von Fragen in anderen Erhebungsinstrumenten, kann die Bereitschaft der Patienten, an den Befragungen teilzunehmen, fördern (<sup>51</sup>GSK, 2021). Analog zur Studie DREAMM-2 wurde für die Studie DREAMM-3 die endgültige Liste der UE, die 22 Symptome und deren Ausprägungen enthält, auf der Grundlage der bisher berichteten Nebenwirkungen sowie der zu erwarteten Risiken und potenziellen Nebenwirkungen von Belantamab-Mafodotin und zusätzlich von Pom/Dex erstellt (<sup>52</sup>GSK, 2023).

Tabelle 4-5: Antwortbogen PRO-CTCAE

	Kategorien				
Antwortskala	0	1	2	3	4
Häufigkeit	Niemals	selten	gelegentlich	häufig	fast durchgehend
Schwere	keine	mild	moderat	schwer	sehr schwer
Beeinträchtigung	überhaupt nicht	etwas	geringfügig	ziemlich stark	sehr stark

Im Dossier werden für die beiden Studien die Symptome, die mit den Kategorien 0 bis 4 bewertet wurden, analysiert (DREAMM-2: 13 Symptome; DREAMM-3: 18 Symptome). Dabei wird jeweils der Anteil der Patienten mit einem Score >0 und einem maximalen Score von 3 oder 4 für jedes Item-Attribut (Schweregrad, Häufigkeit, Beeinträchtigung) dargestellt.

#### 4.2.5.2.3 Analyisierte Patientenpopulationen

Aus der Studie DREAMM-2 wurden die wie folgt definierten Analysepopulationen dargestellt:

- **Full-Analysis Population:** Umfasste alle randomisierten Patienten der *Intention To treat* (ITT)- oder Lyophilisat (Lyo)-Population
  - ITT-Population: Alle Patienten, die randomisiert der Behandlung mit einer der beiden Dosierungen der eingefrorenen flüssigen Lösung zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben.
  - Lyo-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Behandlung in der Darreichung als Lyophilisat (nur im Behandlungsarm 3,4 mg/kg KG) erhalten haben.



- **Full-Safety Population:** Umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (eingefrorene flüssige Lösung oder Lyophilisat)

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der Studienarm mit 2,5 mg/kg KG herangezogen, da es sich um die zugelassene Dosierung, entsprechend der FI, handelt (<sup>1</sup>GSK, 2022). Die Ergebnisse der weiteren in der Studie geprüften höheren Dosierung von 3,4 mg/kg KG Belantamab-Mafodotin werden ergänzend dargestellt. Es werden die Ergebnisse der finalen Analyse (Datenschnitt vom 31.03.2022) der Studie DREAMM-2 herangezogen.

Aus der Studie DREAMM-3 wurden die wie folgt definierten Analysepopulationen dargestellt:

- **ITT Teilpopulation 5L+:**

Für dieses Dossier wurde die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ der DREAMM-3-Studienpopulation ausgewertet.

Die Teilpopulation 5L+ umfasst erwachsene Patienten mit RRMM, die mindestens vier vorherige Therapielinien erhalten haben, refraktär gegenüber mindestens einem IMiD®, einem PI und einem mAK-CD38 sind und bei der letzten Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende einen Krankheitsprogress gezeigt haben. Die Population basiert auf der ITT-Population der Studie DREAMM-3, welche alle Patienten einschließt, die randomisiert der Behandlung zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben. Die ITT-Population basiert auf der Behandlung, in die der Teilnehmer randomisiert wurde, und ist die primäre Population für die Analyse der Wirksamkeitsdaten. Jeder Teilnehmer, der eine Behandlungs-Randomisierungsnummer erhielt, gilt als randomisiert. Für die Teilpopulation 5L+ musste für die stratifizierten Analysen der Stratifizierungsfaktor „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ gegenüber der prä-spezifizierten Analyse angepasst und aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, entnommen werden. Aus Konsistenzgründen wurden stratifizierte Analysen daher basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, durchgeführt. Für OS sowie PFS wurde zusätzlich die stratifizierte Analyse basierend auf den beiden Stratifizierungsfaktoren „ISS-Stadium“ und „Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie“ entsprechend den Angaben aus dem zentralen *Interactive Response Technology* (IRT) System sowie dem Stratifizierungsfaktor „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, durchgeführt.

- **Safety Teilpopulation 5L+:** Alle randomisierten Patienten der Teilpopulation 5L+, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Teilnehmer werden nach der Intervention analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben.

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 12.09.2022 der Studie DREAMM-3 herangezogen.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayesische Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

#### **DREAMM-2:**

Im Protokoll der Studie 205678 (DREAMM-2) wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen festgelegt. Diese wurden basierend auf der ITT-Population ausgewertet. Das Ansprechen wurde sowohl durch ein IRC als auch durch den Prüfarzt bestimmt (<sup>18</sup>GSK, 2021).

#### **DREAMM-3:**

Die im Folgenden dargestellten prädefinierten zusätzlichen Analysen bzw. Sensitivitätsanalysen wurden basierend auf der ITT Teilpopulation 5L+ der DREAMM-3 Studie durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### **Endpunkt PFS**

a) Anwendung alternativer Zensierungsregeln

1. Primäranalyse des zusätzlichen Schätzers 1 (vom Prüfarzt bewertetes Ansprechen + alternative Zensierungsregeln 1)
2. Primäranalyse des zusätzlichen Schätzers 2 (vom Prüfarzt bewertetes Ansprechen + alternative Zensierungsregeln 2)

Die Zensierungsregeln für die zusätzlichen Analysen im Vergleich zu den primären Zensierungsregeln zu PFS wurden wie in folgt gefasst:

Tabelle 4-6: Zuordnung von primären und alternativen Progressions- und Zensurterminen für die PFS-Analyse

Situation	Datum des Events (Progression/Tod) oder Zensierung	Outcome des Events (Progression/Tod) oder zensiert
Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbeurteilungen <sup>a</sup> und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert
Keine Post-Baseline Beurteilung und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert
Progression, die bei den planmäßigen Besuchen dokumentiert wird, und Progression, die ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit dokumentiert wird <sup>d</sup>	Datum der Bewertung der Progression	Event
Progression, die zwischen den planmäßigen Besuchen dokumentiert wird, und Progression, die ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit dokumentiert wird <sup>d</sup>	Datum der Bewertung der Progression	Event
	Datum der nächsten geplanten Beurteilung der Antwort <sup>SA1</sup>	Event <sup>SA1</sup>
Keine Progression (oder Tod)	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup>	Zensiert
Beginn einer neuen Krebstherapie (vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod). <sup>c</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> (bei oder vor Beginn der Krebstherapie)	Zensiert
	Datum des Beginns der neuen Krebstherapie <sup>SA2</sup>	Event <sup>SA2</sup>
Tod ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit <sup>d</sup>	Datum des Todes	Event
Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit <sup>d</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> vor der Progression/dem Tod (vor versäumten Bewertungen)	Zensiert
	Datum des Todes oder Progression <sup>SA2</sup>	Event <sup>SA2</sup>
Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit <sup>d</sup> nach der Randomisierung	Datum der Randomisierung	Zensiert
Abbruch der Behandlung wegen klinischer PD vor PD oder Tod <sup>SA2</sup>	Datum des Abbruchs der Behandlung <sup>SA2</sup>	Event <sup>SA2</sup>
<p>a: Eine adäquate Baseline-Bewertung ist definiert als ein Patient, der zu Beginn der Behandlung mindestens einen der folgenden Messwerte aufweist: a. M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dL (<math>\geq 5</math> g/L) oder b. M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24h oder c. Serum-FLC-Assay: Beteiligter FLC-Spiegel 10 mg/dL (100 mg/L) und ein abnormales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum (<math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>)</p> <p>b: Eine adäquate Bewertung ist definiert als eine Bewertung mit Response sCR, CR, VGPR, PR, MR oder</p>		

Situation	Datum des Events (Progression/Tod) oder Zensierung	Outcome des Events (Progression/Tod) oder zensiert
<p>SD.</p> <p>c: Treten PD oder Tod und eine neue Krebstherapie am selben Tag auf, wird angenommen, dass die Progression oder der Tod zuerst dokumentiert wurde (d. h. das Ergebnis ist Progression oder Tod und das Datum ist das Datum der Beurteilung der Progression oder des Todes). Wird die Krebstherapie vor einer adäquaten Bewertung begonnen, sollte das Zensierungsdatum das Datum der Randomisierung sein.</p> <p>d: Verlängerte <i>Loss-to-Follow-up</i>-Zeit = 6 Wochen + 7-Tage-Fenster = 49-Tage-Fenster; ohne verlängerte <i>Loss-to-Follow-up</i>-Zeit ist definiert als: <math>\leq 49</math> Tage; nach einer verlängerten <i>Loss-to-Follow-up</i>-Zeit ist definiert als: <math>&gt;49</math> Tage. Für Teilnehmer, die zwei oder mehr geplante Krankheitsbeurteilungen versäumen und auf die dann eine Beurteilung von PD oder Tod folgt, wird das PFS bei der letzten adäquaten Beurteilung vor PD oder Tod zensiert. Wenn die geplante Krankheitsbeurteilung alle 3 Wochen erfolgt, wird ein Zeitfenster von 49 Tagen (6 Wochen + 7-Tage-Fenster) verwendet, um festzustellen, ob es eine längere Zeit ohne angemessene Beurteilung gab. Das heißt, wenn die Zeitdifferenz zwischen PD/Tod und der letzten adäquaten Beurteilung mehr als 49 Tage beträgt, wird das PFS bei der letzten adäquaten Beurteilung vor PD/Tod zensiert. Liegt zwischen PD/Tod und dem Randomisierungsdatum keine adäquate Bewertung vor und beträgt die Zeitdifferenz zwischen PD/Tod und dem Randomisierungsdatum mehr als 49 Tage, dann wird das PFS am Randomisierungsdatum zensiert.</p> <p>SA1: Alternative Regel 1 für die Behandlung von interkurrenten Ereignissen für den zusätzlichen Schätzer des PFS</p> <p>SA2: Alternative Regel 2 für die Behandlung von interkurrenten Ereignissen für den zusätzlichen Schätzer des PFS</p> <p>PD: Progressive Erkrankung; RAP: Research and Analysis Plan</p> <p>Quelle: (<sup>19</sup>GSK, 2022, Tabelle 2)</p>		

## b) RMST-Analyse

Prädefiniert war eine *Non-Proportional Hazards Effects*-Analyse, wenn möglicherweise ein nicht-proportionaler Hazards Effekt vorliegt. Es wurde präspezifiziert, dass in diesem Fall die *Restricted Mean Survival Time* (RMST) -Analyse durchgeführt werden kann, wobei das Hazard Ratio und das entsprechende 95% KI auf der Grundlage des Cox-Proportional-Hazards-Modells weiterhin angegeben werden. Die RMST ist die erwartete Überlebenszeit, beschränkt auf einen bestimmten Zeithorizont  $t^*$ . Der *Cut-off*  $t^*$  für die Bestimmung der RMST ist der kleinste Wert unter den größten beobachteten Zeiten über alle Studieninterventionen hinweg.

### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.14).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potenziellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

---

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
207495 (DREAMM-3; NCT04162210)	nein*	ja	laufend	ereignisgesteuert, voraussichtliches Studienende Juli 2024*	- Belantamab-Mafodotin, - Pomalidomid + Dexamethason
* DREAMM-3 war keine Zulassungsstudie für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ für die Teilpopulation 5L+. Sie zählt zu den spezifischen Maßnahmen, die der Zulassungsinhaber nach der Zulassung innerhalb eines festgelegten Zeitraums abschließen muss. Für DREAMM-3 müssen die finalen Ergebnisse bis Juli 2024 bei der EMA vorgelegt werden. Die Studie DREAMM-3 ist ereignisgesteuert, daher handelt es sich um einen voraussichtlichen Studienzeitraum.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-7 ist der 03.02.2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-A.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03.02.2023 in *Medline*, *Embase* und der Cochrane-Datenbank „*Cochrane Central Register of Controlled Trials*“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Es wurde keine Einschränkung der Sprache oder des Zeitsegmentes vorgenommen. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 657 Zitationen (112 in *Medline*, 481 in *Embase* und 64 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 187 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

##### *Selektion relevanter Studien*

Die nach Deduplizierung verbliebenen 470 Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder *Abstract* von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n=438). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n=32), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern unabhängig voneinander auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. Insgesamt wurden 2 Treffer als relevant eingestuft (2 CENTRAL-Einträge). Alle Treffer aus der bibliografischen Recherche sind der RCT DREAMM-3 zuzuordnen. Dementsprechend wurde durch die bibliografische Recherche eine Studie identifiziert, die für den direkten Vergleich geeignet ist. Der vollständige Screening-Prozess ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

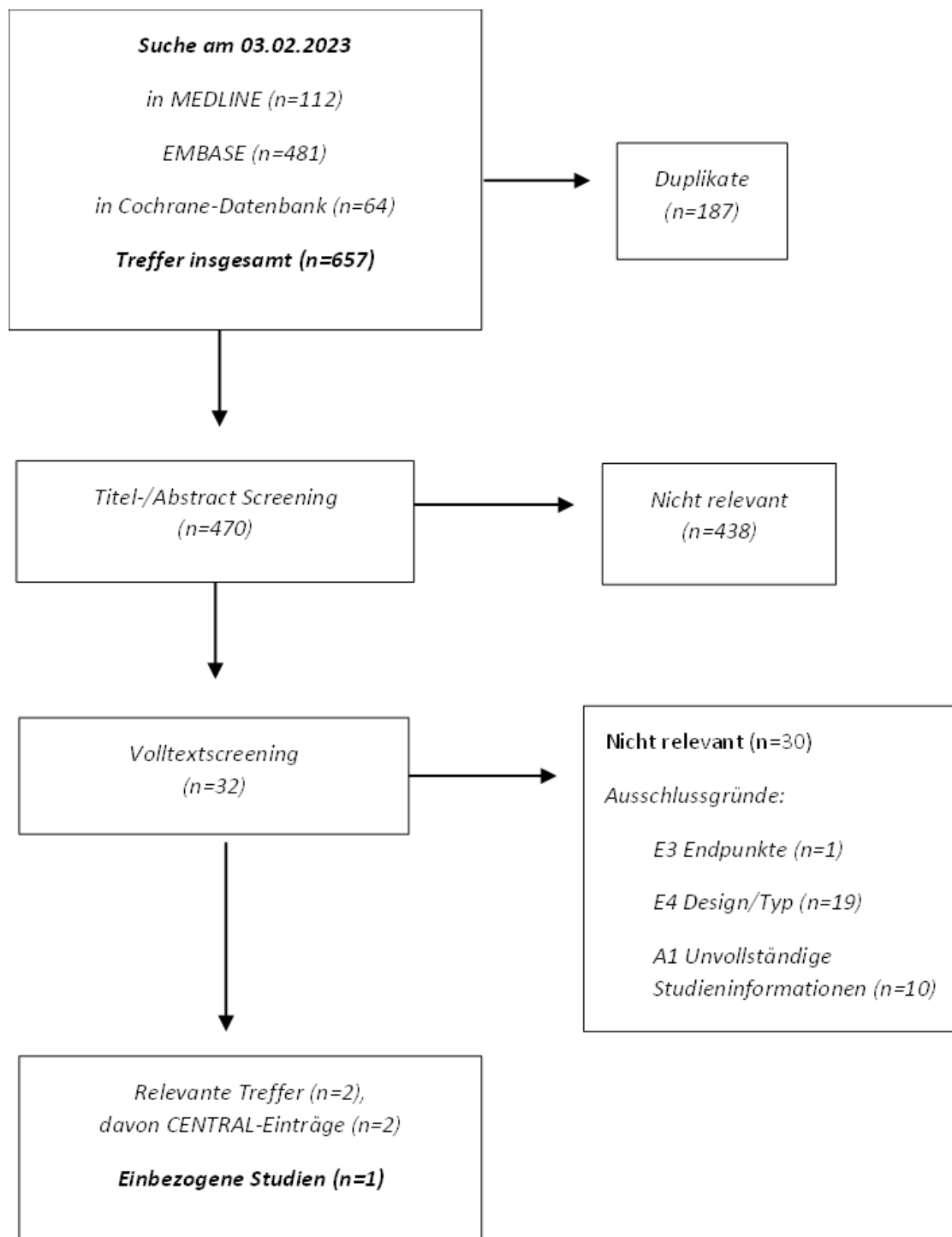


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DREAMM-3	<p><b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT04162210 (<sup>53</sup>ClinicalTrials.gov, 2020)</p> <p><b>EU-CTR:</b> 2018-004252-38 (<sup>54</sup>EU-CTR, 2020)</p> <p><b>WHO ICTRP:</b> NCT04162210 (<sup>55</sup>ICTRP, 2019) EUCTR2018-004252-38 (<sup>56</sup>ICTRP, 2020)</p>	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche im *Clinical Data*-Suchportal der EMA und in AMIce identifizierte keine weiteren relevanten Informationen. Der Stand der Informationen in Tabelle 4-9 ist der 03.02.2023.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA identifizierte keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen. Der Stand der Informationen in Tabelle 4-10 ist der 03.02.2023.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Ge-sponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
Aktiv-kontrolliert						
DREAMM-3	Nein	Ja	Nein	Ja ( <sup>57</sup> GSK, 2023)	Ja ( <sup>53</sup> ClinicalTrials.gov, 2020; <sup>54</sup> EU-CTR, 2020; <sup>55</sup> ICTRP, 2019; <sup>56</sup> ICTRP, 2020)	Ja ( <sup>58</sup> CENTRAL, 2019; <sup>59</sup> CENTRAL, 2020)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-11 ist der 03.02.2023.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*



Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
207495 (DREAMM-3)	Offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Belantamab-Mafodotin : Kontrollgruppe (Pomalidomid/Dexamethason))	Erwachsene (≥18 Jahre) mit Multiplen Myelom, die sich bereits einer Stammzelltransplantation unterzogen haben oder dafür ungeeignet waren und mit mind. drei gescheiterten Vortherapien, darunter eine mAK-CD38-Therapie in Mono- oder Kombinationstherapie und doppelt refraktär auf ein PI und ein IMiD® waren, mit ECOG-PS ≤2 <sup>a</sup>	<p><u>Gesamtpopulation:</u> Interventionsgruppe: Belantamab-Mafodotin (n=218) 2,5 mg/kg KG, Q3W (n=218)</p> <p>Kontrollgruppe: Pom/Dex (n=107) Pomalidomid: 4mg, täglich an den Tagen 1-12 eines jede 28-Tage + Dexamethason: 20 oder 40 mg (abhängig vom Alter)<sup>b</sup> einmal wöchentlich (Tag 1, 8, 15 und 22)</p> <p><u>Teilpopulation 5L+<sup>a</sup>:</u> Interventionsgruppe: Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Q3W (n=29)</p> <p>Kontrollgruppe: Pom/Dex (n=15)</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> -28 Tage vor der ersten Dosis</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Progress, einer inakzeptablen Toxizität, dem Tod oder dem Entzug der Einwilligung</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase:</u> bis Tod oder Studienende</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> 12.09.2022 (primäre Analyse)</p>	<p><u>Studienzentren:</u> 108 Zentren in 18 Ländern: Europa (Deutschland, Frankreich, UK, Belgien, Bulgarien, Griechenland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Spanien), Australien, Asien (China, Republik Korea, Japan), Amerika (USA, Brasilien, Kanada) und Russische Föderation</p> <p><u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 02.04.2020 Primärer Datenschnitt: 12.09.2022 Studienende: laufende Studie, voraussichtlich Juli 2024<sup>c</sup></p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> - Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Gesamtüberleben (OS) - Ansprechrate (ORR) - Rate des klinischen Nutzens (CBR) - Ansprechdauer (DoR) - Zeit bis zum Ansprechen (TTR) - Zeit bis zum Besten Ansprechen (TTBR) - Minimal Residual Disease (MRD)</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> - EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-MY20 / EORTC IL-52 - EQ-5D VAS - FACT-GP5 - PGI-Items - Sicherheit und Verträglichkeit</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Pomalidomid: 4mg, täglich an den Tagen 1-12 eines jeden 28- Tage-Zyklus  +  Dexamethason: 20 oder 40 mg (abhängig vom Alter) <sup>b</sup> einmal wöchentlich (Tag 1, 8, 15 und 22)			
<p>a: Im Nutzendossier wird entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Belantamab-Mafodotin die Teilpopulation 5L+ betrachtet, welche bereits mindestens vier Therapien erhalten hat 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.</p> <p>b: Niedrige Dosis von 20 mg für Patienten &gt;75 Jahre alt</p> <p>c: Da die Studie DREAMM-3 ereignisgesteuert und noch nicht abgeschlossen ist, handelt es sich um einen voraussichtlichen Studienzeitraum.</p> <p>AK-CD38: Anti-CD38-Antikörper; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC IL-52: Domäne Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensionen – Visual Analog Scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KG: Körpergewicht; PGI: Patient Global Impression; Q3W: alle drei Wochen; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma module; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RRMM: Rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom</p> <p>Quelle: (<sup>60</sup>GSK, 2022)</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belantamab-Mafodotin	Pomalidomid + Dexamethason (Pom/Dex)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
207495 (DREAMM-3)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus Darreichungsform: intravenös	Pomalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason <ul style="list-style-type: none"> <li>Pomalidomid: 4 mg täglich an den Tagen 1-21 eines jeden 28-tägigen Zyklus</li> <li>Dexamethason: 40 mg oder 20 mg<sup>a</sup> einmal wöchentlich (Tag 1, 8, 15 und 22)</li> </ul> Darreichungsform: oral	Bedarfsmedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaktische konservierungsmittelfreie künstliche Tränen sollten in jedes Auge mindestens 4–8-mal täglich verabreicht werden, beginnend am Tag 1 des Zyklus bis zum Ende der Behandlung. Im Falle von Augensymptomen (z. B. trockene Augen) kann die Anwendung von künstlichen Tränen je nach Bedarf bis auf alle 2 Stunden erhöht werden.</li> <li>Kortikoidhaltige Augentropfen, falls therapeutisch indiziert</li> <li>Kühlende Augenmaske (optional) mit Start jeder Belantamab-Mafodotin Infusion für 1h oder länger, wenn toleriert</li> </ul>
a: Niedrige Dosis von 20 mg für Patienten >75 Jahre alt Quelle: ( <sup>60</sup> GSK, 2022)			

Tabelle 4-14: Exposition mit der Studienmedikation (Belantamab-Mafodotin) und Dauer des Follow-up in der Studie DREAMM-3 (Primäre Analyse, Safety Teilpopulation 5L+)

Charakteristika	Belantamab-Mafodotin
<b>N</b>	29
<b>Exposition mit der Studienmedikation</b>	
<b>Dauer der Exposition (Monate)</b>	
MW (StD)	4,15 (4,963)
Median (Min; Max)	2,07 (0,7; 22,9)
<b>Anzahl Zyklen</b>	
MW (StD)	5,0 (6,52)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 33)
<b>Gesamtdosisintensität (mg/kg/3 Wochen)<sup>a</sup></b>	
MW (StD)	2,321 (0,6573)
Median (Min; Max)	2,500 (0,44; 3,88)
<b>Mediane Dauer des Follow-up (Monate)<sup>b,c</sup></b>	
<b>n</b>	29
Median (Min; Max)	9,46 (0,9; 22,9)

Charakteristika	Belantamab-Mafodotin
<b>Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> (Monate)<sup>b,c</sup> für Patienten mit laufendem <i>Follow-up</i></b>	
<b>n</b>	13
Median (Min; Max)	15,70 (9,7; 22,9)
<b>Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> (Monate)<sup>d</sup> für <i>Safety</i></b>	
<b>n</b>	28
Median (Min; Max)	2,81 (0,8; 22,9)
<p>a: Die Gesamtdosisintensität ist die kumulative tatsächliche Dosis (mg/kg) geteilt durch die Gesamtexpositionsdauer pro 3 Wochen.</p> <p>b: ITT Teilpopulation 5L+.</p> <p>c: Die Dauer der Nachbeobachtung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt oder Tod.</p> <p>d: Die Dauer der Nachbeobachtung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt mit AE-Bewertung oder Augenuntersuchung einschließlich Ocular Surface Disease Index (OSDI) und Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Ein Patient wurde ausgeschlossen, da für diesen Patienten keine Daten zur Bestimmung der Dauer der Nachbeobachtung vorlagen.</p> <p>ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 1.022110, 3.001112, 3.001210, 3.002112, 3.007112)</p>	

Tabelle 4-15: Exposition mit der Studienmedikation (Pom/Dex) und Dauer des *Follow-up* in der Studie DREAMM-3 (Primäre Analyse, *Safety* Teilpopulation 5L+)

Charakteristika	Pomalidomid	Dexamethason	
		<75 Jahre	≥75 Jahre
<b>N</b>	14	14	
<b>Exposition mit der Studienmedikation</b>			
<b>Tägliche Dosis pro Patient (mg/Tag)<sup>a</sup>, n</b>	14	13	1
MW (StD)	3,97 (0,109)	33,63 (8,601)	20,00
Median (Min; Max)	4,00 (3,6; 4,0)	40,00 (18,6; 40,0)	20,00 (20,0; 20,0)
<b>Gesamtdosisintensität (mg/Tag)<sup>b</sup>, n</b>	14	13	1
MW (StD)	2,77 (0,459)	4,44 (1,317)	2,34
Median (Min; Max)	2,90 (1,4; 3,4)	4,99 (2,6; 6,3)	2,34 (2,3; 2,3)
<b>Dauer der Behandlung (Monate)<sup>c</sup>, n</b>	14	13	1
MW (StD)	8,71 (6,273)	8,60 (6,515)	10,12
Median (Min; Max)	6,55 (0,9; 22,0)	6,44 (0,9; 22,0)	10,12 (10,1; 10,1)
<b>Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> (Monate)<sup>d,e</sup></b>			
<b>n</b>	15		
Median (Min; Max)	12,94 (0,1; 24,1)		
<b>Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> (Monate)<sup>d,e</sup> für Patienten mit laufendem <i>Follow-up</i></b>			
<b>n</b>	9		
Median (Min; Max)	15,77 (8,4; 24,1)		

Charakteristika	Pomalidomid	Dexamethason	
		<75 Jahre	≥75 Jahre
N	14	14	
Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> (Monate) <sup>f</sup> für <i>Safety</i>			
n	14		
Median (Min; Max)	7,72 (1,1; 23,7)		
<p>a: Für jeden Patienten wird zunächst die Patienten-Tagesdosis (die kumulative tatsächliche Dosis geteilt durch die Dauer der Exposition) berechnet, und die zusammenfassenden Statistiken werden auf der Grundlage der durchschnittlichen Tagesdosis des Teilnehmers berechnet.</p> <p>b: Die Gesamtdosisintensität ist die kumulative tatsächliche Dosis (mg) geteilt durch die Gesamtdauer der Exposition.</p> <p>c: Die Dauer der Einnahme des Studienmedikaments schließt Dosisunterbrechungen nicht aus.</p> <p>d: ITT Teilpopulation 5L+</p> <p>e: Die Dauer der Nachbeobachtung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt oder Tod.</p> <p>f: Die Dauer der Nachbeobachtung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt mit AE-Bewertung oder Augenuntersuchung einschließlich Ocular Surface Disease Index (OSDI) und Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE).</p> <p>ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 1.022110, 3.003112, 3.004112, 3.005112, 3.006112, 3.007112)</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Teilpopulation 5L+)

207495 (DREAMM-3)	ITT Teilpopulation 5L+		
Gruppe	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Gesamt (N=44)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	29	15	44
Mittelwert (StD)	63,4 (10,35)	66,5 (8,35)	64,5 (9,73)
Median (Spanne)	64,0 (43; 84)	67,0 (51; 79)	66,0 (43; 84)
<b>Altersgruppe</b>			
n	29	15	44
18 bis <65 Jahre, n (%)	15 (52)	6 (40)	21 (48)
65 bis <75 Jahre, n (%)	10 (34)	7 (47)	17 (39)
≥75, n (%)	4 (14)	2 (13)	6 (14)
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
n	29	15	44
Mittelwert (StD)	76,65 (15,817)	74,11 (14,888)	75,78 (15,380)
Median (Spanne)	77,30 (37,0; 102,0)	70,60 (49,3; 104,5)	75,85 (37,0; 104,5)

207495 (DREAMM-3)	ITT Teilpopulation 5L+		
Gruppe	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Gesamt (N=44)
<b>Geschlecht</b>			
n	29	15	44
Weiblich, n (%)	12 (41)	7 (47)	19 (43)
Männlich, n (%)	17 (59)	8 (53)	25 (57)
<b>Ethnizität</b>			
n	29	15	44
Kaukasisch, n (%)	23 (79)	12 (80)	35 (80)
Asiatisch, n (%)	5 (17)	3 (20)	8 (18)
Nicht kaukasisch oder Afrikanisch-Amerikanisch, n (%)	1 (3)	0	1 (2)
<b>Region</b>			
n	29	15	44
Nordamerika, n (%)	0	0	0
Europa, n (%)	18 (62)	10 (67)	28 (64)
Nord-Ost Asien, n (%)	5 (17)	3 (20)	8 (18)
Rest der Welt, n (%)	6 (21)	2 (13)	8 (18)
<b>ECOG-PS</b>			
n	29	15	NB
0	9 (31)	4 (27)	
1	16 (55)	10 (67)	
2	4 (14)	1 (7)	
3-5	0	0	
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NB: Nicht berechnet; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; StD: Standardabweichung Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 1.006110, 1.025110, 1.002210)			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation aus DREAMM-3 (Krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Teilpopulation 5L+)

<b>207495 (DREAMM-3)</b>	<b>ITT Teilpopulation 5L+</b>		
<b>Behandlungsarm</b>	<b>Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>Pom/Dex (N=15)</b>	<b>Gesamt (N=44)</b>
<b>ISS-Staging, n (%)</b>			
n	29	15	44
I	5 (17)	4 (27)	9 (20)
II	14 (48)	6 (40)	20 (45)
III	10 (34)	5 (33)	15 (34)
Unbekannt	0	0	0
<b>Myelomatyp, n (%)</b>			
n	29	15	44
Sekretorisch	29 (100)	15 (100)	44 (100)
Asekretorisch	0	0	0
<b>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</b>			
n	29	15	44
Nein	20 (69)	11 (73)	31 (70)
Ja	9 (31)	4 (27)	13 (30)
<b>Lytische Knochenläsionen, n (%)</b>			
n	29	15	44
Nein	6 (21)	3 (20)	9 (20)
Ja	23 (79)	12 (80)	35 (80)
<b>Immunglobulin-Typ, n (%)</b>			
n	24	12	36
IgA	4 (17)	2 (17)	6 (17)
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
IgG	20 (83)	10 (83)	30 (83)
IgM	0	0	0
<b>Leichtketten-Typ, n (%)</b>			
n	25	13	38
Kappa	21 (84)	10 (77)	31 (82)
Lambda	4 (16)	3 (23)	7 (18)

207495 (DREAMM-3)	ITT Teilpopulation 5L+		
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Gesamt (N=44)
<b>Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)</b>			
n	29	15	44
Nein	13 (45)	5 (33)	18 (41)
Ja	16 (55)	10 (67)	26 (59)
<b>Hohes zytogenetisches Risiko<sup>a</sup>, n (%)</b>			
n	29	15	44
Ja	2 (7)	2 (13)	4 (9)
Andere (kein hohes zytogenetisches Risiko oder fehlend)	27 (93)	13 (87)	40 (91)
<b>Zytogenetisches Profil<sup>b</sup>, n (%)</b>			
T (4;14)	0	1 (7)	1 (2)
T (14;16)	0	0	0
Amp (1q)	4 (14)	3 (20)	7 (16)
1pdel	0	0	0
17p13del	2 (7)	1 (7)	3 (7)
Andere	2 (7)	3 (20)	5 (11)
<b>Baseline-Status der Nierenbeeinträchtigung per eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), n (%)</b>			
n	28	15	43
Normal (≥90)	5 (18)	5 (33)	10 (23)
Mild (≥60, <90)	15 (54)	7 (47)	22 (51)
Moderat (≥30, <60)	8 (29)	3 (20)	11 (26)
Schwer (≥15, <30)	0	0	0
<b>Anzahl an Vortherapien zu Studienbeginn, n (%)</b>			
n	29	15	44
Mittelwert (StD)	5,2 (1,41)	5,7 (2,41)	5,4 (1,79)
Median (Spanne)	5,0 (4; 9)	5,0 (4; 13)	5,0 (4; 13)
3	0	0	0
4	13 (45)	5 (33)	18 (41)
5	5 (17)	6 (40)	11 (25)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>207495 (DREAMM-3)</b>	ITT Teilpopulation 5L+		
<b>Behandlungsarm</b>	<b>Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>Pom/Dex (N=15)</b>	<b>Gesamt (N=44)</b>
6	4 (14)	1 (7)	5 (11)
7	6 (21)	0	6 (14)
8	0	2 (13)	2 (5)
9	1 (3)	0	1 (2)
10	0	0	0
>10	0	1 (7)	1 (2)
<b>Art der Vortherapie, n (%)</b>			
<b>Steroide</b>	29 (100)	15 (100)	NB
<b>PI</b>	29 (100)	15 (100)	NB
Bortezomib	29 (100)	15 (100)	
Carfilzomib	19 (66)	5 (33)	
Ixazomib	8 (28)	3 (20)	
<b>IMiD®</b>	29 (100)	15 (100)	
Lenalidomid	29 (100)	15 (100)	NB
Thalidomid	19 (66)	9 (60)	
<b>Monoklonale Antikörper</b>	29 (100)	15 (100)	
Daratumumab	27 (93)	15 (100)	NB
Isatuximab	2 (7)	1 (7)	
Chemotherapie	29 (100)	15 (100)	NB
Radioaktive Therapie	9 (31)	3 (20)	NB
HDAC-Inhibitoren	4 (14)	0	NB
Andere	2 (7)	1 (7)	NB
<b>Refraktär gegenüber vorheriger Therapie, n (%)</b>			
<b>PI</b>	29 (100)	15 (100)	NB
Bortezomib	28 (97)	13 (87)	
Carfilzomib	17 (59)	5 (33)	
Ixazomib	6 (21)	3 (20)	
<b>IMiD®</b>	29 (100)	15 (100)	
Lenalidomid	28 (97)	14 (93)	NB
Thalidomid	8 (28)	7 (47)	

207495 (DREAMM-3)	ITT Teilpopulation 5L+		
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Gesamt (N=44)
<b>Monoklonale Antikörpertherapie</b>	29 (100)	15 (100)	NB
Daratumumab	27 (93)	15 (100)	
Isatuximab	2 (7)	1 (7)	
Steroide	28 (97)	15 (100)	NB
Chemotherapie	22 (76)	9 (60)	NB
HDAC-Inhibitor	3 (10)	0	NB
Andere	2 (7)	1 (7)	NB
<b>Derzeitige Erkrankung, n (%)</b>			
Hypertension	14 (48)	9 (60)	23 (52)
Anämie	5 (17)	3 (20)	8 (18)
Thrombozytopenie	8 (28)	0	8 (18)
Knochenschmerzen	4 (14)	1 (7)	5 (11)
Katarakt	4 (14)	1 (7)	5 (11)
Rückenschmerzen	3 (10)	1 (7)	4 (9)
Hyperlipidämie	3 (10)	1 (7)	4 (9)
a: Wenn der Patient das folgende zytogenetische Profil aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del			
b: Patienten können in mehr als einer Kategorie eingeschlossen sein			
HDAC: Histon Deacetylase; IMiD®: Immunomodulatory Drug; ISS: International Staging System;			
ITT: Intention to treat; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NB: Nicht berechnet; PI: Proteasom-Inhibitor			
Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 1.010110, 1.009110, 1.016110, 1.021110)			

Tabelle 4-18: Zusammenfassung zu nachfolgenden Anti-Krebs-Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Teilpopulation 5L+)

207495 (DREAMM-3)	ITT Teilpopulation 5L+	
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)
<b>N</b>	29	15
<b>Anti-Krebs-Therapie, n (%)</b>		
Ja	16 (55)	9 (60)
Nein	13 (45)	6 (40)
<b>Art der Anti-Krebs-Therapie, n (%)</b>		
Steroide	15 (52)	6 (40)
Immunmodulator	15 (52)	3 (20)
Proteasom-Inhibitor	8 (28)	3 (20)

207495 (DREAMM-3)	ITT Teilpopulation 5L+	
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)
Chemotherapie	5 (17)	5 (33)
Monoklonale Antikörper	5 (17)	1 (7)
Fehlend	0	2 (13)
Andere	1 (3)	1 (7)
Bi-spezifische Antikörper	1 (3)	0
<i>Engineered</i> T/NK-Zelltherapie	1 (3)	0
<b>Zeit von Abbruch der Studienmedikation bis Start der Folgetherapie (Tage)</b>		
n	15	9
Median (Spanne)	29,0 (5; 231)	42,0 (8; 163)
Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 1.020110)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

## Studie DREAMM-3

### Studiendesign

Bei der Studie DREAMM-3 (207495) handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Belantamab-Mafodotin-Monotherapie im Vergleich zu Pom/Dex untersucht. Mit Pom/Dex wird im Rahmen der patientenindividuellen Therapien ab der dritten Therapielinie ein Großteil der Patienten mit RRMM in der deutschen Versorgungsrealität behandelt (<sup>11</sup>iOM, 2023). Die Studie wird seit Februar 2020 an 108 Studienzentren in 18 Ländern, darunter Deutschland, durchgeführt.

Abbildung 4-2 gibt eine Übersicht über das Studiendesign. Die Studie DREAMM-3 besteht aus einer Screening Periode, einem Hauptteil (Studienbehandlungsdauer) und einem *Follow-up*. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens

zwei vorangegangene Therapielinien von Anti-Myelom-Therapien, inklusive  $\geq 2$  aufeinanderfolgende Zyklen sowohl von Lenalidomid als auch eines Proteasom-Inhibitors erhalten haben und refraktär gegenüber der letzten Behandlungslinie sind. Die Studienteilnehmer mussten einen Allgemeinzustand entsprechend *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) von 0 bis 2 aufweisen.

Für den Hauptteil der Studie wurden die Patienten, basierend auf einer zentralen IRT, einem von zwei Behandlungsarmen in einem 2:1 Schema zu Belantamab-Mafodotin oder Pom/Dex zugeordnet, stratifiziert nach Exposition gegenüber einer mAK-CD38-Therapie (Ja/Nein; Obergrenze von 40% für die Aufnahme von Teilnehmern mit vorheriger mAK-CD38-Behandlung), Stadium (*International Staging System* [ISS] I/II oder ISS III) und Anzahl der vorherigen Behandlungslinien ( $\leq 3$  vs.  $>3$ ; Obergrenze von 55% für die Aufnahme von Teilnehmer mit  $\leq 3$  früheren Therapielinien).

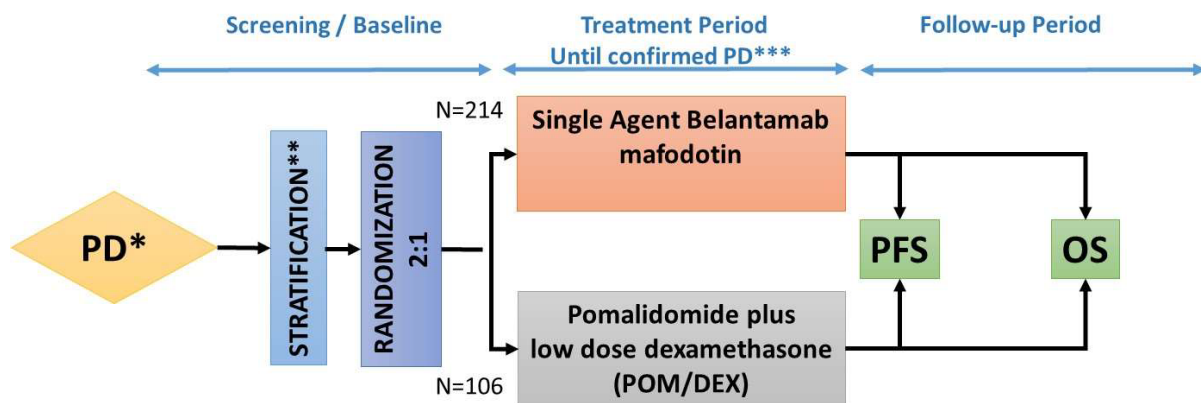


Abbildung 4-2: Studiendesign DREAMM-3

\* Fortschreiten der Erkrankung (PD) bei oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung oder Nichtansprechen während der letzten Behandlung

\*\* Stratifizierung auf der Grundlage des *International Staging System*, der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und der vorangegangenen Anwendung einer Anti-CD38-Antikörper-Therapie

\*\*\* Bis zu PD, Tod, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Verlust der Nachbeobachtung oder Ende der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt.

\*\*\*\* umfasst die Nachbeobachtung des progressionsfreien Überlebens bei der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

Quelle: (60GSK, 2022, Abbildung 1)

Nach den Vorgaben des Studienprotokolls treten die Patienten bei einem endgültigen Abbruch der Studienbehandlung in die Nachbeobachtungsphase ein: PFS-Follow-up für Patienten, die die Studienbehandlung absetzen, aber noch keine Progression aufweisen und OS-Follow-up für Patienten mit progredienter Erkrankung (einschließlich derjenigen, die zuvor in der PFS-Follow-up-Phase waren und anschließend ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde). Das Ende der Studie ist definiert als das Datum, an dem der letzte Teilnehmer seinen letzten Kontrollbesuch hatte (letzter Patient letzte Dosis plus 70 Tage SUE-Berichtszeitraum).

### ***Studienmedikation***

Belantamab-Mafodotin wird in der Dosis 2,5 mg/kg KG einmal alle drei Wochen am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus intravenös über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht. Pomalidomid wird oral in einer Dosierung von 4 mg an den Tagen 1 bis 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht, zusammen mit Dexamethason 40 oder 20 mg (je nach Alter; Patienten >75 Jahre erhielten die niedrige Dosis von 20 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Die Behandlung wird in beiden Armen bis zum Fortschreiten der Krankheit, inakzeptabler Toxizität oder zum Tod fortgesetzt.

### ***Studienziel und Endpunkte***

Ziel der Studie DREAMM-3 ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex bei Patienten mit RRMM. Dazu wurden u. a. die folgenden Endpunkte erhoben:

- Primärer Endpunkt
  - PFS
- Sekundäre Endpunkte
  - Gesamtüberleben
  - Gesamtansprechen
  - Klinische Verbesserungsrate
  - Zeit bis zum Ansprechen
  - Zeit bis zum Besten Ansprechen
  - Dauer des Ansprechens
  - MRD-Negativität
  - Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-3L, FACT-GP5 und PGI-Items
  - Unerwünschte Ereignisse

### ***Datenanalyse***

Die primäre Analyse war geplant, wenn etwa 151 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Geschätzt als Zeitpunkt wurden ca. 25 Monate nach Randomisierung. Der primäre Datenschnitt erfolgte am 12.09.2022. Die Studie DREAMM-3 ist ereignisgesteuert und noch nicht abgeschlossen. Die finale Analyse erfolgt, wenn die geplante Zahl von 250 Todesfällen für die abschließende OS-Analyse erreicht ist oder wenn alle Teilnehmer verstorben sind, nicht mehr

weiterverfolgt werden können oder ihre Einwilligung zurückgezogen haben, je nachdem, was zuerst eintritt.

### **Analysepopulationen**

- **ITT Teilpopulation 5L+:**

Für dieses Dossier wurde die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+, aus der DREAMM-3-Studienpopulation, ausgewertet.

Die Teilpopulation 5L+ umfasst erwachsene Patienten mit RRMM, die mindestens vier vorherige Therapielinien erhalten haben, refraktär gegenüber mindestens einem IMiD®, einem PI und einem mAK-CD38 sind und bei der letzten Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende einen Krankheitsprogress gezeigt haben. Die Population basiert auf der ITT-Population der Studie DREAMM-3, welche alle Patienten einschließt, die randomisiert der Behandlung zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben. Die ITT-Population basiert auf der Behandlung, in die der Teilnehmer randomisiert wurde, und ist die primäre Population für die Analyse der Wirksamkeitsdaten. Jeder Teilnehmer, der eine Behandlungs-Randomisierungsnummer erhielt, gilt als randomisiert. Für die Teilpopulation 5L+ musste für die stratifizierten Analysen der Stratifizierungsfaktor „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ gegenüber der prä-spezifizierten Analyse angepasst und aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, entnommen werden. Aus Konsistenzgründen wurden stratifizierte Analysen daher basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, durchgeführt. Für OS sowie PFS wurde zusätzlich die stratifizierte Analyse basierend auf den beiden Stratifizierungsfaktoren „ISS-Stadium“ und „Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie“ entsprechend den Angaben aus dem zentralen IRT System sowie dem Stratifizierungsfaktor „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, durchgeführt.

- **Safety Teilpopulation 5L+:** Alle randomisierten Patienten der Teilpopulation 5L+, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten werden nach der Intervention analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben.

### **Studienpopulation**

In der für dieses Dossier betrachteten Teilpopulation 5L+ der Studie DREAMM-3 wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die zuvor mindestens vier Therapielinien erhalten hatten und refraktär gegenüber einem mAK-CD38, einem IMiD® und einem PI waren.

Die Charakteristika der Teilpopulation 5L+ der Studie DREAMM-3 stellen sich wie folgt dar:

Im Median waren die Patienten in beiden Gruppen mit 64 Jahren (Spanne 43-84) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 67 Jahren (Spanne 51-79) im Pom/Dex-Arm etwa gleich alt. Hinsichtlich des Geschlechts war der Anteil an Männern mit 59% bzw. 53% in beiden Studienarmen etwas höher als der Anteil an Frauen mit 41% bzw. 47%. Der Großteil der Studienpopulation (79% bzw. 80%) war kaukasischen Ursprungs, gefolgt von asiatisch (17%

bzw. 20%) und nicht-kaucasisch oder Afrikanisch-Amerikanisch (3% bzw. 0%). Die meisten Patienten wurden in Europa in die Studie aufgenommen (62% vs. 67%), gefolgt von Nord-Ost Asien (17% vs. 20%) und dem Rest der Welt (21% vs. 13%).

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der Population zeigen, dass die eingeschlossenen Patienten zumeist im ISS-Stadium II oder III (48% vs. 40% und 34% vs. 33%) in die Studie eingeschlossen wurden. Der Anteil der Patienten in Stadium I war mit 17% im Belantamab-Mafodotin-Arm etwas geringer als im Pom/Dex-Arm mit 27%. Ein Anteil von 31% bzw. 27% der Patienten wies eine extramedulläre Erkrankung auf und 79% bzw. 80% hatten lytische Knochenläsionen. Wenige Patienten wiesen ein hohes zytogenetisches Risiko auf (7% bzw. 13%). Im Mittel erhielten die Teilnehmer bereits 5,2 bzw. 5,7 Vortherapien (Median jeweils 5,0 in beiden Studienarmen). Im Belantamab-Mafodotin-Arm waren im Vergleich mehr Patienten mit  $\geq 6$  Therapielinien (38%) eingeschlossen als im Pom/Dex-Arm (27%). Die Spannweite der Anzahl der Therapien geht von 4 bis maximal 13 Vortherapien, was den Charakter der Erkrankung mit den multiplen Rezidiven bzw. der refraktären Situation widerspiegelt. Entsprechend den Kriterien für die Selektion der Teilpopulation 5L+ waren die Patienten in beiden Studienarmen refraktär gegenüber mindestens einer Therapie mit einem PI (100%), einem IMiD® (100%) und einer monoklonalen Antikörpertherapie (100%). Hinsichtlich der Vortherapien hatten mehr Patienten im Pom/Dex-Arm (67%) bereits eine Stammzelltransplantation erhalten als im Belantamab-Mafodotin-Arm (55%).

Häufig vorliegende Komorbiditäten in der Teilpopulation 5L+ der Studie DREAMM-3 umfassten hämatologische Erkrankungen wie Anämie (18%) und Thrombozytopenie (18%). Dabei waren ausschließlich im Belantamab-Mafodotin-Arm Patienten mit der Komorbidität Thrombozytopenie (18%) zu Baseline vertreten, während im Pom/Dex-Arm keine Patienten diese Erkrankung zu Baseline aufwiesen (0%). Häufige andere Erkrankungen waren Bluthochdruck (52%), Knochenschmerzen und Katarakt (jeweils 11%). Die Mehrzahl der Komorbiditäten sind in dieser Patientenpopulation auf die multiplen Vorbehandlungen des Multiplen Myeloms mit folgender Schädigung des Knochenmarks zurückzuführen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt. Zudem wurden die meisten Patienten in europäischen Studienzentren rekrutiert und waren kaukasischen Ursprungs.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
207495 (DREAMM-3)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. Für die Nutzenbewertung gemäß Zulassungstext konnte jedoch nur eine kleine, aus der Studienpopulation zugeschnittene, Zielpopulation herangezogen werden. Da das Kriterium zur Selektion dieser Zielpopulation, die nur 13,5% (n=44) der insgesamt eingeschlossenen Patienten (N=325) umfasst, bei der Randomisierung nicht Bestandteil der Stratifizierung war, ist die Wahrung der Randomisierung nicht gewährleistet. Aus diesem Grund, sowie aufgrund des offenen Studiendesigns, wird das Verzerrungspotenzial der Studie 207495 (DREAMM-3), für die in diesem Nutzendossier herangezogene Zielpopulation, als hoch eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Gesamtansprechen	Klinische Verbesserungsrate	Zeit bis zum Ansprechen	Zeit bis zum Besten Ansprechen
<b>DREAMM-3 (207495)</b>	ja	ja	ja	ja	ja
	<b>Dauer des Ansprechens</b>	<b>PFS</b>	<b>PFS2</b>	<b>EORTC QLQ-C30</b>	<b>EORTC QLQ-MY20</b>
	ja	ja	ja	ja	ja



EQ-5D VAS	FACT-GP5	PGI-Items	UE	SUE
ja	ja	ja	ja	ja
UE CTCAE- Grad $\geq 3$	Studien-abbruch wegen UE	UE von besonderem Interesse	PRO-CTCAE	OSDI
ja	ja	ja	ja	ja

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensionen – Visual Analog Scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; MRD: Minimal Residual Disease; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI: Patient Global Impression; PRO: Patient-reported outcome QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunkzebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die , herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.2 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-21: Operationalisierung für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Teilnehmer ohne dokumentierten Tod werden zum Datum an dem sie zuletzt lebend angetroffen wurden, zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Status zum Überleben wurde kontinuierlich erhoben. Nach Abbruch der Behandlung erfolgte das <i>Follow-up</i> zum Überlebensstaus der Patienten alle 12 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage).</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Todesfälle</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil zensierter Patienten</li> <li>• Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95%-KI] pro Behandlungsarm mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier Methode. Der p-Wert (zweiseitig, <math>\alpha=0,05</math>) wird berechnet mittels Log-Rank-Tests [1] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), und [2] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</li> <li>• Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6, 12 und 18 Monaten [95% KI] mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Schätzung der Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable und [1] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6;...) und [2] mit den</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko pro Behandlungsarm im Zeitverlauf</li> </ul> <p>Ergänzend wurden folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95% KI] pro Behandlungsarm, jeweils getrennt nach Ansprechen (Kategorie) nach Kaplan Meier-Methode</li> <li>• Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 und 12 Monaten [95% KI], pro Behandlungsarm, jeweils getrennt nach Ansprechen (Kategorie)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf, getrennt nach Ansprechen (Kategorie) pro Behandlungsarm</li> </ul> <p>Als Analysepopulation diente die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
CRF: Case Report Form; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden

konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+  Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)		Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR [95% KI] <sup>b</sup>	Log- rank p-Wert <sup>c</sup>	Überlebenswahrscheinlichkeit		
		Follow-up beendet	Follow-up laufend				Zu Monat 6 [95% KI]	Zu Monat 12 [95% KI]	Zu Monat 18 [95% KI]
Belantamab-Mafodotin (N=29)	16 (55)	0	13 (45)	9,5 (5,1; NBB)	[1] 2,02 (0,52; 7,85)	[1] 0,304	55% (36; 71)	48% (0,29; 0,65)	48% (0,29; 0,65)
Pom/Dex (N=15)	4 (27)	2 (13)	9 (60)	NBB (9,5; NBB)	[2] 2,33 (0,60; 8,98)	[2] 0,210	93% (59; 99)	77% (43; 92)	66% (31; 86)

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen [1] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF-berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6...) und [2] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test [1] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF-berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...) und [2] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6...), alle wie im CRF angegeben.

CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 2.012110, 2.013110)

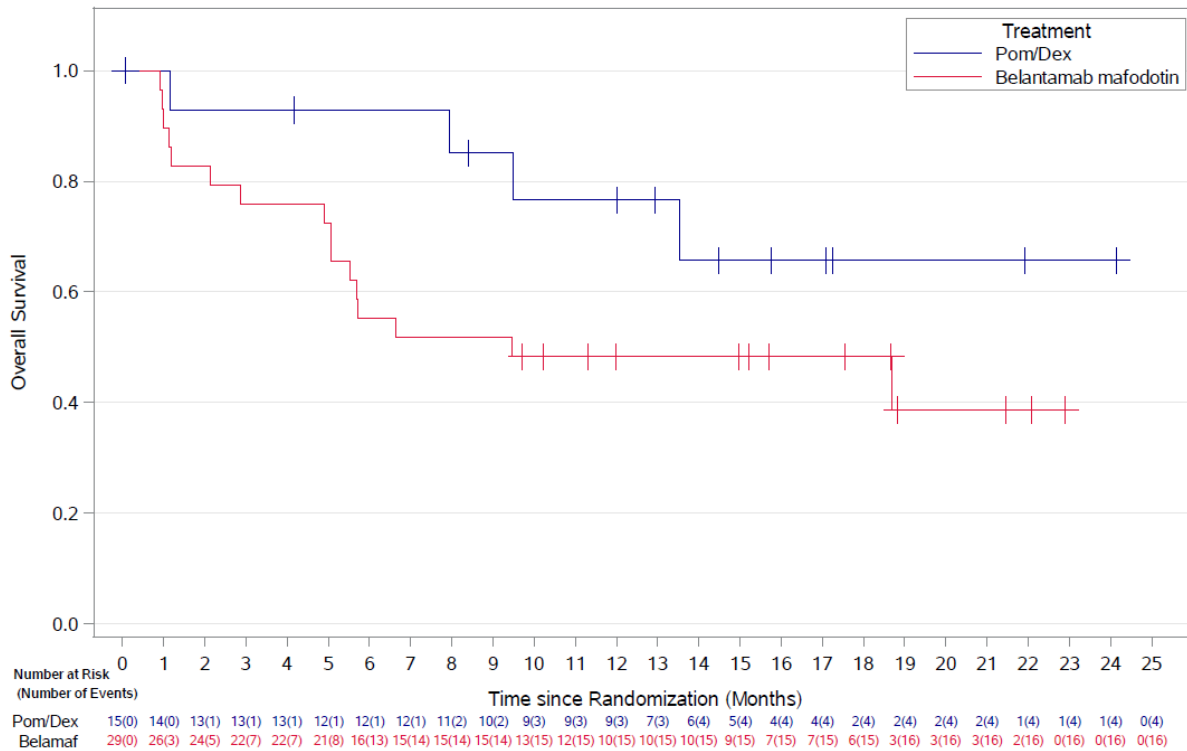


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.003110)



Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse)

<b>205495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+  Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>≥PR</b>	<b>≥MR</b>	<b>SD</b>	<b>PD oder NE</b>
<b>n</b>	6	8	13	8
Todesfälle, n (%)	2 (33)	2 (25)	7 (54)	7 (88)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	0	0	0	0
Follow-up laufend, n (%)	4 (67)	6 (75)	6 (46)	1 (13)
<b>Gesamtüberleben in Monaten Median (95% KI)</b>	18,7 (4,9; NBB)	NBB (4,9; NBB)	9,5 (5,1; NBB)	2,0 (0,9; 6,6)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten (95% KI)</b>	83% (27; 97)	88% (39; 98)	54% (25; 76)	25% (4; 56)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95% KI)</b>	83% (27; 97)	88% (39; 98)	46% (19; 70)	NBB (NBB; NBB)
Konfidenzintervall wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet				
KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung				
Quelle: (Anhang 4-G; Tabelle 2.002112)				

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pom/Dex, Primäre Analyse)

<b>205495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+  Pom/Dex (N=15)</b>	<b>≥PR</b>	<b>≥MR</b>	<b>SD</b>	<b>PD oder NE</b>
<b>n</b>	9	9	4	2
Todesfälle, n (%)	2 (22)	2 (22)	1 (25)	1 (50)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	0	0	1 (25)	1 (50)
Follow-up laufend, n (%)	7 (78)	7 (78)	2 (50)	0
<b>Gesamtüberleben in Monaten Median (95% KI)</b>	NBB (9,5; NBB)	NBB (9,5; NBB)	NBB (8,0; NBB)	1,1 (NBB; NBB)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten (95% KI)</b>	100% (NBB; NBB)	100% (NBB; NBB)	100% (NBB; NBB)	0% (NBB; NBB)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95% KI)</b>	89% (43; 98)	89% (43; 98)	67% (5; 95)	0% (NBB; NBB)

Konfidenzintervall wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet

KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar; PD: Krankheitsprogression; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung

Quelle: (Anhang 4-G; Tabelle 2.002112)

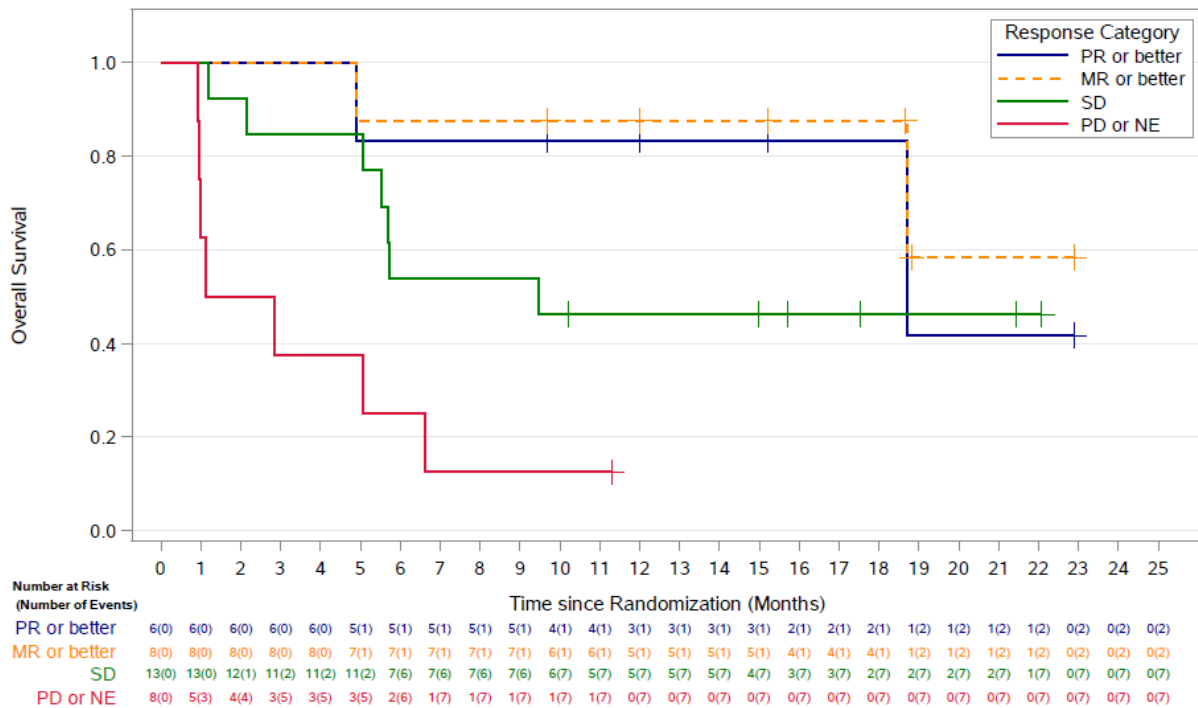


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

NE: Nicht auswertbar; MR: Minimales Ansprechen; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.001112)

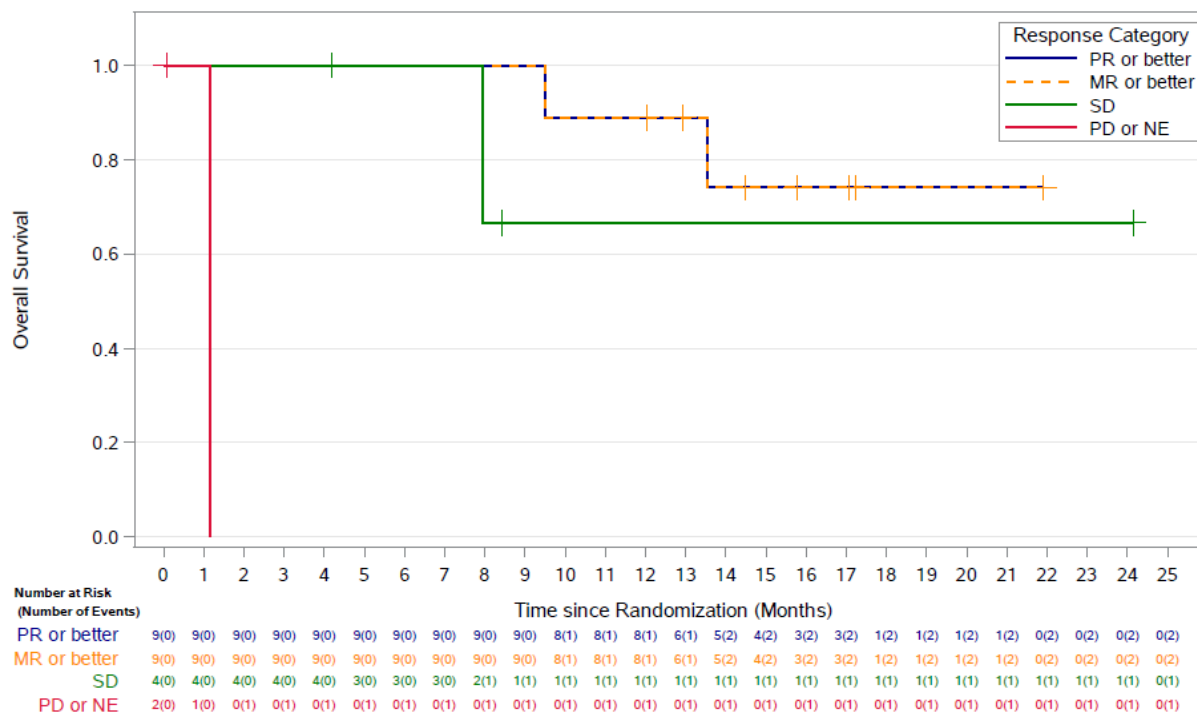


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Pom/Dex, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

NE: Nicht auswertbar; MR: Minimales Ansprechen; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.001112)

Zum primären Datenschnitt vom 12.09.2022 beträgt das mediane Gesamtüberleben im Belantamab-Mafodotin-Arm 9,5 Monate (95% KI: 5,1; NBB) (siehe Tabelle 4-23 und Abbildung 4-3). Das HR im Vergleich von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex beträgt 2,02 (95% KI: 0,52; 7,85,  $p=0,304$ ). Die Analyse basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, ergibt ein vergleichbares HR: 2,33 (95% KI: 0,60; 8,98;  $p=0,2010$ ); der Unterschied ist nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten und der noch nicht erreichten Datenreife zum primären Datenschnitt kann das OS nicht abschließend bewertet werden. Die finale Analyse zu OS steht noch aus.

Die Analyse des OS getrennt nach Kategorie des Ansprechens (siehe Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25) zeigt, dass Patienten, die mit Belantamab-Mafodotin behandelt wurden und gemäß Prüfarzt-Bewertung nach IMWG-Kriterien auf die Therapie mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR ansprechen, zum primären Datenschnitt ein deutlich verlängertes medianes OS aufweisen. Das mediane OS beträgt 18,7 Monate (95% KI: 4,9; NBB) im Falle von  $\geq$ PR und ist nicht erreicht (95% KI: 4,9; NBB) bei Vorliegen von  $\geq$ MR. Unter Behandlung mit Pom/Dex ist bei Vorliegen von  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR das mediane OS jeweils nicht erreicht (95% KI: 9,5; NBB).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten und der noch nicht erreichten Datenreife zum primären Datenschnitt kann das OS, getrennt nach Kategorie des Ansprechens, nicht

abschließend bewertet werden. Dennoch ergeben sich aus der Analyse getrennt nach Kategorie des Ansprechens Hinweise darauf, dass bei Ansprechen  $\geq$ MR mit Belantamab-Mafodotin das OS deutlich verlängert wird.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.3 Morbidität – Ansprechen – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Unter diesem Abschnitt werden alle auf Ansprechen basierenden Endpunkte aufgeführt. Diese sind Gesamtansprechrate, Klinische Verbesserungsrate, Zeit bis zum Ansprechen, und Dauer des Ansprechens. Das Ansprechen wurde basierend auf den IMWG-Kriterien durch den Prüfarzt festgelegt und mussten bei der folgenden Untersuchung des Patienten bestätigt werden (= bestätigtes Ansprechen).

Die Ableitung des bestätigten Ansprechens basiert auf dem in der folgenden Tabelle angegebenen Algorithmus. Das Datum der ersten der beiden aufeinander folgenden Beurteilungen wird als Datum des bestätigten Ansprechens verwendet.

Tabelle 4-26: Ableitung des bestätigten Ansprechens

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
1	sCR	sCR	sCR
2	sCR	CR	CR
3	CR	sCR/CR	CR
4	sCR/CR	VGPR	VGPR
5	VGPR	sCR/CR/VGPR	VGPR
6	sCR/CR/VGPR	PR	PR
7	PR	sCR/CR/VGPR/PR	PR
8	sCR/CR/VGPR/PR	MR	MR

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
9	MR	sCR/CR/VGPR/PR	
10	sCR/CR/VGPR/PR/MR	SD	SD
11	sCR/CR/VGPR/PR/MR	PD (jegliche Gründe) ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist gestorben oder hat die Studie abgebrochen oder eine neue Krebstherapie begonnen, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte.	SD
12	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	PD (jegliche Gründe) einschließlich PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist auf Grund von PD gestorben bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit innerhalb von 49 Tagen nach PD zum ersten Zeitpunkt erfolgte (Einschließlich Tod auf Grund von PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie)	PD
13	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	sCR/CR/VGPR/PR/MR/ SD ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient starb aus anderen Gründen als PD, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte. ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient beendete die Studienteilnahme bevor	NE

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
		eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte	
14	sCR/CR/VGPR/PR/MR/PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	Keine nachfolgende Beurteilung der Erkrankung: der Patient ist nicht gestorben oder brach die Studie ab oder (mit Ausnahme von PD) hat eine neue Krebstherapie begonnen; aber hat noch keine weiteren Beurteilungen der Erkrankung	Unbestätigtes sCR/CR/VGPR/PR/MR/PD  Wird als NE gewertet für die finale ORR-Analyse  Für die Interims ORR Analyse wird unbestätigtes Ansprechen (PR oder besser als Responder gewertet)
15	SD	Beliebig ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Erkrankung	SD
16	PD aufgrund von Bildgebung (Plasmozytom oder Knochenläsion)	Beliebig ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Erkrankung	PD
17	NE oder fehlend	Beliebig ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Erkrankung	NE
CR: vollständiges Ansprechen; MR: minimales Ansprechen; NE: nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrates; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen; Quelle: ( <sup>19</sup> GSK, 2022, Tabelle 3)			

#### 4.3.1.3.3.1 Morbidität – Gesamtansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit bestätigtem PR oder besser (d.h. PR, VGPR, CR und sCR). Das Gesamtansprechen wird durch einen Prüfarzt festgestellt und die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß den IMWG-Kriterien (2016).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Tumorbewertung gemäß IMWG-Kriterien erfolgte zuerst zum Screening. Danach wurde alle 3 Wochen ab Woche 4 während der Behandlung sowie zu Behandlungsende das Ansprechen bewertet. Bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung wurde während der Behandlung innerhalb des ersten Jahres alle 12 Wochen eine Bildgebung (CT, MRI oder PET/CT; jeweils Verwendung derselben Methode) vorgenommen, beginnend mit Woche 13. Eine Knochenmarkuntersuchung wurde immer dann durchgeführt, wenn eine vermutete CR vorlag oder eine vermutete PD (nur wenn nicht anders nachgewiesen). Zudem wurden die Bewertung der Erkrankung während des PFS-Follow-up (d. h. alle 3 Wochen) durchgeführt bei Patienten, welche die Behandlung aus einem anderen Grund als PD abgebrochen haben. Die Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD, Tod, Beginn einer Folgetherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder dem Studienende, je nach dem, was zuerst eintrat.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt Gesamtansprechrate folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Gesamtansprechen (Responder) [95% KI] pro Behandlungsarm sowie für den Behandlungsvergleich OR, RR und ARD [jeweils mit entsprechendem 95% KI]. OR inklusive 95% KI und assoziiertem p-Wert berechnet mittels logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als die einzige erklärende Variable zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin mit Pom/Dex. Für ARD wird der p-Wert mittels Fisher's Exact Test angegeben<sup>a</sup>.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Ansprechen, getrennt nach Prüfarzt-beurteiltem Ansprechen [95% KI], jeweils pro Behandlungsarm</li> </ul> <p>Teilnehmer mit unbekanntem oder fehlenden Antworten werden als Non-Responder behandelt, d. h. diese Teilnehmer werden bei der Berechnung des prozentualen Anteils der Antworten in den Nenner einbezogen.</p> <p>Als Analysepopulation diente die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>a: Bei OR und RR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden für binäre Endpunkte mit einem positiven Ergebnis das inverse OR und das inverse RR angegeben.</p> <p>ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRI: Magnetic Resonance Imaging; OR: Odds Ratio; PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtansprechen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.



Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrates für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Bestes Ansprechen mit Bestätigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Responder		
sCR	0	0
CR	1 (3)	0
VGPR	3 (10)	2 (13)
PR	2 (7)	7 (47)
MR	2 (7)	0
SD	13 (45)	4 (27)
PD	6 (21)	0
NE	2 (7)	2 (13)

CR: vollständiges Ansprechen, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PR: partielles Ansprechen; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; SD: Stable Disease; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen  
Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 2.017110)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus DREAMM-3 (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab- Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex		
	Patienten mit Ereignis n (%) [95% KI] <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%) [95% KI] <sup>a</sup>	Inverses OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	Inverses RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
ORR <sup>d</sup>	6 (21) (8,0; 39,7)	9 (60) (32,3; 83,7)	5,75 (1,46; 22,61) 0,0123	2,90 (1,27; 6,61)	-0,39 (-0,68; -0,10) 0,0174

a: Die Konfidenzintervalle basieren auf der exakten Methode  
b: Inverse OR inklusive 95% KI und assoziiertem p-Wert berechnet mittels logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als die einzige erklärende Variable zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin mit Pom/Dex.  
c: p-Wert mittels Fisher's Exakt Test  
d: sCR+CR+VGPR+PR  
ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl;  
N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen; PR: partielles Ansprechen;  
Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen;  
VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen  
Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 2.017110, 2.022110)

In der Studie 207495 betrug die Gesamtansprechrate (mindestens partielles Ansprechen) im Belantamab-Mafodotin-Arm zum primären Datenschnitt 21% (95% KI: 8,0; 39,7) (siehe Tabelle 4-30). Bis zum primären Datenschnitt der Studie erreichten 3% der Patienten ein komplettes Ansprechen, weitere 10% ein sehr gutes partielles Ansprechen und 7% ein partielles Ansprechen. Weitere 7% wiesen ein minimales Ansprechen auf, und bei 45% der Patienten wurde eine stabilisierte Erkrankung beobachtet (siehe Tabelle 4-29). Insgesamt profitierten damit 72% der Patienten von der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin.

Im Vergleich dazu betrug die Gesamtansprechrate zum primären Datenschnitt im Pom/Dex-Arm 60% (95% KI: 32,3; 83,7) (siehe Tabelle 4-30). Getrennt nach bestem Ansprechen erreichten 13% der Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen und 47% ein partielles Ansprechen. Weitere 27% der Patienten wiesen eine stabile Erkrankung auf (siehe Tabelle 4-29). Kein Patient erreichte ein komplettes Ansprechen im Pom/Dex-Arm. Insgesamt profitierten damit 87% der Patienten von der Behandlung mit Pom/Dex.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Behandlungsarm ist die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse*

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.3.2 Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Die klinische Verbesserungsrate ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten MR oder besser - basierend auf den IMWG-Kriterien (2016).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 0</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Responder [95% KI] pro Behandlungsarm sowie für den Behandlungsvergleich OR, RR und ARD [jeweils mit entsprechendem 95% KI]. OR inklusive 95% KI und assoziierter p-Wert berechnet mittels logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als die einzige erklärende Variable zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin mit Pom/Dex. Für ARD wird der p-Wert mittels Fisher's Exact Test angegeben<sup>a</sup>.</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>a: Bei OR und RR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher werden für binäre Endpunkte mit einem positiven Ergebnis das inverse OR und das inverse RR angegeben.</p> <p>ARD: Absolute Risikodifferenz; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MR: minimales Ansprechen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Klinische Verbesserungsrate gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3)	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex		
	Teilpopulation 5L+	Patienten mit Ereignis n (%) [95% KI] <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%) [95% KI] <sup>a</sup>	Inverses OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	Inverses RR [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Klinische Verbesserungsrate<sup>d</sup></b>	8 (28) (12,7; 47,2)	9 (60) (32,3; 83,7)	3,94 (1,06; 14,67) 0,0411	2,18 (1,06; 4,47)	-0,32 (-0,62; -0,03) 0,0526

a: Die Konfidenzintervalle basieren auf der exakten Methode  
b: Inverses OR inklusive 95% KI und assoziiertem p-Wert berechnet mittels logistischem Regressionsmodell ohne andere Kovariaten zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin mit Pom/Dex.  
c: p-Wert mittels Fisher's Exakt Test  
d: sCR+CR+VGPR+PR+MR  
ARD: Absolute Risikodifferenz; CR: vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl;  
N: Gesamtanzahl; OR: Odds Ratio; PR: partielles Ansprechen; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason;  
RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen  
Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 2.017110, 2.026110)

Die Analyse des Endpunktes klinische Verbesserungsrate zum primären Datenschnitt zeigt, dass ein Anteil von 28% (95% KI: 12,7; 47,2) der Patienten im Belantamab-Mafodotin-Arm mindestens ein minimales Ansprechen erreichte. Im Pom/Dex-Arm betrug der Anteil der Patienten mit mindestens minimalem Ansprechen 60% (95% KI: 32,3; 83,7). Das inverse RR: 2,18 (95% KI 1,06; 4,47) ist statistisch signifikant. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die kleine Fallzahl stark eingeschränkt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.3 Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten dokumentierten bestätigten Ansprechens (PR oder besser) unter den Patienten, die ein Ansprechen erreichen (d. h. eine bestätigte PR oder besser).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 0</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Responder pro Behandlungsarm</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ansprechen in Monaten [95% KI], jeweils pro Behandlungsarm mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier Methode. Der p-Wert (zweiseitig, <math>\alpha=0,05</math>) wird berechnet mittels Log-Rank-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...).</li> <li>• Schätzung der Hazard Ratio [95% KI]<sup>a</sup> auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...).</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>a: Bei HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher wird für zeitabhängige Endpunkte mit einem positiven Ergebnis das inverse HR angegeben.</p> <p>GSK: GlaxoSmithKline; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PR: partielles Ansprechen</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR [95% KI] <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Behandlungsarm</b>				
Belantamab-Mafodotin (N=29)	6 (21)	0,8 (0,7; 12,5)	1,10 (0,23; 5,15)	0,846
Pom/Dex (N=15)	9 (60)	1,4 (0,7; 2,1)		

Hinweis: Die Analysen umfassen Patienten mit Ansprechen ( $\geq$ PR)

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Ein inverses Hazard Ratio  $<1$  entspricht einem Vorteil mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall;  
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PR: partielles Ansprechen

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 2.025110)



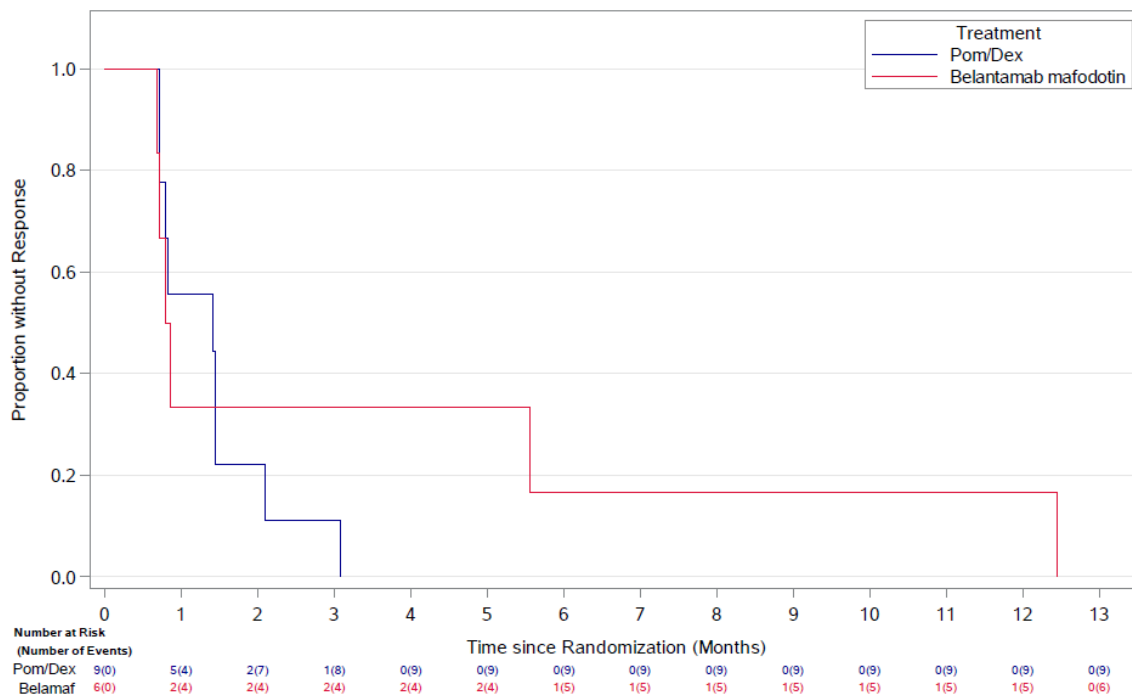


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.011110)

Die Zeit bis zum Ansprechen, bezogen auf die Responder, betrug zum primären Datenschnitt im Belantamab-Mafodotin-Arm im Median 0,8 Monate (95% KI: 0,7; 12,5). Im Pom/Dex-Arm betrug die Zeit bis zum Ansprechen 1,4 Monate (95% KI: 0,7; 2,1). Der Vergleich der Behandlungsgruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Ansprechen mit inversem HR: 1,10 (95% KI: 0,23; 5,15; p=0,846) (siehe Tabelle 4-36).

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Behandlungsarm mit Ereignis ist die Aussagekraft der Analysen stark eingeschränkt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.3.4 Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-37: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Die Zeit bis zum Besten Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten dokumentierten bestätigten Besten Ansprechens unter den Patienten, die ein Ansprechen erreichen (d. h. eine bestätigte PR oder besser).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 0</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Responder pro Behandlungsarm</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Besten Ansprechen in Monaten [95% KI], jeweils pro Behandlungsarm mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier Methode. Der p-Wert (zweiseitig, <math>\alpha=0,05</math>) wird berechnet mittels Log-Rank-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...).</li> <li>• Schätzung der Hazard Ratio [95% KI]<sup>a</sup> auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...).</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>a: Bei HR sollte ein Nutzen zugunsten der Studienbehandlung immer einem Risiko oder einer Ratio unter 1 entsprechen. Daher wird für zeitabhängige Endpunkte mit einem positiven Ergebnis das inverse HR angegeben.</p> <p>GSK: GlaxoSmithKline; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PR: partielles Ansprechen</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Besten Ansprechen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Besten Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Besten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+  Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR [95% KI] <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Belantamab-Mafodotin (N=29)	6 (21)	2,4 (0,8; 12,5)	1,43 (0,31; 6,57)	0,644
Pom/Dex (N=15)	9 (60)	1,4 (0,7; 3,1)		

Hinweis: Die Analysen umfassen Patienten mit Ansprechen ( $\geq$ PR)

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Ein inverses Hazard Ratio  $<1$  entspricht einem Vorteil mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall;  
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PR: partielles Ansprechen

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 2.024110)

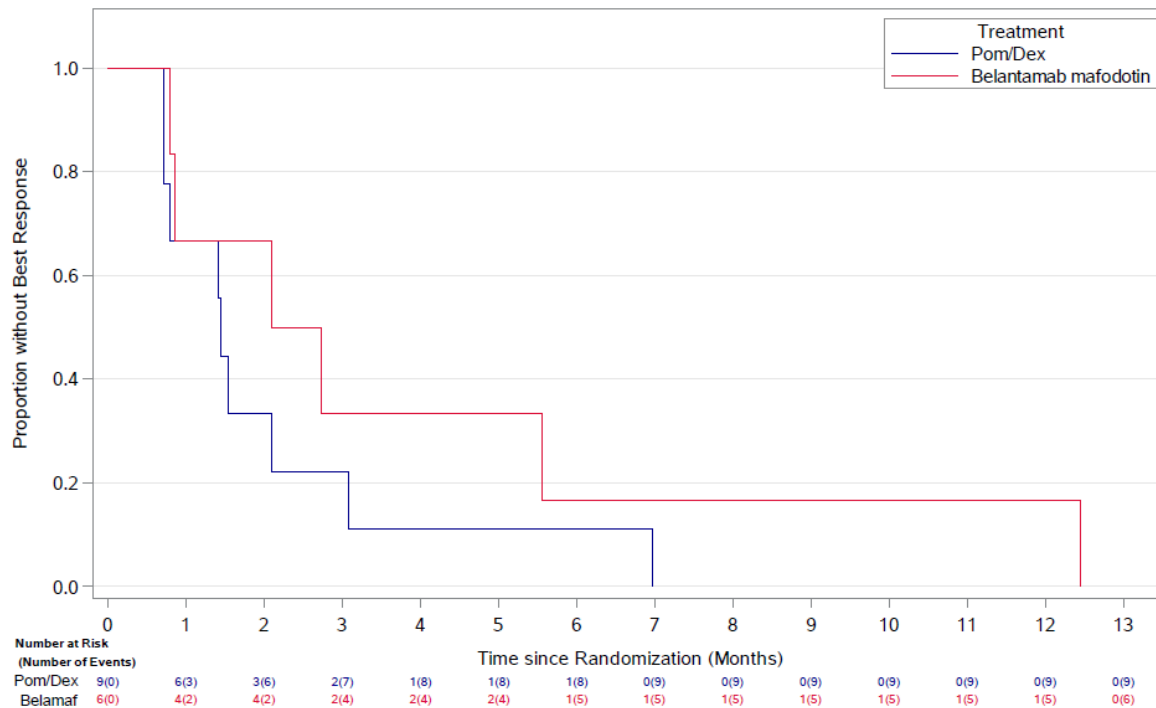


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Besten Ansprechen (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.009110)

Die Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Besten Ansprechen zeigt im Median einen Zeitraum von 2,4 Monaten (95% KI: 0,8; 12,5) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 1,4 Monate (95% KI: 0,7; 3,1) im Pom/Dex-Arm bis zum Besten Ansprechen. Der Vergleich der Behandlungsgruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum Besten Ansprechen mit inversem HR: 1,43 (95% KI: 0,31; 6,57,  $p=0,644$ ) (siehe Tabelle 4-39).

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten pro Behandlungsarm mit Ereignis ist die Aussagekraft der Analysen eingeschränkt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.3.5 Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Zeitspanne vom Datum des ersten dokumentierten bestätigten Ansprechens (PR oder besser) bis zum Datum des ersten gemäß IMWG-Kriterien dokumentierten Krankheitsprogress oder Tod. Responder ohne bestätigte PD werden zum Zensurzeitpunkt für die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 0</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt Dauer des Ansprechens folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Responder pro Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der zensierten Patienten pro Behandlungsarm</li> <li>• Mediane Dauer des Ansprechens in Monaten [95% KI] pro Behandlungsarm mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier Methode. Der p-Wert (zweiseitig, <math>\alpha=0,05</math>) wird berechnet mittels Log-Rank-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren ISS Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...).</li> <li>• Schätzung der Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...).</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf pro Behandlungsarm</li> </ul> <p>Als Analysepopulation diente die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+  Behandlungsarm	Responder n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N <sup>a</sup> (%)	Zensiert, n (%)		Median [95% KI] (Monate) <sup>b</sup>	HR [95% KI] <sup>c</sup>	Log- rank p-Wert <sup>d</sup>
			Follow- up beendet	Follow- up laufend			
<b>Belantamab- Mafodotin (N=29)</b>	6/29 (21)	2/6 (33)	0	4 (67)	NBB (2,1; NBB)	0,47 (0,04; 5,68)	0,549
<b>Pom/Dex (N=15)</b>	9/15 (60)	5/9 (56)	2 (22)	2 (22)	8,2 (2,1; NBB)		

a: Population mit Ansprechen  $\geq$ PR; Ereignis Progression oder Tod  
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.  
c: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Ein Hazard Ratio  $<1$  entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.  
d: Zweiseitiger p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.  
CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall;  
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason  
Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 2.010110)



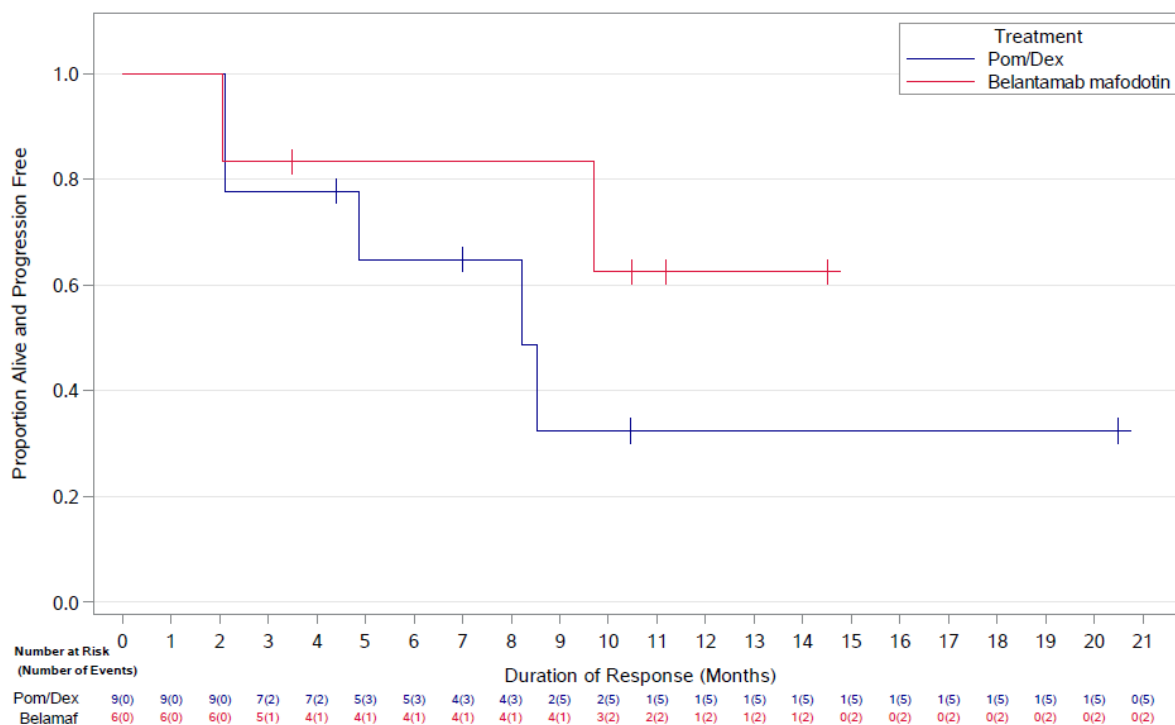


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.001110)

Die Auswertung des Endpunktes Dauer des Ansprechens, bezogen auf Patienten mit  $\geq$ PR, zum primären Datenschnitt (12.09.2022) ergab eine Dauer des Ansprechens von im Median 8,2 Monaten (95% KI: 2,1; NBB) im Pom/Dex-Arm, während im Belantamab-Mafodotin-Arm der Median nicht erreicht wurde. Insgesamt 4 der 6 Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR wurden in Belantamab-Mafodotin-Arm zensiert, da sich diese noch im *Follow-up* ohne Ereignis befanden. Im Pom/Dex-Arm waren zum primären Datenschnitt noch 2 der 9 Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR im *Follow-up* und wurden zensiert. Der Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Dauer des Ansprechens mit HR: 0,47 (95% KI: 0,04; 5,68,  $p=0,549$ ) (siehe Tabelle 4-42). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Dauer des Ansprechens unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin länger anhält als mit Pom/Dex. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten pro Behandlungsarm mit Ereignis und des noch laufenden *Follow-up* ist die Aussagekraft eingeschränkt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT

Studie	Operationalisierung		
207495 (DREAMM-3)	Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Krankheitsprogress oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Die primäre Analyse basiert auf dem Prüfarzt-bewerteten Ansprechen per IMWG-Kriterien 2016. Die in der folgenden Tabelle dargestellten primären Zensierungsregeln wurden für interkurrente Ereignisse angewendet.		
	Situation	Datum des Events (Progression/Tod) oder Zensierung	Outcome des Events (Progression/Tod) oder zensiert
	Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbeurteilungen <sup>a</sup> und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert
	Keine Post-Baseline Beurteilung und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert
	Progression, die bei den planmäßigen Besuchen dokumentiert wird, und Progression, die ohne verlängerte „Loss-to-follow-up“-Zeit dokumentiert wird <sup>d</sup>	Datum der Bewertung der Progression	Event
	Progression, die zwischen den planmäßigen Besuchen dokumentiert wird, und Progression, die ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit dokumentiert wird <sup>d</sup>	Datum der Bewertung der Progression	Event
	Keine Progression (oder Tod)	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup>	Zensiert
	Beginn einer neuen Krebstherapie (vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod). <sup>c</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> (bei oder vor Beginn der Krebstherapie)	Zensiert
	Tod ohne verlängerte „Loss-to-follow-up“-Zeit <sup>d</sup>	Datum des Todes	Event
	Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit <sup>d</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> vor der Progression/dem Tod (vor versäumten Bewertungen)	Zensiert
Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-	Datum der Randomisierung	Zensiert	

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="451 275 1391 315">Zeit<sup>d</sup> nach der Randomisierung</p> <p data-bbox="451 315 1391 465">a: Eine adäquate Baseline-Bewertung ist definiert als ein Patient, der zu Beginn der Behandlung mindestens einen der folgenden Messwerte aufweist: a. M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dL (<math>\geq 5</math> g/L) oder b. M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24h oder c. Serum-FLC-Assay: Beteiligter FLC-Spiegel 10 mg/dL (100 mg/L) und ein abnormales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum (<math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>)</p> <p data-bbox="451 465 1391 528">b: Eine adäquate Bewertung ist definiert als eine Bewertung mit Response sCR, CR, VGPR, PR, MR oder SD.</p> <p data-bbox="451 528 1391 678">c: Treten PD oder Tod und eine neue Krebstherapie am selben Tag auf, wird angenommen, dass die Progression oder der Tod zuerst dokumentiert wurde (d. h. das Ergebnis ist Progression oder Tod und das Datum ist das Datum der Beurteilung der Progression oder des Todes). Wird die Krebstherapie vor einer adäquaten Bewertung begonnen, sollte das Zensierungsdatum das Datum der Randomisierung sein.</p> <p data-bbox="451 678 1391 1037">d: Verlängerte <i>Loss-to-Follow-up-Zeit</i> = 6 Wochen + 7-Tage-Fenster = 49-Tage-Fenster; ohne verlängerte <i>Loss-to-Follow-up-Zeit</i> ist definiert als: <math>\leq 49</math> Tage; Nach einer verlängerten <i>Loss-to-Follow-up-Zeit</i> ist definiert als: <math>&gt; 49</math> Tage. Für Teilnehmer, die zwei oder mehr geplante Krankheitsbeurteilungen versäumen und auf die dann eine Beurteilung von PD oder Tod folgt, wird das PFS bei der letzten adäquaten Beurteilung vor PD oder Tod zensiert. Wenn die geplante Krankheitsbeurteilung alle 3 Wochen erfolgt, wird ein Zeitfenster von 49 Tagen (6 Wochen + 7-Tage-Fenster) verwendet, um festzustellen, ob es eine längere Zeit ohne angemessene Beurteilung gab. Das heißt, wenn die Zeitdifferenz zwischen PD/Tod und der letzten adäquaten Beurteilung mehr als 49 Tage beträgt, wird das PFS bei der letzten adäquaten Beurteilung vor PD/Tod zensiert. Liegt zwischen PD/Tod und dem Randomisierungsdatum keine adäquate Bewertung vor und beträgt die Zeitdifferenz zwischen PD/Tod und dem Randomisierungsdatum mehr als 49 Tage, dann wird das PFS am Randomisierungsdatum zensiert.</p> <p data-bbox="451 1037 1391 1077">Quelle: (<sup>19</sup>GSK, 2022, Tabelle 2)</p> <p data-bbox="451 1126 1391 1158"><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 0</p> <p data-bbox="451 1205 1391 1267"><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt PFS folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul data-bbox="451 1267 1391 1998" style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Ereignis Progression oder Tod, Tod oder Progression allein pro Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der zensierten Patienten pro Behandlungsarm</li> <li>• Medianes PFS in Monaten [95%-KI] pro Behandlungsarm mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier Methode. Der p-Wert (zweiseitig, <math>\alpha=0,05</math>) wird berechnet mittels Log-Rank-Tests [1] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF-berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...) und [2] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</li> <li>• Schätzung der Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable und [1] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...) und [2] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ..), alle wie im CRF angegeben.</li> <li>• 6-monatige PFS-Rate [95% KI] pro Behandlungsarm</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf pro Behandlungsarm</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Folgende Analysen wurden ergänzend durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medianes PFS in Monaten [95% KI], getrennt nach Ansprechen (Kategorie) jeweils pro Behandlungsarm nach Kaplan Meier-Methode</li> <li>• 6-monatige und 12-monatige PFS-Rate [95% KI], getrennt nach Ansprechen (Kategorie) jeweils pro Behandlungsarm</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf, getrennt nach Ansprechen (Kategorie) jeweils pro Behandlungsarm</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>CRF: Case Report Form; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelte es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+ Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis, n (%)			Zensierte Patienten, n (%)		Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	6-monatige PFS-Rate [95% KI]	HR [95% KI] <sup>b</sup>	Log- rank p-Wert <sup>c</sup>
	Tod oder Progression	Progression	Tod	Follow-up beendet	Follow-up laufend				
<b>Belantamab- Mafodotin</b> (N=29)	20 (69)	16 (55)	4 (14)	4 (14)	5 (17)	2,6 (1,4; 5,7)	31% (14; 49)	[1] 2,89 (0,91; 9,20)	[1] 0,063
<b>Pom/Dex</b> (N=15)	8 (53)	7 (47)	1 (7)	4 (27)	3 (20)	9,3 (3,5; NBB)	63% (32; 83)	[2] 3,01 (0,94; 9,66)	[2] 0,055

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und [1] CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...) [2] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ..), alle wie im CRF angegeben. Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test und [1] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...) und [2] mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ..), alle wie im CRF angegeben.

CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 2.001110, 2.015110)

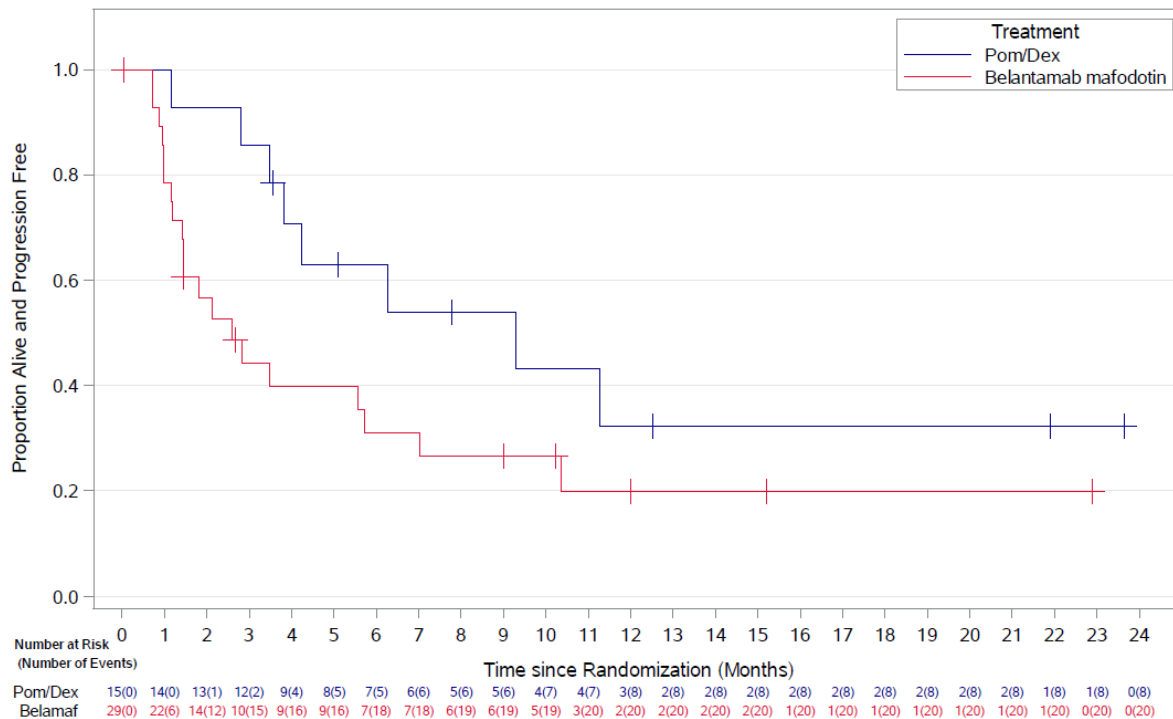


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.007110)

Zum primären Datenschnitt beträgt das mediane PFS im Belantamab-Mafodotin-Studienarm 2,6 Monate (95% KI: 1,4; 5,7; siehe Tabelle 4-45, Abbildung 4-9). Die 6-monatige PFS-Rate beträgt 31% (95% KI: 14; 49). Im Pom/Dex-Arm beträgt das mediane PFS hingegen 9,3 Monate (95% KI: 3,5; NBB) mit einer 6-monatigen PFS-Rate von 63% (95% KI: 32; 83). Das HR im Vergleich von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex beträgt 2,89 (95% KI: 0,91; 9,20;  $p=0,063$ ); der Unterschied ist nicht signifikant. Die Analysen mit den Stratifizierungsfaktoren basierend auf der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, ergeben ein ähnliches Ergebnis mit einer HR: 3,01 (95% KI: 0,94; 9,66,  $p=0,055$ ). Sensitivitätsanalysen mit alternativen Zensierungsregeln und eine RMST-Analyse bestätigten das Ergebnis der primären Analysen (siehe Anhang 4-G).

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die kleine Fallzahl stark eingeschränkt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse)

<b>207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+ Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>≥PR</b>	<b>≥MR</b>	<b>SD</b>	<b>PD oder NE</b>
<b>n</b>	6	8	13	8
Progression oder Tod, n (%)	2 (33)	4 (50)	9 (69)	7 (88)
Progression, n (%)	2 (33)	4 (50)	6 (46)	6 (75)
Tod, n (%)	0	0	3 (23)	1 (13)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	0	0	3 (23)	1 (13)
Follow-up laufend, n (%)	4 (67)	4 (50)	1 (8)	0
<b>Median [95%-KI] in Monaten</b>	NBB (2,8; NBB)	10,3 (2,8; NBB)	2,1 (1,4; 5,7)	1,0 (0,7; 1,0)
<b>6-monatige PFS-Rate</b>	83%	75%	13%	0%
95% KI	(27; 97)	(31; 93)	(1; 43)	(NBB; NBB)
<b>12-monatige PFS-Rate</b>	63%	47%	NBB	0%
95% KI	(14; 89)	(12; 76)	(NBB; NBB)	(NBB; NBB)
Konfidenzintervall wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet				
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar;				
MR: Minimales Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung				
Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 2.003112)				

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Ansprechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pom/Dex, Primäre Analyse)

<b>207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+ Pom/Dex (N=15)</b>	<b>≥PR</b>	<b>≥MR</b>	<b>SD</b>	<b>PD oder NE</b>
<b>n</b>	9	9	4	2
Progression oder Tod, n (%)	5 (56)	5 (56)	2 (50)	1 (50)
Progression, n (%)	5 (56)	5 (56)	2 (50)	0
Tod, n (%)	0	0	0	1 (50)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	2 (22)	2 (22)	1 (25)	1 (50)
Follow-up laufend, n (%)	2 (22)	2 (22)	1 (25)	0



207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+  Pom/Dex (N=15)	≥PR	≥MR	SD	PD oder NE
<b>Median [95%-KI] in Monaten</b>	9,3 (2,8; NBB)	9,3 (2,8; NBB)	4,2 (3,8; NBB)	1,1 (NBB; NBB)
<b>6-monatige PFS-Rate</b>	78%	78%	33%	0%
95% KI	(36; 94)	(36; 94)	(1; 77)	(NBB; NBB)
<b>12-monatige PFS-Rate</b>	32%	32%	33%	0%
95% KI	(5; 65)	(5; 65)	(1; 77)	(NBB; NBB)

Konfidenzintervall wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar;  
 MR: Minimales Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung  
 Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 2.003112)

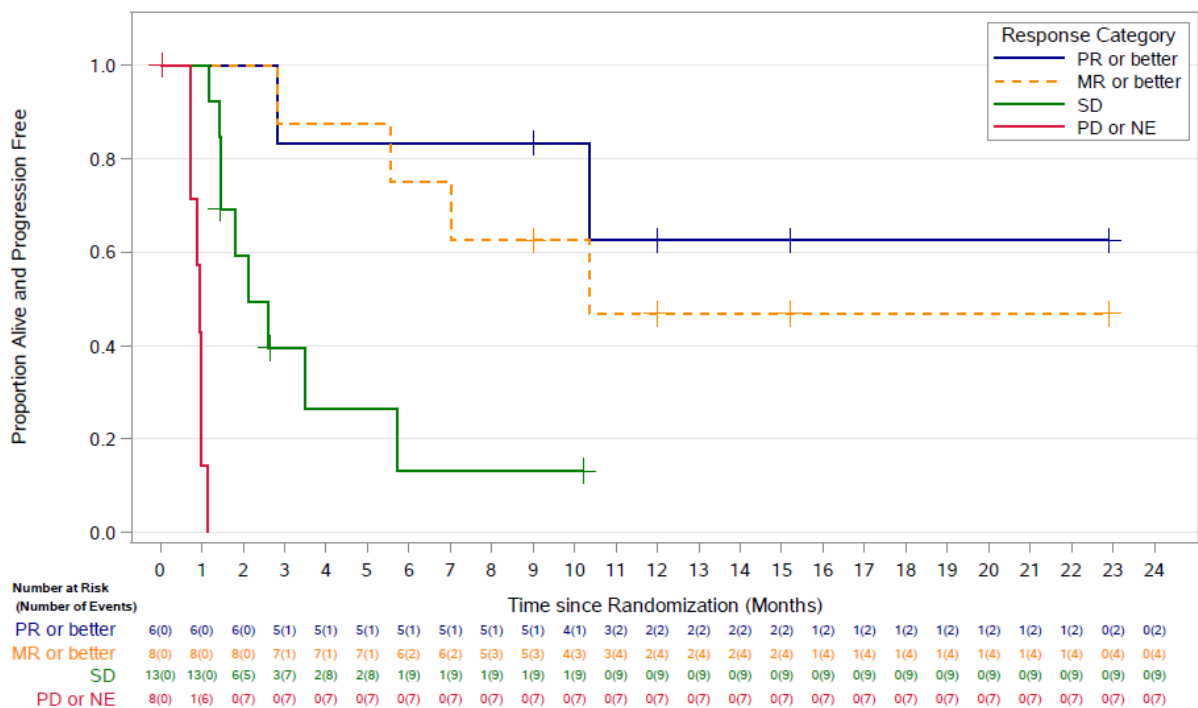


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Belantamab-Mafodotin, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

NE: Nicht auswertbar; MR: Minimales Ansprechen; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung  
 Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.002112)

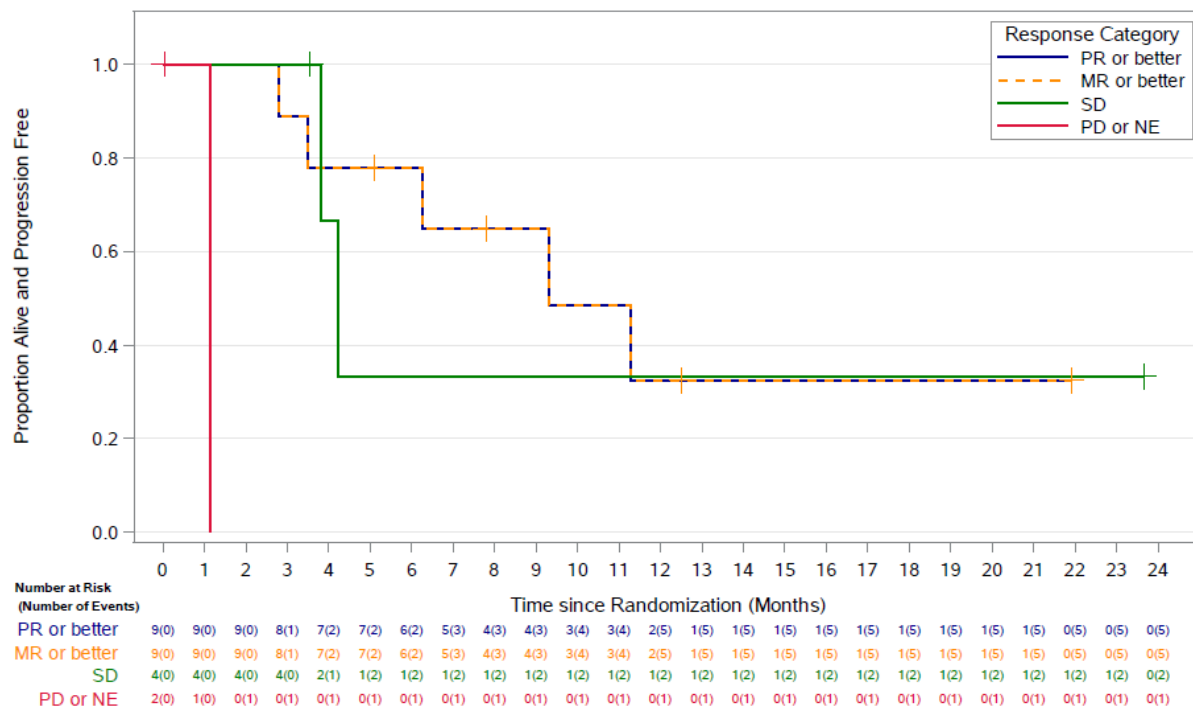


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (Pom/Dex, Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

NE: Nicht auswertbar; MR: Minimales Ansprechen; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung  
Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.002112)

Die Analyse des PFS getrennt nach Kategorie des Prüfarzt-beurteilten Ansprechens (siehe Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11) zeigt, dass Patienten mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR in beiden Behandlungsarmen zum primären Datenschnitt ein längeres medianes PFS aufweisen als Patienten mit SD oder PD/NE. Im Belantamab-Mafodotin-Arm ist bei Vorliegen von  $\geq$ PR der Median nicht erreicht (95% KI: 2,8; NBB) und bei  $\geq$ MR beträgt das mediane PFS 10,3 Monate (95% KI: 2,8; NBB), während bei Patienten mit SD das mediane PFS 2,1 Monate (95% KI: 1,4; 5,7) und mit PD/NE 1,0 Monate (95% KI: 0,7; 1,0) beträgt. Im Pom/Dex-Arm beträgt das mediane PFS bei Vorliegen von  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR jeweils 9,3 Monate (95% KI: 2,8; NBB), während bei Patienten mit SD das mediane PFS 4,2 Monate (95% KI: 3,8; NBB) und mit PD/NE 1,1 Monate (95% KI: NBB; NBB) beträgt.

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien zum Ansprechen ist die Aussagekraft der Analysen eingeschränkt. Dennoch weist diese Analyse – wie bei DREAMM-2 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.4.3) – darauf hin, dass bei Ansprechen  $\geq$ MR mit Belantamab-Mafodotin das PFS deutlich verlängert wird.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.5 Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 – RCT

Studie	Operationalisierung														
207495 (DREAMM-3)	<p>Progressionsfreies Überleben 2 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Progress nach Beginn einer neuen Krebstherapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Wenn Progress nach einer neuen Krebstherapie nicht gemessen werden kann, ist ein PFS-Ereignis definiert als das Datum des Absetzens einer neuen Krebstherapie oder der Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat</p> <p>Die primäre Analyse basiert auf dem Prüfarzt-bewerteten Ansprechen per IMWG-Kriterien 2016. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Zensierungsregeln wurden angewendet.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Primäre Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tod vor Beginn einer neuen Krebstherapie</td> <td>Progression zum Datum des Todes</td> </tr> <tr> <td>PD2<sup>a</sup> wird beobachtet</td> <td>Progression zum Datum von PD2</td> </tr> <tr> <td>Es wurde kein PD2<sup>a</sup> beobachtet und der Patient starb nach Beginn der ersten neuen Krebstherapie</td> <td>Progression zum Minimum des Enddatums der 1. neuen Krebstherapie<sup>b,c</sup> und dem Datum des Todes</td> </tr> <tr> <td>Es wird kein PD2<sup>a</sup> oder Tod beobachtet UND die 1. neue Krebstherapie wurde beendet (wenn die 1. neue Krebstherapie bis zur PD behandelt wird) oder vor Abschluss der gesamten geplanten Behandlung beendet (wenn die 1. neue Krebstherapie für eine feste Anzahl von Dosen behandelt wird)</td> <td>Progression zum Enddatum der 1. neuen Krebstherapie<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>Kein PD2<sup>a</sup> oder Tod wird beobachtet UND die 1. neue Krebstherapie ist abgeschlossen (wenn die 1. neue Krebstherapie für eine festgelegte Anzahl von Dosen behandelt wird) UND die 2. neue Krebstherapie wurde begonnen</td> <td>Progression zum Startdatum der 2. neuen Krebstherapie minus 1 Tag</td> </tr> <tr> <td>Andernfalls</td> <td>Zensiert zum letzten bekannten Datum am Leben</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: PD2: PD während der Exposition gegenüber der ersten neuen Krebstherapie und ggf. vor Beginn der zweiten neuen Krebstherapie.  b: Startdatum der 2. neuen Krebstherapie -1 Tag wird verwendet, wenn das Enddatum der 1. neuen Krebstherapie fehlt und die 2. neue Krebstherapie begonnen hat  c: Startdatum der 2. neuen Krebstherapie -1 Tag wird stattdessen verwendet, wenn die 1. neue Krebstherapie für eine festgelegte Anzahl von Dosen behandelt wird, z. B. bei einer</p>	Situation	Primäre Analyse	Tod vor Beginn einer neuen Krebstherapie	Progression zum Datum des Todes	PD2 <sup>a</sup> wird beobachtet	Progression zum Datum von PD2	Es wurde kein PD2 <sup>a</sup> beobachtet und der Patient starb nach Beginn der ersten neuen Krebstherapie	Progression zum Minimum des Enddatums der 1. neuen Krebstherapie <sup>b,c</sup> und dem Datum des Todes	Es wird kein PD2 <sup>a</sup> oder Tod beobachtet UND die 1. neue Krebstherapie wurde beendet (wenn die 1. neue Krebstherapie bis zur PD behandelt wird) oder vor Abschluss der gesamten geplanten Behandlung beendet (wenn die 1. neue Krebstherapie für eine feste Anzahl von Dosen behandelt wird)	Progression zum Enddatum der 1. neuen Krebstherapie <sup>b</sup>	Kein PD2 <sup>a</sup> oder Tod wird beobachtet UND die 1. neue Krebstherapie ist abgeschlossen (wenn die 1. neue Krebstherapie für eine festgelegte Anzahl von Dosen behandelt wird) UND die 2. neue Krebstherapie wurde begonnen	Progression zum Startdatum der 2. neuen Krebstherapie minus 1 Tag	Andernfalls	Zensiert zum letzten bekannten Datum am Leben
Situation	Primäre Analyse														
Tod vor Beginn einer neuen Krebstherapie	Progression zum Datum des Todes														
PD2 <sup>a</sup> wird beobachtet	Progression zum Datum von PD2														
Es wurde kein PD2 <sup>a</sup> beobachtet und der Patient starb nach Beginn der ersten neuen Krebstherapie	Progression zum Minimum des Enddatums der 1. neuen Krebstherapie <sup>b,c</sup> und dem Datum des Todes														
Es wird kein PD2 <sup>a</sup> oder Tod beobachtet UND die 1. neue Krebstherapie wurde beendet (wenn die 1. neue Krebstherapie bis zur PD behandelt wird) oder vor Abschluss der gesamten geplanten Behandlung beendet (wenn die 1. neue Krebstherapie für eine feste Anzahl von Dosen behandelt wird)	Progression zum Enddatum der 1. neuen Krebstherapie <sup>b</sup>														
Kein PD2 <sup>a</sup> oder Tod wird beobachtet UND die 1. neue Krebstherapie ist abgeschlossen (wenn die 1. neue Krebstherapie für eine festgelegte Anzahl von Dosen behandelt wird) UND die 2. neue Krebstherapie wurde begonnen	Progression zum Startdatum der 2. neuen Krebstherapie minus 1 Tag														
Andernfalls	Zensiert zum letzten bekannten Datum am Leben														

Studie	Operationalisierung
	<div data-bbox="450 280 1366 349" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">           Zelltherapie            Quelle: (<sup>19</sup>GSK, 2022, Tabelle 5)         </div> <p data-bbox="450 398 895 427"><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 0</p> <p data-bbox="450 477 1370 535"><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt PFS2 folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul data-bbox="450 548 1401 1081" style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Ereignis Progression oder Tod, Tod oder Progression allein pro Behandlungsarm</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der zensierten Patienten pro Behandlungsarm</li> <li>• Medianes PFS2 in Monaten [95%-KI] pro Behandlungsarm mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier Methode. Der p-Wert (zweiseitig, <math>\alpha=0,05</math>) wird berechnet mittels Log-Rank-Tests mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</li> <li>• Schätzung der Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</li> <li>• 6-monatige PFS2-Rate [95% KI] pro Behandlungsarm</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf pro Behandlungsarm</li> </ul> <p data-bbox="450 1099 1062 1128">Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
CRF: Case Report Form; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelte es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben 2 gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+ Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis, n (%)			Zensierte Patienten, n (%)		Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	6-monatige PFS 2-Rate [95% KI]	HR [95% KI] <sup>b</sup>	Log- rank p-Wert <sup>c</sup>
	Tod oder Progression	Progression	Tod	Follow-up beendet	Follow-up laufend				
<b>Belantamab- Mafodotin</b> (N=29)	21 (72)	12 (41)	9 (31)	0	8 (28)	5,7 (3,1; 13,7)	45% (27; 62)	1,74 (0,63; 4,77)	0,277
<b>Pom/Dex</b> (N=15)	7 (47)	5 (33)	2 (13)	2 (13)	6 (40)	13,5 (8,6; NBB)	93% (59; 99)		

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.  
 b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.  
 c: p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.  
 CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar  
 Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason  
 Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 2.016110)

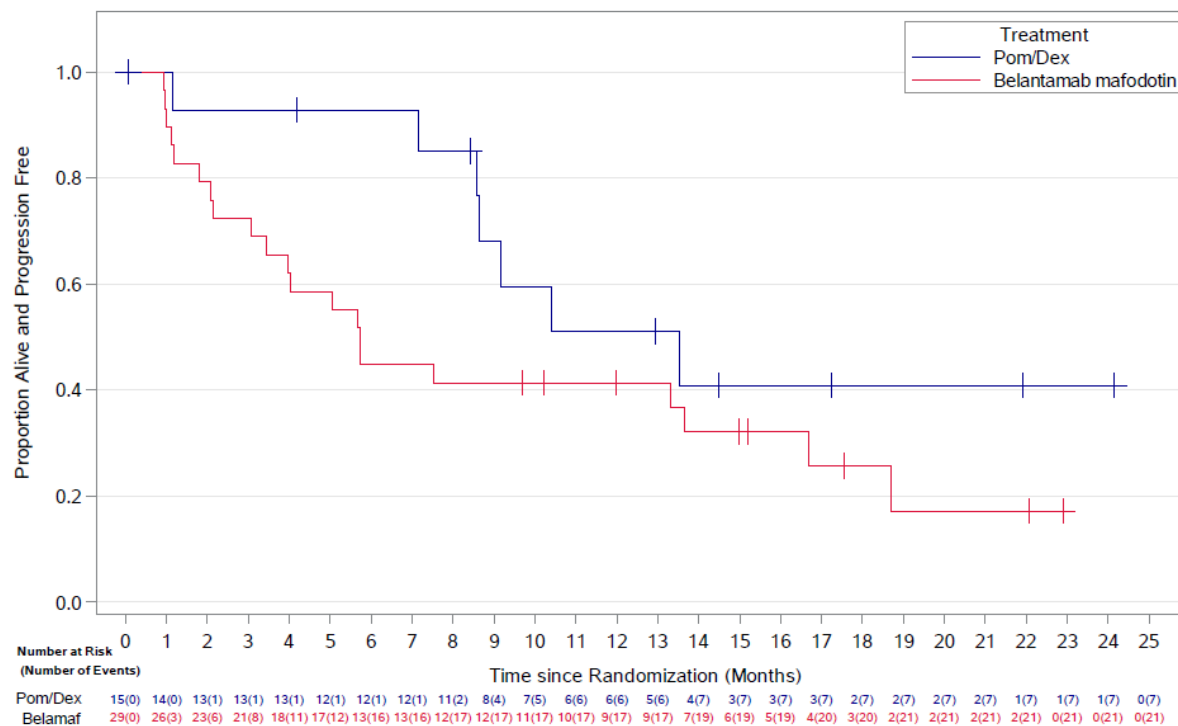


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben 2 (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 2.008110)

Zum primären Datenschnitt beträgt das mediane PFS2 im Belantamab-Mafodotin-Studienarm 5,7 Monate (95% KI: 3,1;13,7) (siehe Tabelle 4-50, Abbildung 4-12). Die 6-monatige PFS2-Rate beträgt 45% (95% KI: 27; 62). Im Pom/Dex-Arm beträgt das mediane PFS2 13,5 Monate (95% KI: 8,6; NBB) mit einer 6-monatigen PFS2-Rate von 93% (95% KI: 59; 99). Das HR im Vergleich von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex beträgt 1,74 (95% KI: 0,63; 4,77;  $p=0,277$ ).

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die kleine Fallzahl stark eingeschränkt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.6 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORCT QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen. Dazu gehören fünf funktionale Skalen (körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktionen), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), eine globale Gesundheitszustands/Lebensqualitäts-Skala und sechs einzelne Items (Obstipation, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten). Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für funktionale Skalen und für den globalen Gesundheitszustand/QoL repräsentiert eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Score für Symptomskalen und Einzelitems eine erhöhte Symptomatik darstellt.</p> <p>Die Symptomskalen und Einzelitems zu den Symptomen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen sowie die Skala globaler Gesundheitszustands/Lebensqualität der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 6 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und zum Behandlungsende und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up werden ebenfalls berücksichtigt.</li> <li>• Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen inklusive OS- und PFS-Follow-up.</li> </ul> <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Post-Baseline Auftreten mit dem definierten Responsekriterium von Baseline in jede Richtung.</p> <p>Die Zeit bis zur permanenten Verschlechterung ist definiert als 1. Responsekriterium muss erfüllt sein und 2. Ohne erneutes Unterschreiten des Response-Kriteriums zu den nachfolgenden Messzeitpunkten und 3. Es müssen mindestens 3 aufeinanderfolgende</p>



Bewertungen mit einer Verschlechterung vorliegen (d. h. mindestens 2 aufeinanderfolgende Bewertungen, die die Verschlechterung bestätigen).

Die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung werden einmal mit „Tod“ als Ereignis durchgeführt (d.h., Tod = Responder; in Anhang 4-G zur erkennen an der „1“ am Ende des Titels) und einmal ohne (d.h. Zensierung erfolgt zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor dem Tod; in Anhang 4-G zur erkennen an der „2“ am Ende des Titels). Die Analysen mit „Tod“ als Ereignis werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Der Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung bzw. permanenten Verschlechterung wird mit dem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Schätzung des Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.

Folgende Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:

- Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die ITT Teilpopulation 5L+
- Mittlere Veränderung von Baseline und 95% KI über die Zeit nach Analysezeitpunkt für jede Domäne/Subskala; Analyse mittels MMRM zum Vergleich der Unterschiede zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten und unter Kontrolle des Ausgangswertes. Das MMRM-Modell schließt den Patienten, die Behandlung, den Analysezeitpunkt und die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt als erklärende Variablen ein, sowie als Kovariate den Ausgangswert und die Interaktion zwischen Ausgangswert und Analysezeitpunkt. Die Behandlung, der Analysezeitpunkt und die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt werden als feste Effekte in das Modell aufgenommen; der Patient wird als zufälliger Effekt behandelt. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird zur Modellierung der Varianz innerhalb der Patienten verwendet, und die *Kenward-Roger*-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade eingesetzt. Es wird eine *Restricted Maximum Likelihood*-Schätzung verwendet. Die Daten, die bei EoT, während der PFS-Nachbeobachtung und während der OS-Nachbeobachtung erhoben wurden, wurden in die Analysen einbezogen. Zur Veranschaulichung der Behandlungseffekte werden adjustierte Mittelwertdifferenzen, 95% KI und Hedges' g-Statistiken präsentiert.
- Zeit bis zur permanenten Verschlechterung jeweils um  $\geq 10$  Punkte von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen bis EoT.
- Für die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung jeweils um  $\geq 10$  Punkte von Baseline, Analysen mit „Tod“ als Ereignis
- Deskriptive Statistiken für die Analysen der Zeit bis zur permanenten Verschlechterung, die
  - für die Patienten mit permanenter Verschlechterung aufzeigen, durch wie viele nachfolgende Bewertungen die Verschlechterung bestätigt wurde.
  - zeigen, wie viele Patienten keine permanente Verschlechterung aufweisen, jedoch in der vorletzten oder letzten verfügbaren Bewertung eine Verschlechterung zeigen.

Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.

Studie	Operationalisierung
	CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QoL: Quality of life QLQ-C-30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b>	<b>Pom/Dex</b>
<b>N</b>	29	15
<b>Baseline</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	29 27 (93)	15 13 (87)
<b>Woche 4</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	28 23 (82)	13 13 (100)
<b>Woche 7</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	21 17 (81)	13 12 (92)
<b>Woche 10</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	15 12 (80)	13 13 (100)
<b>Woche 13</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	11 9 (82)	13 13 (100)
<b>Woche 16</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	10 8 (80)	13 12 (92)
<b>Woche 19</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	9 7 (78)	12 12 (100)
<b>Ende der Behandlung</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	24 11 (46)	13 10 (77)
<p>a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird. n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.002110)</p>		

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 Summenscore zeigen, dass bis zu Woche 16 mehr als 70% der Patienten, die noch in der Studie verblieben waren, den Fragebogen beantworteten (siehe Tabelle 4-53). Ab Woche 19 liegen die Rücklaufquoten weiterhin über 70%, jedoch sind im Belantamab-Mafodotin-Arm weniger als 10 Patienten in der Studie verblieben. Die Rücklaufquoten bezogen auf die in der Studie verbliebenen Patienten zu Woche 22 bis 100 sowie die Rücklaufquote basierend auf der ITT Teilpopulation 5L+ können dem Anhang 4-G entnommen werden. Zur Visite zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote im Belantamab-Mafodotin-Arm 46% und im Pom/Dex-Arm 77%.

Die Analysen zu den Änderungen zu Baseline sind im Anhang 4-G beigefügt. Im Folgenden werden die *Time-to-event*-Analysen mit Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und permanenten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkten dargestellt. Es werden Kaplan-Meier-Diagramme zu den Subskalen Schmerz und Fatigue dargestellt. Die Kaplan-Meier-Diagramme zu den weiteren Symptomskalen sind im Anhang 4-G beigefügt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schmerz</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	13 (45)	2,7 (1,4; NBB)	9 (60)	1,4 (0,7; 6,3)	1,44 (0,47; 4,39) 0,5094
<b>Fatigue</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	13 (45)	1,4 (0,8; NBB)	8 (53)	2,0 (0,8; NBB)	0,81 (0,23; 2,84) 0,7622
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	2 (13)	NBB (1,1; NBB)	1,08 (0,17; 7,04) 0,9338
<b>Dyspnoe</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	7 (24)	NBB (1,7; NBB)	4 (27)	NBB (0,8; NBB)	0,42 (0,08; 2,20) 0,2789
<b>Insomnie</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	6 (21)	NBB (1,1; NBB)	7 (47)	1,7 (0,7; NBB)	1,74 (0,41; 7,36) 0,4467

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Appetitlosigkeit</b>					
Erste Verbesserung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	7 (24)	NBB (2,8; NBB)	4 (27)	NBB (0,7; NBB)	1,33 (0,34; 5,14) 0,6819
<b>Obstipation</b>					
Erste Verbesserung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	8 (28)	NBB (1,4; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,28 (0,03; 2,37) 0,2143
<b>Diarrhö</b>					
Erste Verbesserung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	6 (21)	NBB (6,4; NBB)	5 (33)	NBB (0,8; NBB)	0,82 (0,16; 4,25) 0,8285
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Inverse Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine inverse Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>d: Wenn sich ein Patient nicht verbessert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.056110)</p>					

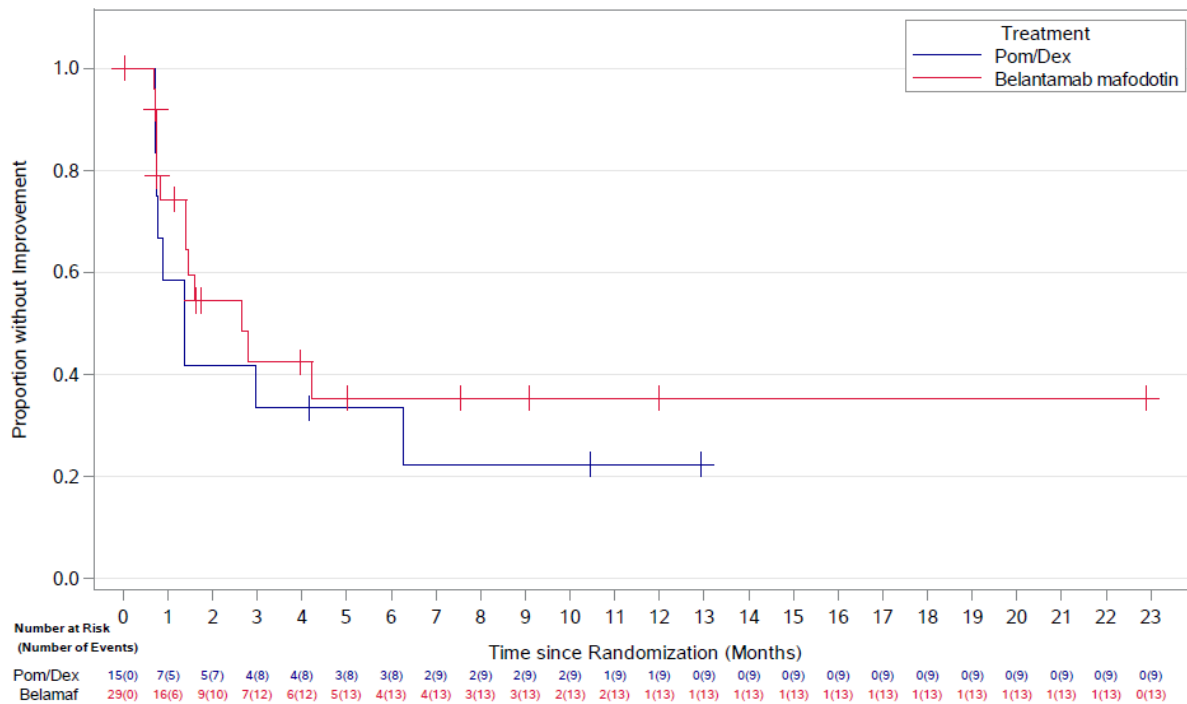


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz, Zeit bis zur ersten Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.056110)

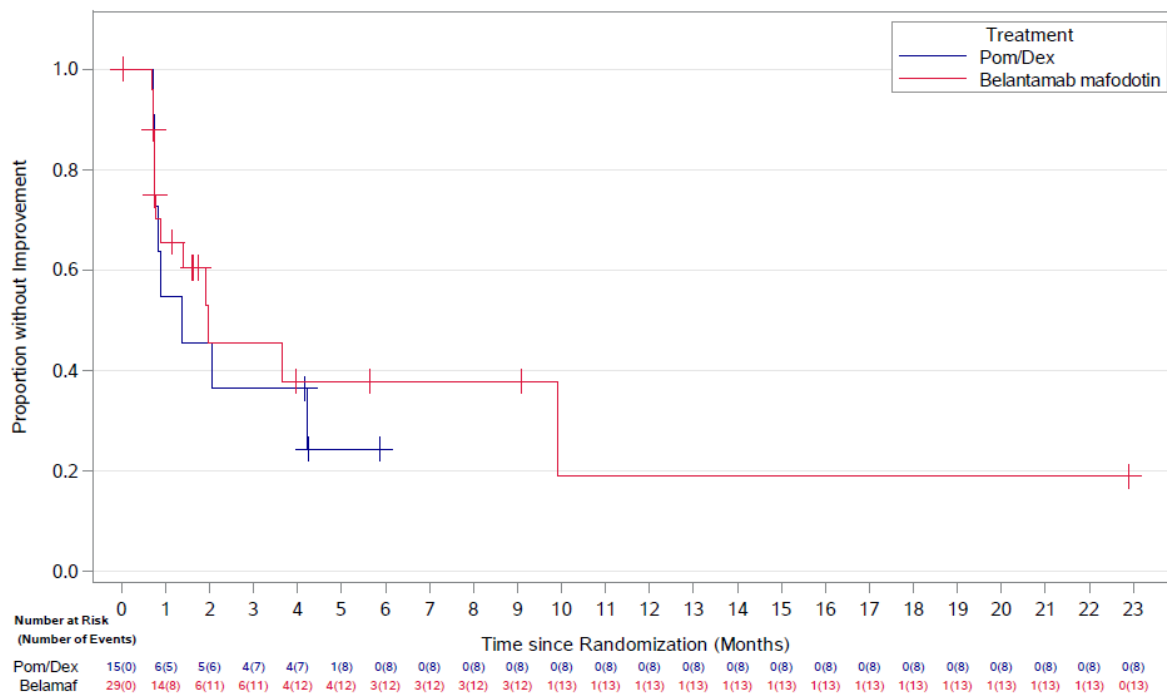


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue, Zeit bis zur ersten Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.056110)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schmerz</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	11 (38)	4,3 (1,1; NBB)	6 (40)	8,0 (0,7; NBB)	0,54 (0,15; 1,88) 0,3265
Permanente Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,3312
<b>Fatigue</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	18 (62)	1,7 (1,0; 4,2)	7 (47)	2,1 (0,7; NBB)	0,56 (0,16; 1,97) 0,3620

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>					
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	4 (27)	20,7 (0,8; NBB)	0,33 (0,03; 4,02) 0,3643
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	7 (24)	NBB (1,5; NBB)	5 (33)	9,1 (0,7; NBB)	0,31 (0,07; 1,41) 0,1113
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (20,7; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Dyspnoe</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	10 (34)	9,0 (1,4; NBB)	7 (47)	6,7 (0,8; NBB)	0,52 (0,17; 1,59) 0,2425
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	3 (10)	NBB (7,0; NBB)	3 (20)	20,7 (7,0; NBB)	0,55 (0,08; 3,90) 0,5403
<b>Insomnie</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	13 (45)	2,8 (1,3; 22,9)	5 (33)	NBB (0,8; NBB)	0,88 (0,25; 3,15) 0,8619
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Appetitlosigkeit</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	11 (38)	6,8 (1,1; NBB)	4 (27)	NBB (0,8; NBB)	1,72 (0,43; 6,90) 0,4363
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Obstipation</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	6 (21)	NBB (4,2; NBB)	9 (60)	2,2 (0,8; NBB)	0,29 (0,08; 1,09) 0,0541
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	3 (20)	20,6 (11,3; NBB)	0,50 (0,03; 7,99) 0,6171



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>					
<b>Diarrhö</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	8 (28)	9,0 (1,6; NBB)	2 (13)	NBB (2,9; NBB)	4,46 (0,52; 38,01) 0,1364
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>d: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.054110, 4.060110)</p>					

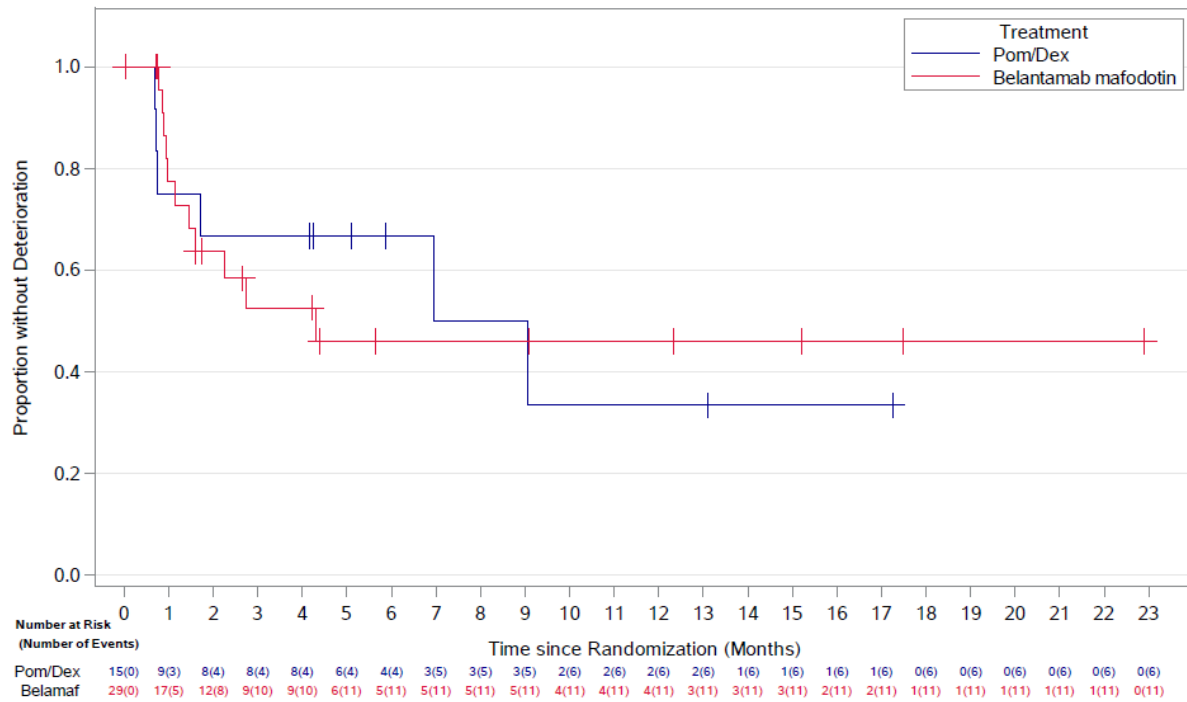


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz, Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.054110)

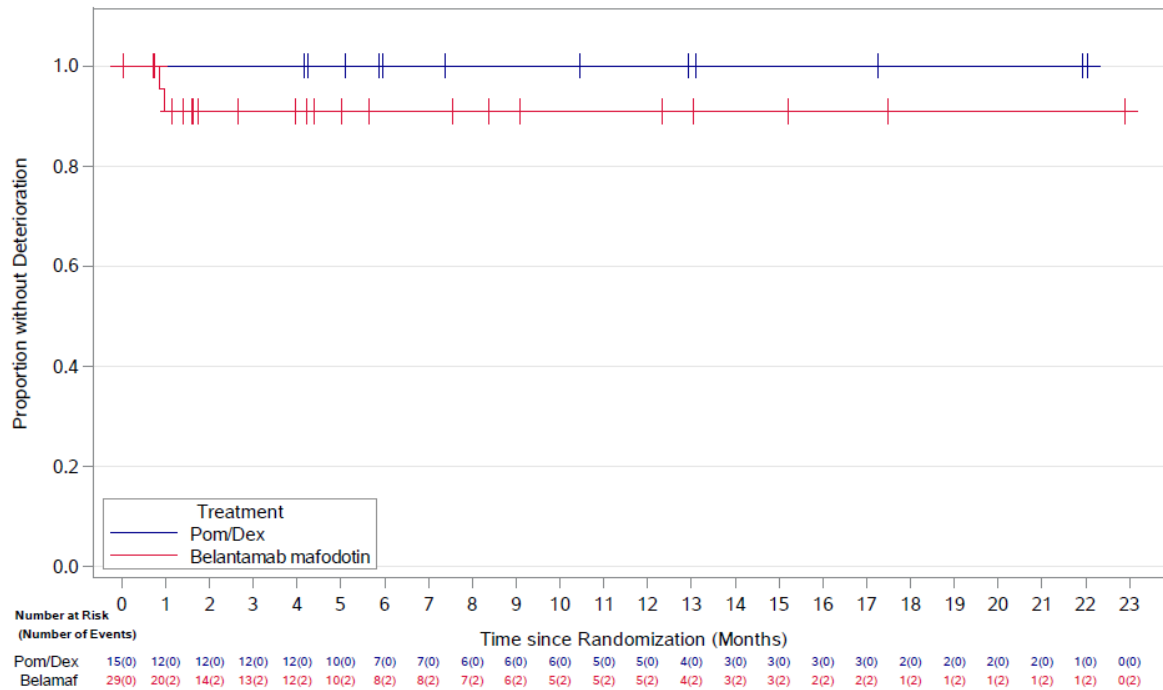


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.060110)

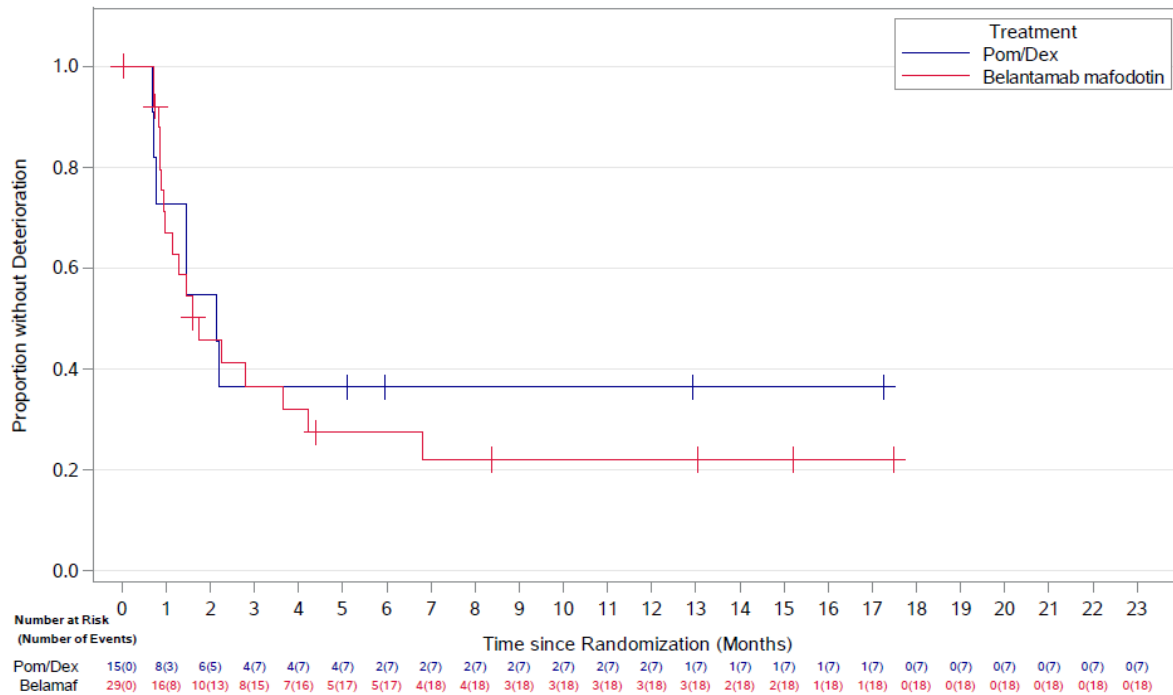


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue, Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.054110)

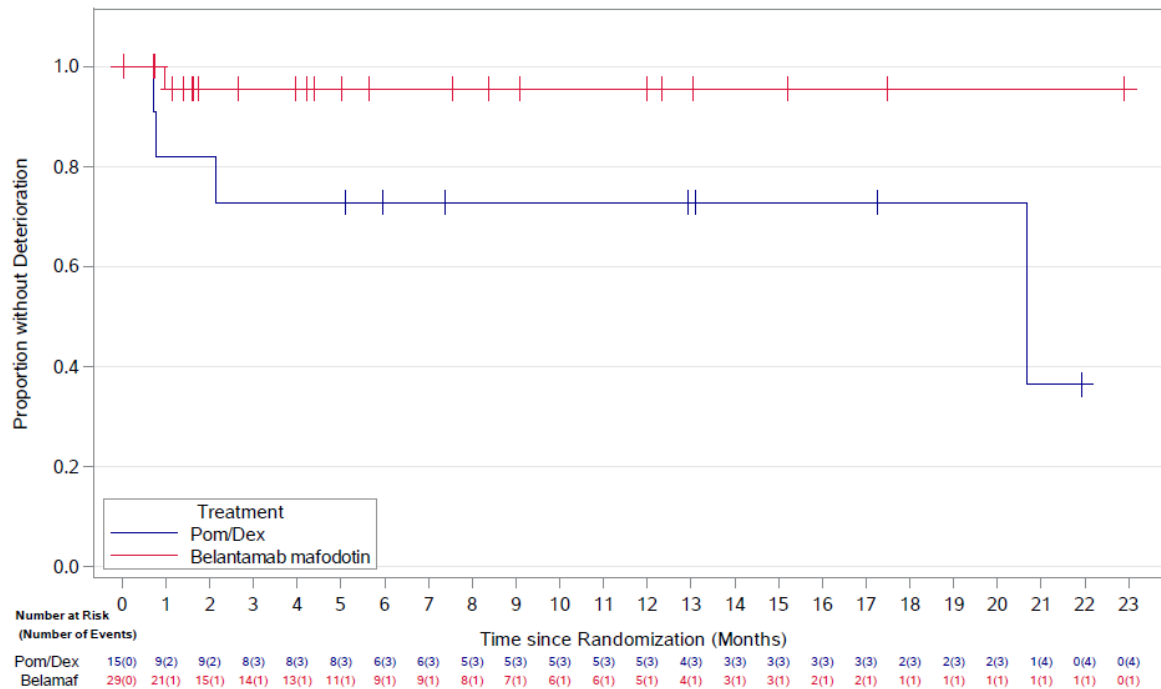


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.060110)

### Zeit bis zur ersten Verbesserung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um  $\geq 10$  Punkte sind in Tabelle 4-54 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Skala Schmerz, Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 13 Patienten (45%) und im Pom/Dex-Arm bei 9 Patienten (60%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 2,7 Monate (95% KI: 1,44; NBB) und im Pom/Dex-Arm 1,4 Monate (95% KI: 0,7; 6,3) (siehe Abbildung 4-13). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 1,44, 95% KI: 0,47; 4,39,  $p=0,5094$ ).

In der Symptomskala Fatigue ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 13 Patienten (45%) und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (53%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 1,4 Monate (95% KI: 0,8; NBB) und im Pom/Dex-Arm 2,0 Monate (95% KI: 0,8; NBB) (siehe Abbildung 4-14). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,81, 95% KI: 0,23; 2,84,  $p=0,7622$ ).

In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 3 Patienten (10%) ein Ereignis und im

Pom/Dex-Arm bei 2 Patienten (13%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 1,08, 95% KI: 0,17; 7,04,  $p=0,9338$ ).

In dem Einzelitem Dyspnoe ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 7 Patienten (24%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 4 Patienten (27%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,42, 95% KI: 0,08; 2,20,  $p=0,2789$ ).

In dem Einzelitem Insomnie ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 6 Patienten (21%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 1,7 Monate (95% KI: 0,7; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 1,74, 95% KI: 0,41; 7,36,  $p=0,4467$ ).

In dem Einzelitem Appetitlosigkeit ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 7 Patienten (24%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 4 Patienten (27%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 1,33, 95% KI: 0,34; 5,14,  $p=0,6819$ ).

In dem Einzelitem Obstipation ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 8 Patienten (28%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,28, 95% KI: 0,03; 2,37,  $p=0,2143$ ).

In dem Einzelitem Diarrhö ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 6 Patienten (21%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 5 Patienten (33%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung der HR ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,82, 95% KI: 0,16; 4,25,  $p=0,8285$ ).

### **Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. permanenten Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um  $\geq 10$  Punkte sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Skala Schmerz, Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 11 Patienten (38%) und im Pom/Dex-Arm bei 6 Patienten (40%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 4,3 Monate (95% KI: 1,1; NBB) und im Pom/Dex-Arm 8,0 Monate (95% KI: 0,7; NBB) (siehe Abbildung 4-15). Die Betrachtung

des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,54, 95% KI: 0,15; 1,88,  $p=0,3265$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2 Patienten (7%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei keinem Patienten ein Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht (siehe Abbildung 4-16).

In der Symptomskala Fatigue zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 18 Patienten (62%) und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 1,7 Monate (95% KI: 1,0; 4,2) und im Pom/Dex-Arm 2,1 Monate (95% KI: 0,7; NBB) (siehe Abbildung 4-17). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,56, 95% KI: 0,16; 1,97,  $p=0,620$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm bei einem Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm bei 4 Patienten (27%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 20,7 Monate (95% KI: 0,8; NBB) (siehe Abbildung 4-18). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,33, 95% KI: 0,03; 4,02,  $p=0,3643$ ).

In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 7 Patienten (24%) und im Pom/Dex-Arm bei 5 Patienten (33%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 9,1 Monate (95% KI: 0,7; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,31, 95% KI: 0,07; 1,41,  $p=0,1113$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm bei keinem Patienten und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht.

In dem Einzelitem Dyspnoe zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 10 Patienten (34%) und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 9,0 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex-Arm 6,7 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,52, 95% KI: 0,17; 1,59,  $p=0,2425$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 3 Patienten (10%) und im Pom/Dex-Arm ebenfalls bei 3 Patienten (20%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 20,7 Monate (95% KI: 7,0; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,55, 95% KI: 0,08; 3,90,  $p=0,5403$ ).

In dem Einzelitem Insomnie zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 13 Patienten (45%) und im Pom/Dex-Arm bei 5 Patienten (33%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 2,8 Monate (95% KI: 1,3; 22,9) und wurde im Pom/Dex-Arm nicht erreicht. Die Betrachtung

des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,88, 95% KI: 0,25; 3,15,  $p=0,8619$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis.

In dem Einzelitem Appetitlosigkeit zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 11 Patienten (38%) und im Pom/Dex-Arm bei 4 Patienten (27%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 6,8 Monate (95% KI: 1,1; NBB) und wurde im Pom/Dex-Arm nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 1,72, 95% KI: 0,43; 6,90,  $p=0,4363$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis.

In dem Einzelitem Obstipation zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 6 Patienten (21%) und im Pom/Dex-Arm bei 9 Patienten (60%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 2,2 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,29, 95% KI: 0,08; 1,09,  $p=0,0541$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm bei einem Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm bei 3 Patienten (20%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 20,6 Monate (95% KI: 11,3; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,50, 95% KI: 0,03; 7,99,  $p=0,6171$ ).

In dem Einzelitem Diarrhö zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 8 Patienten (28%) und im Pom/Dex-Arm bei 2 Patienten (13%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 9,0 Monate (95% KI: 1,16; NBB) und wurde im Pom/Dex-Arm nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 4,46, 95% KI: 0,52; 38,01,  $p=0,1364$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis.

Zusammenfassend zeigen die Analysen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zu den Ereignissen „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“, „Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“. Im gesamten Beobachtungszeitraum haben 13 Patienten (45%) im Belantamab-Mafodotin-Arm eine erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz erfahren.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*



*zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.7 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-56: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist eine Ergänzung zu dem mehrdimensionalen EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Er umfasst 20 Fragen, die sich auf vier myelomspezifische Lebensqualitätsdomänen beziehen: krankheitsbedingte Symptome, Zukunftsperspektive, Körperwahrnehmung und Nebenwirkungen. Drei der vier Domänen sind mehrdimensionale Skalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Zukunftsperspektive). Die Körperwahrnehmung ist eine eindimensionale Skala, die sich mit körperlicher Attraktivität befasst. Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für krankheitsbedingte Symptome und Nebenwirkungen repräsentiert ein hohes Level an Symptomatik oder Problemen, während ein hoher Score für Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung ein positives Ergebnis darstellt. Ein Teil der Patienten füllte den Teil-Fragebogen EORTC IL52 (ausschließlich die Domäne Krankheitssymptome) des EORTC QLQ-MY20 aus, da dieser unter dem Original-Studienprotokoll vorgesehen war und erst über das 1. Amendment die gesamthafte Beantwortung des EORTC QLQ-MY20 eingeführt wurde. Patienten, welche bereits mit dem Fragebogen EORTC QLQ-IL52 begonnen hatten, führten diesen fort. Der EORTC QLQ-IL52 wird in die Analysen des EORTC QLQ-MY20 einbezogen.</p> <p>Die Symptomskalen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 6 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt für EORTC QLQ-MY20 Domänen-Score nach Visite und zu Behandlungsende und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up werden</li> </ul>

ebenfalls berücksichtigt.

- Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen inklusive OS- und PFS-Follow-up.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Post-Baseline Auftreten mit dem definierten Responsekriterium von Baseline in jede Richtung.

Die Zeit bis zur permanenten Verschlechterung ist definiert als 1. Responsekriterium muss erfüllt sein und 2. Ohne erneutes Unterschreiten des Response-Kriteriums zu den nachfolgenden Messzeitpunkten und 3. Es müssen mindestens 3 aufeinanderfolgende Bewertungen mit einer Verschlechterung vorliegen (d. h. mindestens 2 aufeinanderfolgende Bewertungen, die die Verschlechterung bestätigen).

Die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung werden einmal mit „Tod“ als Ereignis durchgeführt (d.h., Tod = Responder; in Anhang 4-G zur erkennen an der „1“ am Ende des Titels) und einmal ohne (d.h. Zensurierung erfolgt zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor dem Tod; in Anhang 4-G zur erkennen an der „2“ am Ende des Titels). Die Analysen mit „Tod“ als Ereignis werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Der Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung bzw. permanenten Verschlechterung wird mit dem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Schätzung des Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.

Folgende Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:

- Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die ITT Teilpopulation 5L+
- Mittlere Veränderung von Baseline und 95% KI über die Zeit nach Analysezeitpunkt für jede Domäne/Subskala; Analyse mittels MMRM (wie in Abschnitt 4.3.1.3.7 beschrieben) zum Vergleich der Unterschiede zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten und unter Kontrolle des Ausgangswertes. Die Daten, die bei EoT, während der PFS-Nachbeobachtung und während der OS-Nachbeobachtung erhoben wurden, wurden in die Analysen einbezogen. Zur Veranschaulichung der Behandlungseffekte werden adjustierte Mittelwertdifferenzen, 95% KI und Hedges' g-Statistiken präsentiert.
- Zeit bis zur permanenten Verschlechterung jeweils um  $\geq 10$  Punkte von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen bis EoT in den Analysen.
- Für die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung jeweils um  $\geq 10$  Punkte von Baseline, Analysen mit „Tod“ als Ereignis
- Deskriptive Statistiken für die Analysen der Zeit bis zur permanenten Verschlechterung, die

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ für die Patienten mit permanenter Verschlechterung aufzeigen, durch wie viele nachfolgende Bewertungen die Verschlechterung bestätigt wurde.</li> <li>○ zeigen, wie viele Patienten keine permanente Verschlechterung aufweisen, jedoch in der vorletzten oder letzten verfügbaren Bewertung eine Verschlechterung zeigen.</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QoL: Quality of life; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; StD: Standardabweichung</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-MY20 und QLQ-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b>	<b>Pom/Dex</b>
<b>N</b>	29	15
<b>Baseline</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	29	15
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	26 (90)	13 (87)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	26 (90)	13 (87)
<b>Woche 4</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	28	13
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	23 (82)	12 (92)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	23 (82)	12 (92)
<b>Woche 7</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	21	13
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	17 (81)	12 (92)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	17 (81)	12 (92)
<b>Woche 10</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	15	13
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	12 (80)	13 (100)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	12 (80)	13 (100)
<b>Woche 13</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	11	13
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	9 (82)	13 (100)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	9 (82)	13 (100)
<b>Woche 16</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	10	13
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	8 (80)	12 (92)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	8 (80)	12 (92)
<b>Woche 19</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	9	12
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	7 (78)	12 (100)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	7 (78)	12 (100)
<b>Ende der Behandlung</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	24	13
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	11 (46)	10 (77)
n (%), Patienten mit QLQ-IL52 Domänenscore <sup>a</sup>	11 (46)	10 (77)

a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird.

n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; QLQ-IL52: Quality of Life Questionnaire – Domäne Krankheitssymptome des QLQ-MY20; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module

Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.002110)

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-MY20 und QLQ-IL52 Domänenscore zeigen, dass bis zu Woche 16 mehr als 70% der Patienten, die noch in der Studie verblieben waren, den Fragebogen beantworteten (siehe Tabelle 4-58). Ab Woche 19 liegen die Rücklaufquoten weiterhin über 70%. Jedoch sind im Belantamab-Mafodotin-Arm weniger als 10 Patienten in der Studie verblieben. Die Rücklaufquoten bezogen auf die in der Studie verbliebenen Patienten zu Woche 22 bis 100 sowie die Rücklaufquote basierend auf der ITT Teilpopulation 5L+ können dem Anhang 4-G entnommen werden. Zur Visite zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote im Belantamab-Mafodotin-Arm 46% und im Pom/Dex-Arm 77%.

Die Analysen zu den Änderungen zu Baseline sind im Anhang 4-G beigefügt. Im Folgenden werden die *Time-to-event*-Analysen mit Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und permanenten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkten dargestellt. Es werden entsprechende Kaplan-Meier-Kurven zu der Symptomskala Krankheitssymptome dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu der Symptomskala Nebenwirkung der Behandlung sind im Anhang 4-G beigefügt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Krankheitssymptome</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	11 (38)	9,9 (1,0; NBB)	9 (60)	1,8 (0,7; 4,2)	0,93 (0,29; 2,92) 0,9395
<b>Nebenwirkung der Behandlung</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	2 (7)	NBB (2,3; NBB)	2 (13)	1,8 (1,4; 2,2)	>999,99 (NBB; NBB) 0,3173
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung</p>					

mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine inverse Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

d: Wenn sich ein Patient nicht verbessert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.

CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer;

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl;

Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module

Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.068110)

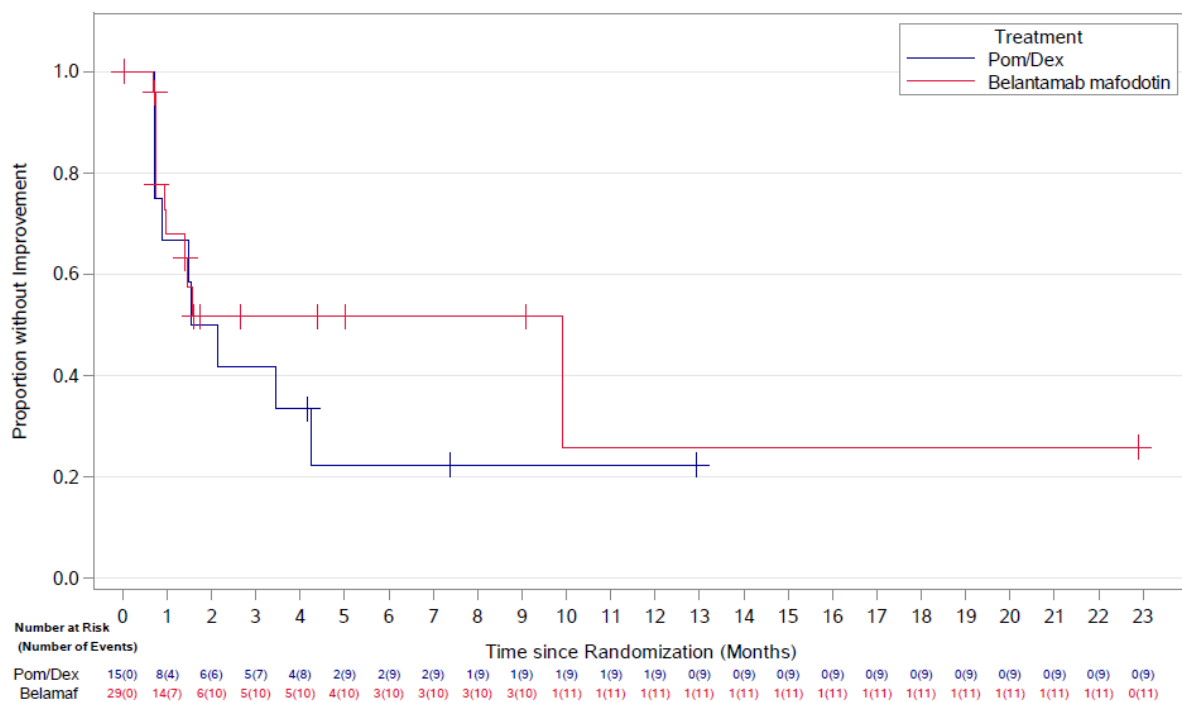


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome, Zeit bis zur ersten Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.068110)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	
<b>EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen</b>					
<b>Krankheitssymptome</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	17 (59)	1,7 (1,3; 5,0)	7 (47)	9,3 (1,4; NBB)	0,84 (0,26; 2,68) 0,7641
Permanente Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,5050
<b>Nebenwirkung der Behandlung</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
Permanente Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert berechnet mit dem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>d: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.066110, 4.072110)</p>					

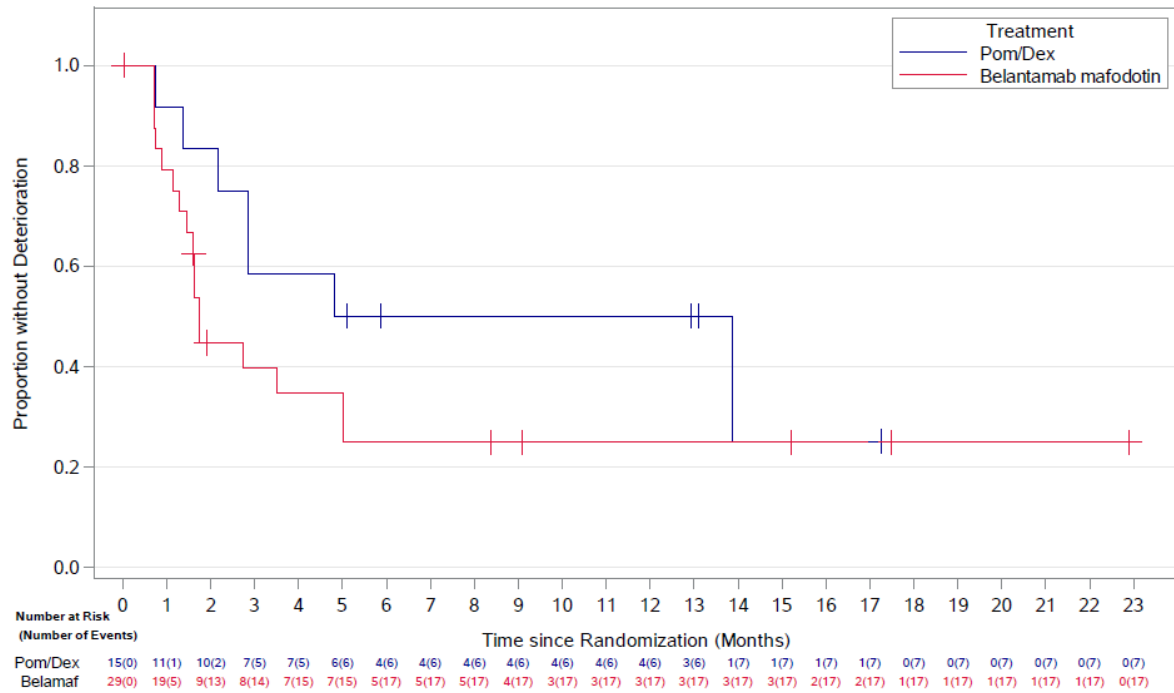


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome, Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, 4.066110)



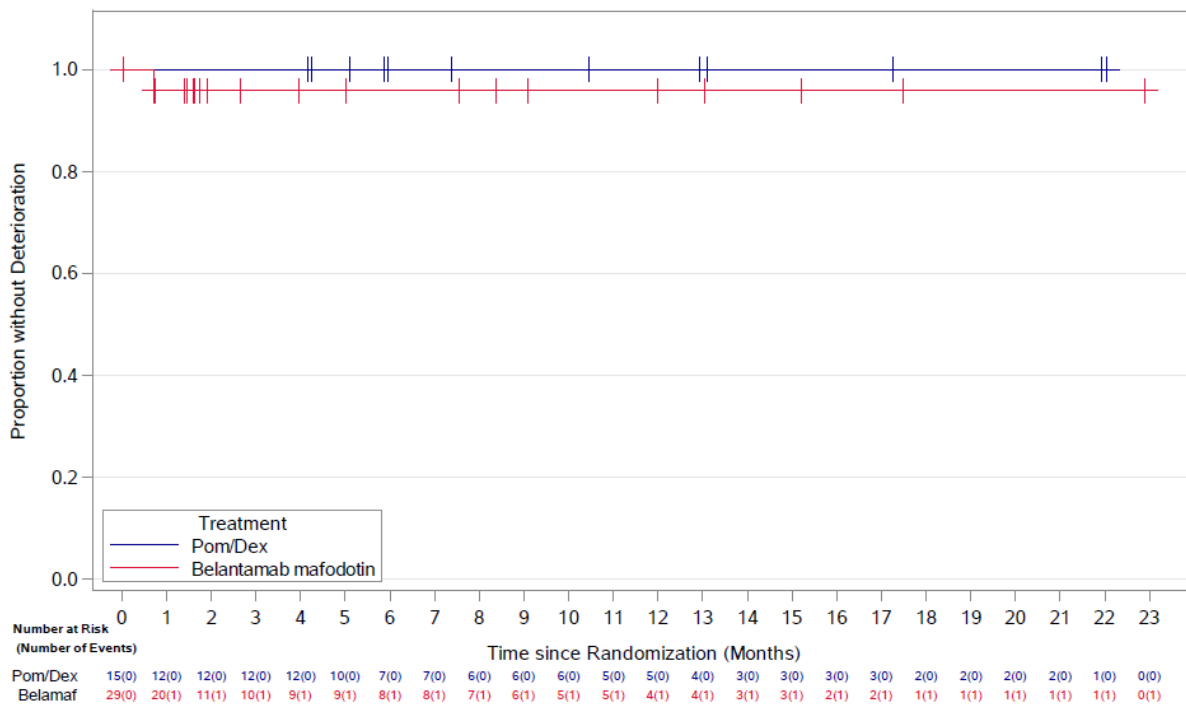


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Krankheitssymptome, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, 4.072110)

### Zeit bis zur ersten Verbesserung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung in den EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen um  $\geq 10$  Punkte sind in Tabelle 4-59 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Skala Krankheitssymptome, Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 11 Patienten (38%) und im Pom/Dex-Arm bei 9 Patienten (60%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 9,9 Monate (95% KI: 1,0; NBB) und im Pom/Dex-Arm 1,8 Monate (95% KI: 0,7; 4,2) (siehe Abbildung 4-19). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,93, 95% KI: 0,29; 2,92,  $p=0,9395$ ).

In der Symptomskala Nebenwirkung der Behandlung zeigen die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm bei 2 Patienten (13%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 1,8 Monate (95% KI: 1,4; 2,2). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied.

**Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung**

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen Skala Krankheitssymptome, Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 17 Patienten (59%) und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 1,7 Monate (95% KI: 1,3; 5,0) und im Pom/Dex-Arm 9,3 Monate (95% KI: 1,4; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,84, 95% KI: 0,26; 2,68,  $p=0,7641$ ) (siehe Abbildung 4-20). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Symptomskala zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm einen Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm keinen Patienten mit Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht (siehe Abbildung 4-21). In der Symptomskala Nebenwirkung der Behandlung zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung und zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis.

Zusammenfassend zeigen die Analysen zum Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zu den Ereignissen „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“, „Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“. Im gesamten Beobachtungszeitraum ist bei 11 Patienten (38%) im Belantamab-Mafodotin-Arm eine erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der EORTC QLQ-MY20 Symptomskala Krankheitssymptome aufgetreten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.8 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-61: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der European Quality of Life (EuroQoL) 5 Dimensionen 3 Level Version (5D-3L) ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur Erfassung des gesundheitlichen Nutzens. Der zweite Teil dieses Fragebogens ist eine 20 cm lange visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) mit den Endpunkten „besten vorstellbaren Gesundheitszustand“ und „schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand“, die bei 100 bzw. 0 verankert sind. Die Patienten werden gebeten anzugeben, wie sie ihren eigenen Gesundheitszustand einschätzen, indem sie eine Linie von einem Ankerfeld zu dem Punkt auf der EQ-5D VAS ziehen, der ihren eigenen Gesundheitszustand an diesem Tag am besten repräsentiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 6 Wochen und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-<i>Follow-up</i> alle 6 Wochen und im OS-<i>Follow-up</i> zu Monat 3, 6, und 12.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt EQ-5D VAS folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt für EQ-5D-3L nach Visite und zu Behandlungsende, bezogen auf die Patienten, die noch in der Studie verblieben waren (Rücklaufquote)</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven. Bewertungen während des OS- und PFS-<i>Follow-up</i> werden ebenfalls berücksichtigt.</li> <li>• Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen inklusive OS- und PFS-<i>Follow-up</i>.</li> </ul> <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Post-Baseline Auftreten mit dem definierten Responsekriterium von Baseline in jede Richtung.</p> <p>Die Zeit bis zur permanenten Verschlechterung ist definiert als 1. Responsekriterium muss erfüllt sein und 2. Ohne erneutes Unterschreiten des Response-Kriteriums zu den nachfolgenden Messzeitpunkten und 3. Es müssen mindestens 3 aufeinanderfolgende Bewertungen mit einer Verschlechterung vorliegen (d. h. mindestens 2 aufeinanderfolgende Bewertungen, die die Verschlechterung bestätigen).</p> <p>Die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung werden einmal mit „Tod“ als Ereignis durchgeführt (d.h., Tod = Responder; in Anhang 4-G zur erkennen an der „1“ am Ende des Titels) und einmal ohne (d.h. Zensurierung erfolgt zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor dem Tod; in Anhang 4-G zur erkennen an der „2“ am Ende des Titels). Die Analysen mit „Tod“ als Ereignis werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Der Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung bzw. permanenten Verschlechterung wird mit dem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Schätzung des Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p> <p>Folgende Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die ITT Teilpopulation 5L+</li> <li>• Aktueller Wert zu Baseline und Veränderung des Scores von Baseline zum Behandlungsende; Mittelwert (StD) und Median (Min, Max)</li> <li>• Analyse der Veränderung von Baseline zu allen Erhebungszeitpunkten mittels MMRM (wie in Abschnitt 4.3.1.3.7 beschrieben) zum Vergleich der Unterschiede zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten und unter Kontrolle des Ausgangswertes. Zur Veranschaulichung der Behandlungseffekte werden adjustierte Mittelwertdifferenzen, 95% KI und Hedges' g-Statistiken präsentiert.</li> <li>• Zeit bis zur permanenten Verschlechterung jeweils um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen bis EoT in den Analysen.</li> <li>• Für die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung jeweils um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite von Baseline, Analysen mit „Tod“ als Ereignis</li> <li>• Deskriptive Statistiken für die Analysen der Zeit bis zur permanenten Verschlechterung, die <ul style="list-style-type: none"> <li>○ für die Patienten mit permanenter Verschlechterung aufzeigen, durch wie viele nachfolgende Bewertungen die Verschlechterung bestätigt wurde.</li> <li>○ zeigen, wie viele Patienten keine permanente Verschlechterung aufweisen, jedoch in der vorletzten oder letzten verfügbaren Bewertung eine Verschlechterung zeigen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
	<p>CRF: Case Report Form; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensionen 3 Level Version; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; StD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-63: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EQ-5D-3L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin	Pom/Dex
<b>N</b>	29	15
<b>Baseline</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	29	15
n (%), Patienten mit EQ-5D-3L Score <sup>a</sup>	25 (86)	13 (87)
<b>Woche 7</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	21	13
n (%), Patienten mit EQ-5D-3L Score <sup>a</sup>	14 (67)	12 (92)
<b>Woche 13</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	11	13
n (%), Patienten mit EQ-5D-3L Score <sup>a</sup>	7 (64)	13 (100)

<b>Woche 19</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	9	12
n (%), Patienten mit EQ-5D-3L Score <sup>a</sup>	7 (78)	12 (100)
<b>Ende der Behandlung</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	24	13
n (%), Patienten mit EQ-5D-3L Score <sup>a</sup>	11 (46)	10 (77)
<p>a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird.</p> <p>EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensionen 3 Level Version; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.002110)</p>		

Die Rücklaufquoten zum EQ-5D-3L Score zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten bis zu Woche 19 zeigen, dass bereits zur Visite zu Woche 7 weniger als 70% der Patienten im Belantamab-Mafodotin-Arm, die noch in der Studie verblieben waren, den Fragebogen beantworteten (siehe Tabelle 4-63). Die Rücklaufquoten bezogen auf die in der Studie verbliebenen Patienten zu den weiteren Zeitpunkten sowie die Rücklaufquote basierend auf der ITT Teilpopulation 5L+ sind im Anhang 4-G dargestellt. Zur Visite zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote im Belantamab-Mafodotin-Arm 46% und im Pom/Dex-Arm 77%.

Die Analysen zu den Änderungen zu Baseline sind im Anhang 4-G beigefügt. Die *Time-to-event*-Analysen mit Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und permanenten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkten werden im Folgenden dargestellt. Es werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	
EQ-5D VAS					Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
Erste Verbesserung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	4 (14)	NBB (6,9; NBB)	7 (47)	7,0 (2,8; NBB)	3,55 (0,80; 15,77) 0,0804
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen</p>					

Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

d: Wenn sich ein Patient nicht verbessert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.

e:  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4.

CRF: Case Report Form; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions – Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.080110)

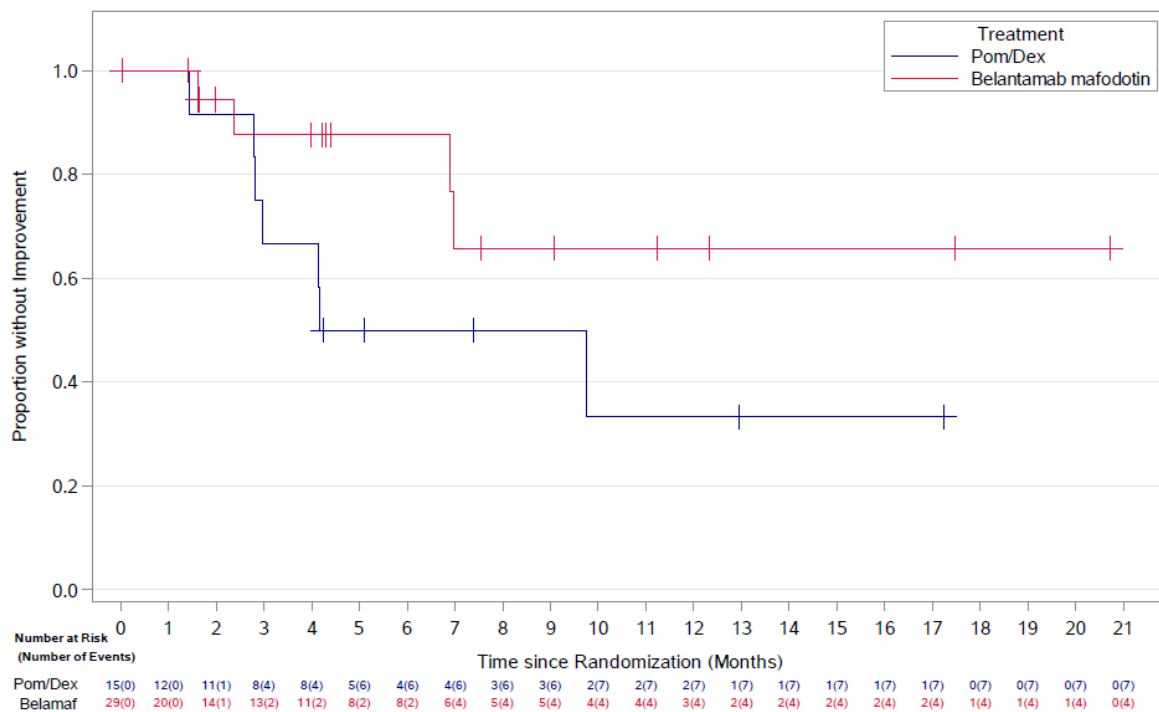


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.080110)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
EQ-5D VAS					
Erste Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	8 (28)	20,7 (1,6; 20,7)	5 (33)	13,9 (2,9; NBB)	0,65 (0,13; 3,28) 0,5966
Permanente Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (5,6; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB

**Hinweis:** Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

d: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.

e:  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4.

CRF: Case Report Form; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions – Visual Analog Scale;  
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar;  
Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.078110, 4.084110)



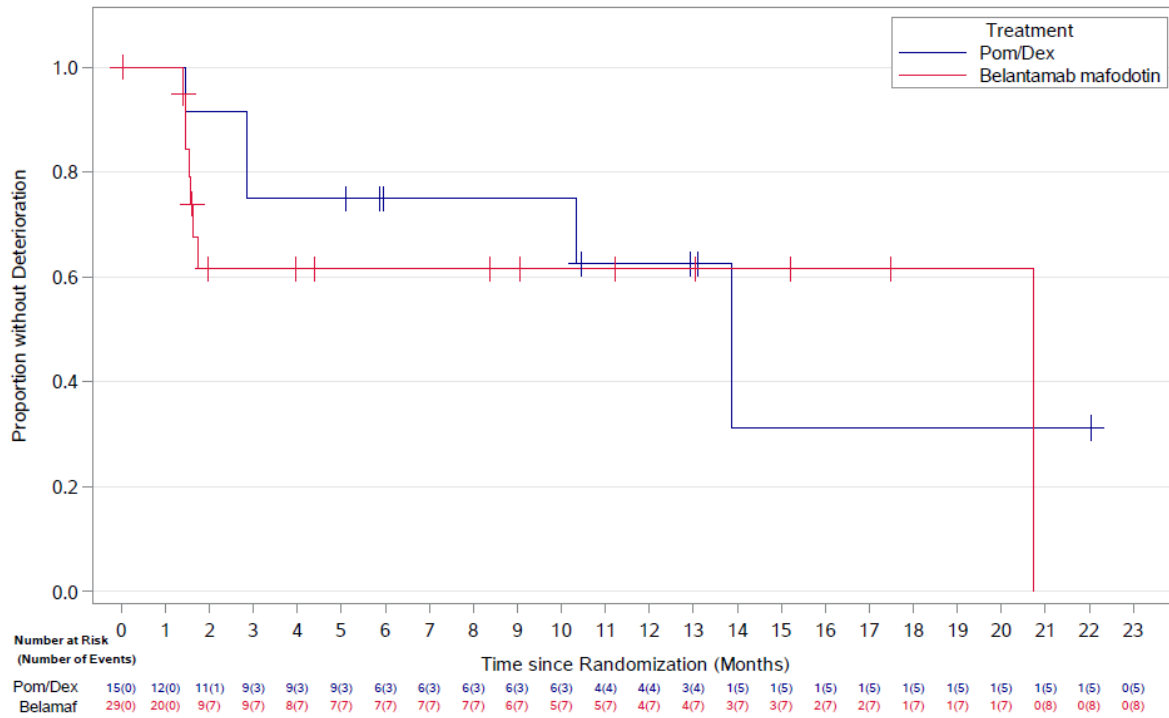


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.078110)

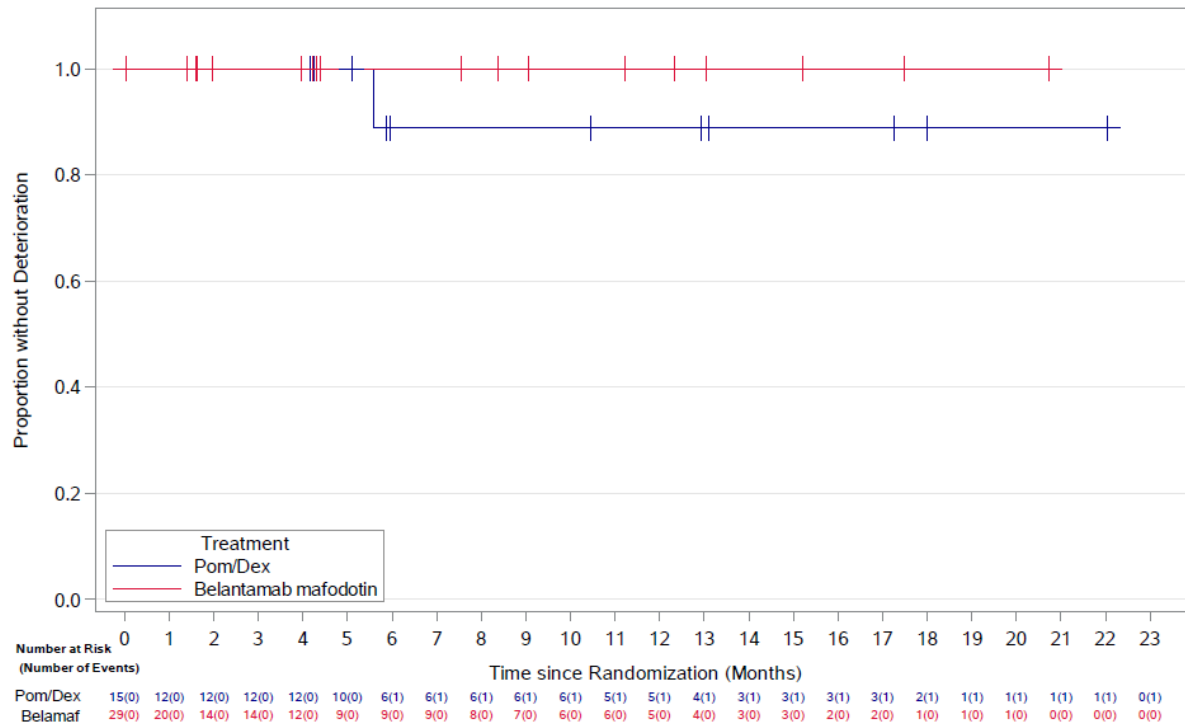


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.084110)

### Zeit bis zur ersten Verbesserung

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EQ-5D VAS, Erste Verbesserung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 4 Patienten (14%) und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und im Pom/Dex-Arm beträgt diese 7,0 Monate (95% KI: 2,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 3,55, 95% KI: 0,80; 15,77,  $p=0,0804$ ) (siehe Abbildung 4-22 und Tabelle 4-64).

### Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EQ-5D VAS, Erste Verschlechterung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 8 Patienten (28%) und im Pom/Dex-Arm bei 5 Patienten (33%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 20,7 Monate (95% KI: 1,6; 20,7) und im Pom/Dex-Arm 13,9 Monate (95% KI: 2,9; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios zeigt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,65, 95% KI: 0,13; 3,28,  $p=0,5966$ ) (siehe Abbildung 4-23 und Tabelle 4-65). Die Analysen zum EQ-5D VAS, Permanente Verschlechterung um  $\geq 15\%$  zeigen keine Responder im Belantamab-Mafodotin-Arm und einen Responder Pom/Dex-Arm (siehe Abbildung 4-24 und Tabelle 4-65).

Zusammenfassend zeigen die Analysen zum Endpunkt EQ-5D VAS keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis „Erste Verbesserung um  $\geq 15\%$ “, „Erste Verschlechterung um  $\geq 15\%$ “ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 15\%$ “.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.9 Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-66: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen. Dazu gehören fünf funktionale Skalen (körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktionen), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), eine globale Gesundheitszustands/Lebensqualitäts-Skala und sechs einzelne Items (Obstipation, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten). Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für funktionale Skalen und für den globalen Gesundheitszustand/QoL repräsentiert eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Score für Symptomskalen und Einzelitems eine erhöhte Symptomatik darstellt.</p> <p>Die Symptomskalen und Einzelitems zu den Symptomen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen sowie die Skala globaler Gesundheitszustands/Lebensqualität der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 6 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen die Analysen, wie in Abschnitt 4.3.1.3.6 beschrieben, durchgeführt und beschrieben. Entsprechend der Beschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.6 werden Analysen in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat;  KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QoL: Quality of life;  QLQ: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 Summenscore sind in Abschnitt 4.3.1.3.6 dargestellt (siehe Tabelle 4-53).

Analog zu Abschnitt 4.3.1.3.6 erfolgt die Darstellung der Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline in Anhang 4-G. Die *Time-to-event*-Analysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte werden im Folgenden dargestellt. Es werden Kaplan-Meier-Kurven zu der Subskala Globaler Gesundheitszustand dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den weiteren Funktionsskalen sind im Anhang 4-G beigefügt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Globaler Gesundheitszustand</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	10 (34)	NBB (1,0; NBB)	8 (53)	3,6 (0,7; NBB)	1,00 (0,27; 3,67) 0,9858
<b>Physische Funktion</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	10 (34)	5,7 (1,4; NBB)	7 (47)	4,5 (0,8; NBB)	0,62 (0,16; 2,50) 0,4893
<b>Rollenfunktion</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	5 (17)	NBB (NBB; NBB)	9 (60)	2,5 (0,8; 4,4)	1,28 (0,33; 4,94) 0,7267
<b>Emotionale Funktion</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	10 (34)	5,0 (1,7; NBB)	8 (53)	2,6 (0,7; NBB)	0,78 (0,19; 3,26) 0,7448
<b>Kognitive Funktion</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	12 (41)	6,2 (1,0; NBB)	6 (40)	NBB (0,7; NBB)	0,46 (0,12; 1,84) 0,2401

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Soziale Funktion</b>					
Erste Verbesserung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	10 (34)	4,0 (1,4; NBB)	8 (53)	2,5 (0,7; NBB)	2,08 (0,54; 8,02) 0,2777
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>					
Erste Verbesserung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	13 (45)	1,5 (1,0; NBB)	3 (20)	NBB (0,8; NBB)	0,17 (0,02; 1,41) 0,0665
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine inverse Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>d: Wenn sich ein Patient nicht verbessert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.056110)</p>					

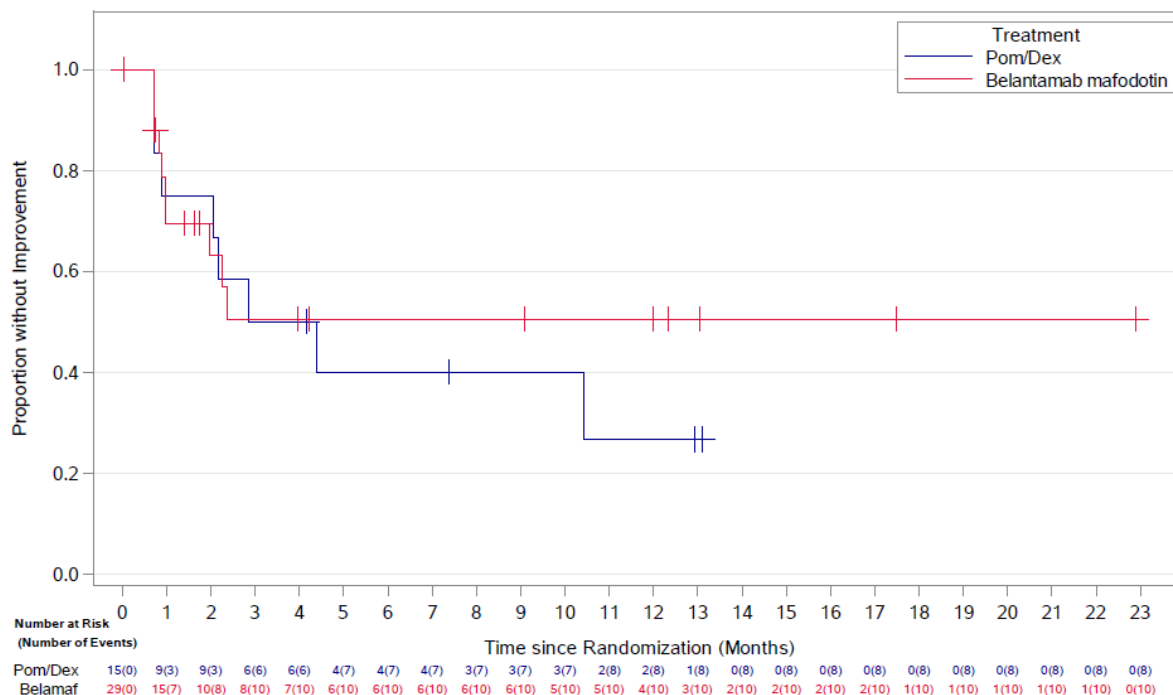


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.056110)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Globaler Gesundheitszustand</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	16 (55)	2,3 (1,0; 9,1)	9 (60)	2,5 (0,8; 9,1)	0,99 (0,34; 2,89) 0,9694
Permanente Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	4 (27)	20,7 (4,9; NBB)	0,38 (0,02; 6,20) 0,4846
<b>Physische Funktion</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	14 (48)	4,0 (1,4; NBB)	8 (53)	3,6 (0,8; NBB)	0,61 (0,20; 1,88) 0,3813

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	
EORTC QLQ-C30 Funktionskalen					
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	2 (13)	NBB (2,4; NBB)	0,43 (0,03; 6,97) 0,5436
<b>Rollenfunktion</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	13 (45)	2,3 (1,1; NBB)	8 (53)	1,5 (0,7; NBB)	0,65 (0,22; 1,96) 0,4577
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	3 (10)	NBB (5,1; NBB)	3 (20)	20,7 (2,1; NBB)	1,05 (0,09; 11,54) 0,9706
<b>Emotionale Funktion</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	15 (52)	3,5 (1,5; 13,0)	5 (33)	NBB (0,8; NBB)	0,48 (0,12; 1,98) 0,3018
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (20,7; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Kognitive Funktion</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	11 (38)	7,1 (1,4; NBB)	7 (47)	4,5 (0,8; NBB)	0,59 (0,18; 1,95) 0,3618
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	2 (13)	NBB (5,0; NBB)	0,25 (0,02; 2,77) 0,2228
<b>Soziale Funktion</b>					
Erste Verschlechterung ≥10 Punkte <sup>d</sup>	14 (48)	2,3 (1,1; NBB)	7 (47)	5,2 (0,8; NBB)	0,74 (0,24; 2,26) 0,5786
Permanente Verschlechterung ≥10 Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; NBB) 0,1859
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>					
Erste Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	7 (24)	NBB (1,7; NBB)	6 (40)	7,8 (0,8; NBB)	0,43 (0,09; 2,04) 0,2777
Permanente Verschlechterung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (11,3; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,4497



Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionskalen</b>					
<p><u>Hinweis:</u> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), wie im CRF angegeben.</p> <p>d: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer;  HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl;  Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module  Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.054110, 4.060110)</p>					

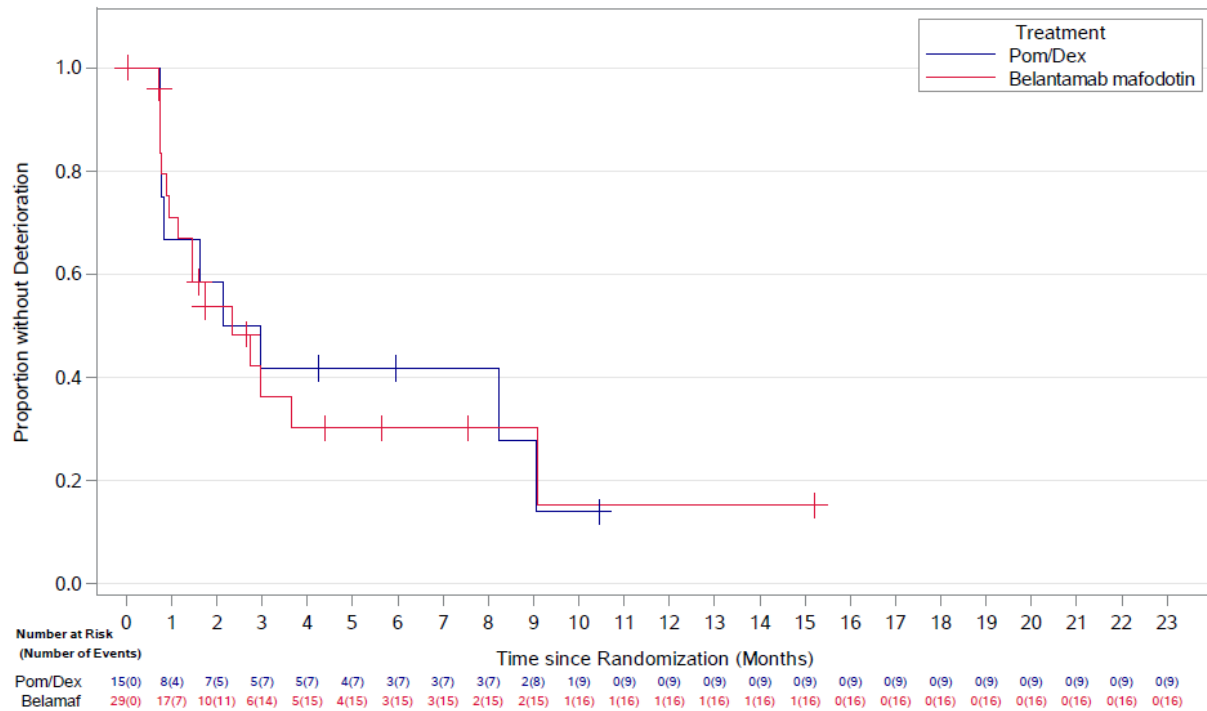


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.054110)

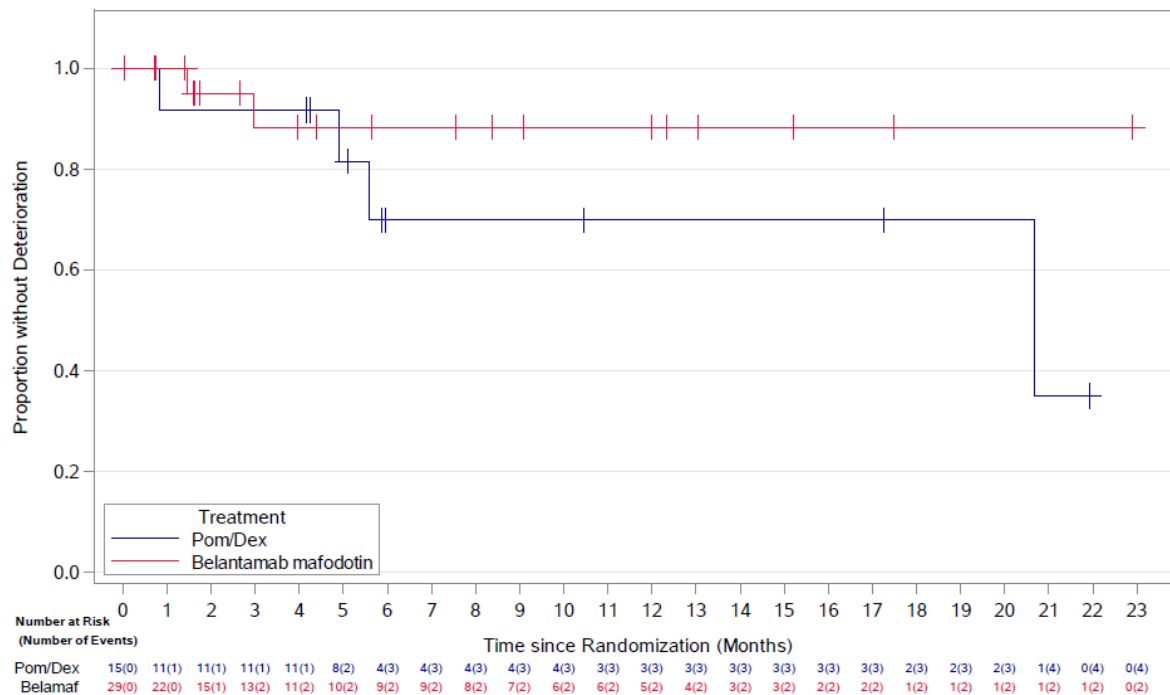


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur permanenten Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.060110)

### Zeit bis zur ersten Verbesserung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung in den EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen um  $\geq 10$  Punkte sind in Tabelle 4-68 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Skala Globaler Gesundheitszustand, Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 10 Patienten (34%) und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (53%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 3,6 Monate (95% KI: 0,7; NBB) (siehe Abbildung 4-25). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 1,00, 95% KI: 0,27; 3,67,  $p=0,9858$ ).

In der Funktionsskala Physische Funktion ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 10 Patienten (34%) und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 5,7 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex-Arm 4,5 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,62, 95% KI: 0,16; 2,50,  $p=0,4893$ ).

In der Funktionsskala Rollenfunktion ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 5 Patienten (17%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 9 Patienten (60%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 2,5 Monate (95% KI: 0,8; 4,4). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 1,28, 95% KI: 0,33; 4,94,  $p=0,7267$ ).

In der Funktionsskala Emotionale Funktion ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 10 Patienten (34%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (53%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 5,0 Monate (95% KI: 1,7; NBB) und im Pom/Dex-Arm 2,6 Monate (95% KI: 0,7; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,78, 95% KI: 0,19; 3,26,  $p=0,7448$ ).

In der Funktionsskala Kognitive Funktion ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 12 Patienten (41%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 6 Patienten (40%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 6,2 Monate (95% KI: 1,0; NBB) und wurde im Pom/Dex-Arm nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,46, 95% KI: 0,12; 1,84,  $p=0,2401$ ).

In der Funktionsskala Soziale Funktion ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 10 Patienten (34%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (53%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 4,0 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex 2,5 Monate (95% KI: 0,7; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 2,08, 95% KI: 0,54; 8,02,  $p=0,2777$ ).

In der Skala Finanzielle Schwierigkeiten ergeben die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 13 Patienten (45%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 3 Patienten (20%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 1,5 Monate (95% KI: 1,0; NBB) und wurde im Pom/Dex nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,17, 95% KI: 0,02; 1,41,  $p=0,0665$ ).

### **Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung**

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Globaler Gesundheitszustand, Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 16 Patienten (55%) und im Pom/Dex-Arm bei 9 Patienten (60%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 2,3 Monate (95% KI: 1,0; 9,1) und im Pom/Dex-Arm 2,5 Monate (95% KI: 0,8; 9,1) (siehe Abbildung 4-26). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,99, 95% KI: 0,34; 2,89,  $p=0,9694$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2 Patienten (7%) ein Ereignis und im Pom/Dex-Arm bei 4 Patienten (27%) ein Ereignis. Der

Median wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 20,7 Monate (95% KI: 4,9; NBB) (siehe Abbildung 4-27). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,38, 95% KI: 0,02; 6,20, p=0,4846).

In der Funktionsskala Physische Funktion zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 14 Patienten (48%) und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (53%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 4,0 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex-Arm 3,6 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,61, 95% KI: 0,20; 1,88, p=0,3813). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm bei einem Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm bei 2 Patienten (13%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,43, 95% KI: 0,03; 6,97, p=0,5436).

In der Funktionsskala Rollenfunktion zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 13 Patienten (45%) und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (53%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 2,3 Monate (95% KI 1,1; NBB) und im Pom/Dex-Arm 1,5 Monate (95% KI: 0,7; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,65, 95% KI: 0,22; 1,96, p=0,4577). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 3 Patienten (10%) und im Pom/Dex-Arm bei 3 Patienten (20%) ein Ereignis. Der Median wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 20,7 Monate (95% KI: 2,1; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 1,05, 95% KI: 0,09; 11,54, p=0,9706).

In der Funktionsskala Emotionale Funktion zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 15 Patienten (52%) und im Pom/Dex-Arm bei 5 Patienten (33%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 3,5 Monate (95% KI: 1,5; 13,0) und im Pom/Dex-Arm wurde der Median nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,48, 95% KI: 0,12; 1,98, p=0,3018). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm bei keinem Patienten und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht.

In der Funktionsskala Kognitive Funktion zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 11 Patienten (38%) und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 7,1 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex-Arm 4,5 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,59, 95% KI: 0,18; 1,95, p=0,3618). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben in beiden

Behandlungsarmen jeweils bei 2 Patienten ein Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung der HR ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,25, 95% KI: 0,02; 2,77, p=0,2228).

In der Funktionsskala Soziale Funktion zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 14 Patienten (48%) und im Pom/Dex-Arm bei 7 Patienten (47%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 2,3 Monate (95% KI: 1,1; NBB) und im Pom/Dex-Arm 5,2 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,74, 95% KI: 0,24; 2,26, p=0,5786). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm bei keinem Patienten und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied.

In der Skala Finanzielle Schwierigkeiten zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 7 Patienten (24%) und im Pom/Dex-Arm bei 6 Patienten (40%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 7,8 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,43, 95% KI: 0,09; 2,04, p=0,2777). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm bei einem Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm bei 1 Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung der HR ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend zeigen die Analysen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/Funktionsskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zu den Ereignissen „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“, „Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.10 Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen– RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist eine Ergänzung zu dem mehrdimensionalen EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Er umfasst 20 Fragen, die sich auf vier myelomspezifische Lebensqualitätsdomänen beziehen: krankheitsbedingte Symptome, Zukunftsperspektive, Körperwahrnehmung und Nebenwirkungen. Drei der vier Domänen sind mehrdimensionale Skalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Zukunftsperspektive). Die Körperwahrnehmung ist eine eindimensionale Skala, die sich mit körperlicher Attraktivität befasst. Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für krankheitsbedingte Symptome und Nebenwirkungen repräsentiert ein hohes Level an Symptomatik oder Problemen, während ein hoher Score für Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung ein positives Ergebnis darstellt. Ein Teil der Patienten füllte den Teil-Fragebogen EORTC-IL52 (ausschließlich die Domäne Krankheitssymptome) des EORTC QLQ-MY20 aus, da dieser unter dem Original-Studienprotokoll vorgesehen war und erst über das 1. Amendment die gesamtthafte Beantwortung des QLQ-MY20 eingeführt wurde. Patienten, welche bereits mit dem Fragebogen EORTC-IL52 begonnen hatten, führten diesen fort. Der EORTC-IL52 wird in die Analysen des EORTC QLQ-MY20 einbezogen.</p> <p>Die Symptomskalen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende während des PFS-Follow-up alle 6 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen die Analysen, wie in Abschnitt 4.3.1.3.7 beschrieben, durchgeführt und beschrieben. Entsprechend der Beschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.7 werden Analysen in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Als Analysepopulation dient die ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QoL: Quality of life; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-MY20 Domänenscore sind in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellt (siehe Tabelle 4-58).

Analog zu Abschnitt 4.3.1.3.7 erfolgt die Darstellung der Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline in Anhang 4-G. Die *Time-to-event*-Analysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte werden im Folgenden dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Funktionsskalen sind im Anhang 4-G beigefügt.



Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen</b>					
<b>Körperwahrnehmung</b>					
Erste Verbesserung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	1 (3)	NBB (0,7; NBB)	2 (13)	1,4 (0,7; 2,2)	>999,99 (NBB; NBB) 0,3173
<b>Zukunftsperspektive</b>					
Erste Verbesserung um ≥10 Punkte <sup>d</sup>	2 (7)	NBB (0,7; NBB)	2 (13)	0,8 (0,7; 0,8)	>999,99 (NBB; NBB) 0,3173
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine inverse Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>d: Wenn sich ein Patient nicht verbessert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.068110)</p>					

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen</b>					
<b>Körperwahrnehmung</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	2 (7)	NBB (0,7, NBB)	0	NBB (NBB, NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,3173
Permanente Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	0	NBB (NBB, NBB)	0	NBB (NBB, NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Zukunftsperspektive</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	3 (10)	3,8 (0,7; NBB)	1 (7)	NBB (4,8; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,3173
Permanente Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>d</sup>	2 (7)	13,1 (5,3; 13,1)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>d: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.066110, 4.072110)</p>					

**Zeit bis zur ersten Verbesserung**

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskala Körperwahrnehmung, Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei einem Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm bei 2 Patienten (13%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 1,4 Monate (95% KI: 0,7; 2,2). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-72).

In der Funktionsskala Zukunftsperspektive zeigen die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm bei 2 Patienten (13%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht erreicht und beträgt im Pom/Dex-Arm 0,8 Monate (95% KI: 0,7; 0,8). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-72).

**Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung**

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskala Körperwahrnehmung, Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm bei keinem Patienten ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben in keiner der beiden Behandlungsarme ein Ereignis (siehe Tabelle 4-73).

In der Funktionsskala Zukunftsperspektive zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 3 Patienten (10%) und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 3,8 Monate (95% KI: 0,7; NBB) und wurde im Pom/Dex-Arm nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-73). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in dieser Funktionsskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm bei keinem Patienten ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Belantamab-Mafodotin-Arm beträgt 13,1 Monate (95% KI: 5,3; 13,1) (siehe Tabelle 4-73).

Zusammenfassend zeigen die Analysen zum Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zu den Ereignissen „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“, „Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.*

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.11 Lebensqualität – FACT-GP5 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – FACT-GP5 – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i> (FACT-G) ist ein 27 Punkte umfassender patientenberichteter Fragebogen zur Messung von vier Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten: Körperliches, soziales, emotionales und funktionelles Wohlbefinden. Das FACT-GP5-Item ist ein einzelnes Item aus dem FACT-G, mit dem beurteilt wird, wie belastend die Nebenwirkungen der Behandlung für Krebspatienten sind. In der Studie DREAMM-3 wurde das FACT-GP5-Item eingesetzt mit dem Ziel die allgemeine Verträglichkeit der Behandlung aus der Patientenperspektive zu bewerten. Der Abfragezeitraum sind die letzten 7 Tage.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt FACT-GP5 folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und zum Behandlungsende und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Responder: <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite Veränderung zu Baseline; entspricht Veränderung um <math>\geq 1</math> Punkt in diesem Fall) pro Behandlungsarm.</li> </ul> <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Post-Baseline Auftreten mit dem definierten Responsekriterium von Baseline.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird einmal mit „Tod“ als Ereignis durchgeführt (d.h., Tod = Responder; in Anhang 4-G zur erkennen an der „1“ am Ende des Titels) und einmal ohne (d.h. Zensurierung erfolgt zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor dem Tod; in Anhang 4-G zur erkennen an der „2“ am Ende des Titels). Die Analysen mit „Tod“ als Ereignis werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Der Behandlungsunterschied für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird mit dem stratifizierten Log Rank-Test verglichen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Schätzung des Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>(4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>Die Analyse zum FACT-GP5 basieren auf der <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+</p> <p>Folgende Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+</li> <li>• Zusammenfassung der FACT-GP5 Scores nach Visite pro Behandlungsarm</li> <li>• Analyse der Veränderung von Baseline über die Zeit mittels GEE-Modells, welches die Behandlung, den Analysezeitpunkt und die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt als erklärende Variablen beinhaltet. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten der Ausgangswert als Kovariate sowie die Interaktion zwischen Ausgangswert und Analysezeitpunkt nicht wie ursprünglich geplant in das Modell aufgenommen werden. Es werden zum Behandlungsvergleich OR (95% KI) mit p-Wert angegeben.</li> <li>• Für die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung jeweils um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite von Baseline, Analysen mit „Tod“ als Ereignis</li> </ul> <p>Die Analyse zum FACT-GP5 basieren auf der <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+.</p>
<p>CRF: Case Report Form; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; GEE: Generalized estimating equations; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – FACT-GP5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und

Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes FACT-GP5 gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-GP-5 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-76: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments FACT-GP5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b>	<b>Pom/Dex</b>
<b>N</b>	29	14
<b>Baseline</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	29 25 (86)	14 13 (93)
<b>Woche 4</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	28 23 (82)	13 13 (100)
<b>Woche 7</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	21 15 (71)	13 12 (92)
<b>Woche 10</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	15 12 (80)	13 13 (100)
<b>Woche 13</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	11 9 (82)	13 13 (100)
<b>Woche 16</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	10 8 (80)	13 12 (92)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin	Pom/Dex
<b>Woche 19</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	9	12
n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	7 (78)	12 (100)
<b>Ende der Behandlung</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	24	13
n (%), Patienten mit FACT-GP5 Score <sup>a</sup>	11 (46)	10 (77)
a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird. FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.117110)		

Die Rücklaufquoten zum FACT-GP5 zeigen, dass bis zu Woche 16 mehr als 70% der Patienten, die noch in der Studie verblieben waren, den Fragebogen beantworteten (siehe Tabelle 4-76). Ab Woche 19 liegen die Rücklaufquoten weiterhin über 70%, allerdings sind im Belantamab-Mafodotin-Arm weniger als 10 Patienten in der Studie verblieben. Die Rücklaufquoten bezogen auf die in der Studie verbliebenen Patienten zu Woche 22-100 sowie die Rücklaufquote basierend auf der *Safety* Teilpopulation 5L+ sind im Anhang 4-G dargestellt. Zur Visite zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote 46% im Belantamab-Mafodotin-Arm und 77% im Pom/Dex-Arm.

Die Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline sind im Anhang 4-G dargestellt. Im Folgenden werden die *Time-to-event*-Analysen mit Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite dargestellt. Es werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – FACT-GP5 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
FACT-GP5					
Erste Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	13 (45)	1,5 (1,1; NBB)	9 (64)	1,5 (0,7; 5,6)	0,49 (0,13; 1,89) 0,2937
a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet. b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.					

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

d: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.

e:  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4.

CRF: Case Report Form; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.090110)

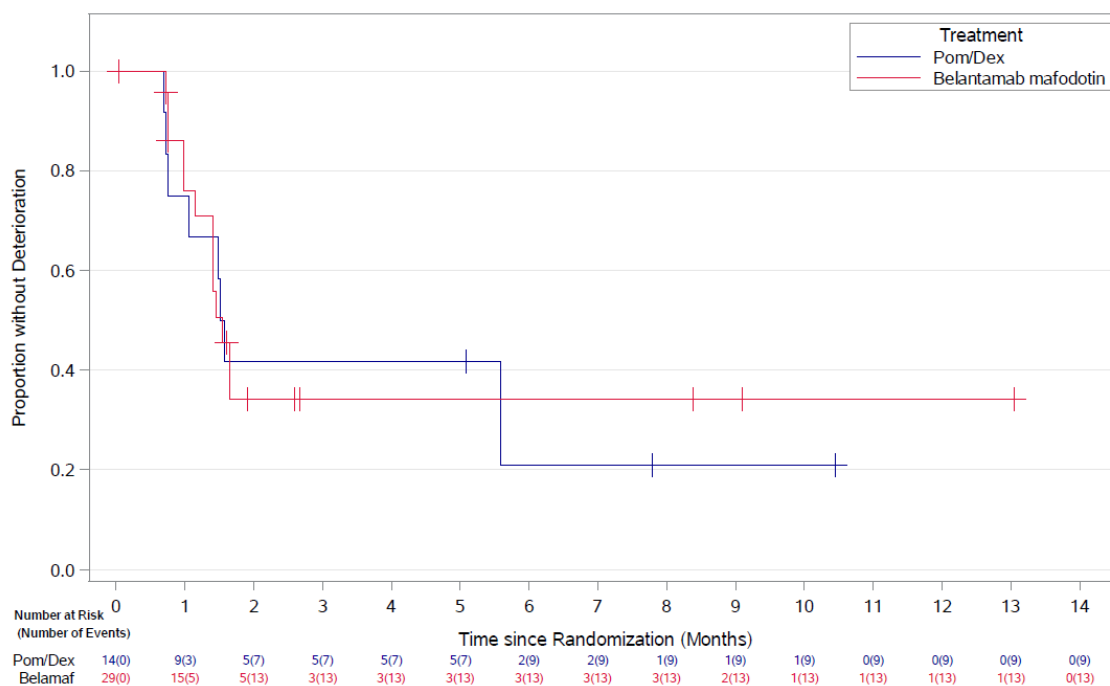


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-GP5 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung  $\geq 1$  Punkt (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, 4.090110)

### Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt FACT-GP5, Erste Verschlechterung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 13 Patienten (45%) und im Pom/Dex-Arm bei 9 Patienten (64%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 1,5 Monate (95% KI: 1,1; NBB) und im Pom/Dex-Arm 1,5 Monate (95% KI: 0,7; 5,6). Die Betrachtung des Hazard Ratio zeigt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 0,49, 95% KI: 0,13; 1,89,  $p=0,2937$ ) (siehe Abbildung 4-28 und Tabelle 4-77).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*



zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.12 Lebensqualität – PGI-Items – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) ist ein patientenberichteter Fragebogen, welcher den globalen Eindruck des Schweregrades der Symptome zu Beginn der Studie und zu späteren Zeitpunkten bewertet. Die zweite Frage, der <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC), dient der Bewertung der globalen Veränderung der Symptome zu nachfolgenden Zeitpunkten.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 6 Wochen ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende während des PFS-Follow-up alle 6 Wochen.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt PGI Items folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und zum Behandlungsende für den PGIS und PGIC und jeweiliger Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>PGIS: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung und Zeit bis zur permanenten Verschlechterung (Responder: <math>\geq 15\%</math> Veränderung der Skalenspannweite von Baseline, entspricht in diesem Fall <math>\geq 1</math> Punkt) pro Behandlungsarm unter Berücksichtigung aller Bewertungen inklusive PFS-Follow-up.</li> </ul> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Post-Baseline Auftreten mit dem definierten Responsekriterium von Baseline in jede Richtung.</p> <p>Die Zeit bis zur permanenten Verschlechterung ist definiert als 1. Responsekriterium muss erfüllt sein und 2. Ohne erneutes Unterschreiten des Response-Kriteriums zu den nachfolgenden Messzeitpunkten und 3. Es müssen mindestens 3 aufeinanderfolgende Bewertungen mit einer Verschlechterung vorliegen (d. h. mindestens 2 aufeinanderfolgende Bewertungen, die die Verschlechterung bestätigen).</p> <p>Die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung werden einmal mit „Tod“ als Ereignis durchgeführt (d.h., Tod = Responder; in Anhang 4-G zur erkennen an der „1“ am Ende des Titels) und einmal ohne (d.h. Zensierung erfolgt zum Zeitpunkt der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>letzten Bewertung vor dem Tod; in Anhang 4-G zur erkennen an der „2“ am Ende des Titels). Die Analysen mit „Tod“ als Ereignis werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Der Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung bzw. permanenten Verschlechterung wird mit dem stratifizierten Log Rank-Test verglichen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Schätzung des Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PGIC: Zeit bis zum ersten positiven Responder und Zeit bis zum ersten negativen Responder <p>Positive Responder (oder Patienten mit Verbesserung) werden als Patienten mit den beiden positiven Antworten "viel besser" und "etwas besser" definiert, die anderen sind zum jeweiligen Analysezeitpunkt Nicht-Positive-Responder; Negative Responder (oder Patienten mit Verschlechterung) sind definiert als Patienten mit den beiden negativen Antworten "viel schlechter" und "etwas schlechter", die anderen sind zum jeweiligen Analysezeitpunkt Nicht-Negative-Responder)</p> </li> </ul> <p>Der Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur ersten positiven/negativen Response wird mit dem stratifizierten Log Rank-Test verglichen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Schätzung des Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable sowie den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>Die Analysen zu den PGI-Items basieren auf der ITT Teilpopulation 5L+.</p> <p>Die folgenden Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt für den PGIS und PGIC nach Visite und jeweiliger Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die ITT Teilpopulation 5L+</li> <li>• Zusammenfassung der PGIS- und PGIC-Scores nach Visite pro Behandlungsarm</li> <li>• PGIS: Analyse der Veränderung von Baseline über die Zeit mittels GEE-Modell, welches die Behandlung, den Analysezeitpunkt und die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt als erklärende Variablen beinhaltet. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten der Ausgangswert als Kovariate sowie die Interaktion zwischen Ausgangswert und Analysezeitpunkt nicht wie ursprünglich geplant in das Modell aufgenommen werden. Die Daten, die bei EoT sowie während der PFS-Nachbeobachtung erhoben wurden, wurden in die Analysen einbezogen. Es werden zum Behandlungsvergleich OR (95% KI) mit p-Wert angegeben.</li> <li>• PGIS: Zeit bis zur permanenten Verschlechterung jeweils um <math>\geq 1</math> Punkt von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen bis EoT in den Analysen.</li> <li>• PGIS: Für die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>jeweils um <math>\geq 1</math> Punkt von Baseline, Analysen mit „Tod“ als Ereignis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PGIS: Deskriptive Statistiken für die Analysen der Zeit bis zur permanenten Verschlechterung, die                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ für die Patienten mit permanenter Verschlechterung aufzeigen, durch wie viele nachfolgende Bewertungen die Verschlechterung bestätigt wurde.</li> <li>○ zeigen, wie viele Patienten keine permanente Verschlechterung aufweisen, jedoch in der vorletzten oder letzten verfügbaren Bewertung eine Verschlechterung zeigen.</li> </ul> </li> <li>• PGIC: Für negative und positive Responder werden OR (inkl. 95% KI und assoziiertem p-Wert) aus einem logistischem Regressionsmodell zum Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex ohne andere Kovariaten, RR und ARD (jeweils inkl. 95% KI) und für ARD der p-Wert mittels Fisher`s Exact Test angegeben.</li> </ul> <p>Die Analysen zu den PGI-Items basieren auf der ITT Teilpopulation 5L+.</p>
<p>ARD: Absolute Risikodifferenz; CRF: Case Report Form; EoT: End of Treatment; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI-Items in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes PGI-Items gibt es

keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten der Erhebungsinstrumente PGIS und PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b>	<b>Pom/Dex</b>
<b>N</b>	29	15
<b>Baseline</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	29	15
n (%), Patienten mit PGIS Score <sup>a</sup>	25 (86)	13 (87)
n (%), Patienten mit PGIC Score <sup>a</sup>	NE	NE
<b>Woche 7</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	21	13
n (%), Patienten mit PGIS Score <sup>a</sup>	14 (67)	12 (92)
n (%), Patienten mit PGIC Score <sup>a</sup>	14 (67)	12 (92)
<b>Woche 13</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	11	13
n (%), Patienten mit PGIS Score <sup>a</sup>	7 (64)	13 (100)
n (%), Patienten mit PGIC Score <sup>a</sup>	7 (64)	13 (100)
<b>Woche 19</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	9	12
n (%), Patienten mit PGIS Score <sup>a</sup>	7 (78)	12 (100)
n (%), Patienten mit PGIC Score <sup>a</sup>	7 (78)	12 (100)
<b>Woche 25</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	7	10
n (%), Patienten mit PGIS Score <sup>a</sup>	6 (86)	6 (60)
n (%), Patienten mit PGIC Score <sup>a</sup>	6 (86)	6 (60)
<b>Ende der Behandlung</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	24	13
n (%), Patienten mit PGIS Score <sup>a</sup>	11 (46)	10 (77)
n (%), Patienten mit PGIC Score <sup>a</sup>	11 (46)	10 (77)
a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird.		
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NE: Nicht erhoben; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PGIC: Patient		

Global Impression of change; PGIS: Patient Global Impression of severity  
 Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.002110)

Die Rücklaufquoten zu den PGI-Items PGIS und PGIC zeigen, dass bereits zu Woche 7 weniger als 70% der Patienten im Belantamab-Mafodotin-Arm, die noch in der Studie verblieben waren, die Fragebögen beantworteten (siehe Tabelle 4-76). Im Pom/Dex-Arm betrug die Rücklaufquote bis Woche 19 jeweils über 70%. Zu Woche 19 und 25 liegen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen über 70%, allerdings sind im Belantamab-Mafodotin-Arm zu diesen Zeitpunkten weniger als 10 Patienten in der Studie verblieben. Die Rücklaufquoten zu den folgenden Zeitpunkten bezogen auf die in der Studie verbliebenen Patienten sowie die Rücklaufquote basierend auf der ITT Teilpopulation 5L+ können dem Anhang 4-G entnommen werden. Zur Visite zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote im Belantamab-Mafodotin-Arm 46% und im Pom/Dex-Arm 77%.

Die Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline sind im Anhang 4-G beigelegt. Im Folgenden werden für den PGIS die *Time-to-event*-Analysen mit Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und bis zur permanenten Verschlechterung um 15% der Skalenspannweite dargestellt. Für den PGIC werden die *Time-to-event*-Analysen für die Zeit bis zum ersten positiven Responder und Zeit bis zum ersten negativen Responder dargestellt. Es werden jeweils Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items, PGIS (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
PGIS					
Erste Verbesserung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	8 (28)	4,4 (2,8; NBB)	9 (60)	3,0 (1,5; 12,4)	1,18 (0,35; 4,02) 0,7899

**Hinweis:** Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des PFS-Follow-up.

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine inverse Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

d: Wenn sich ein Patient nicht verbessert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.

e:  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4.

CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl;

NBB: Nicht berechenbar; PGIS: Patient Global Impression of Severity;

Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.108110)

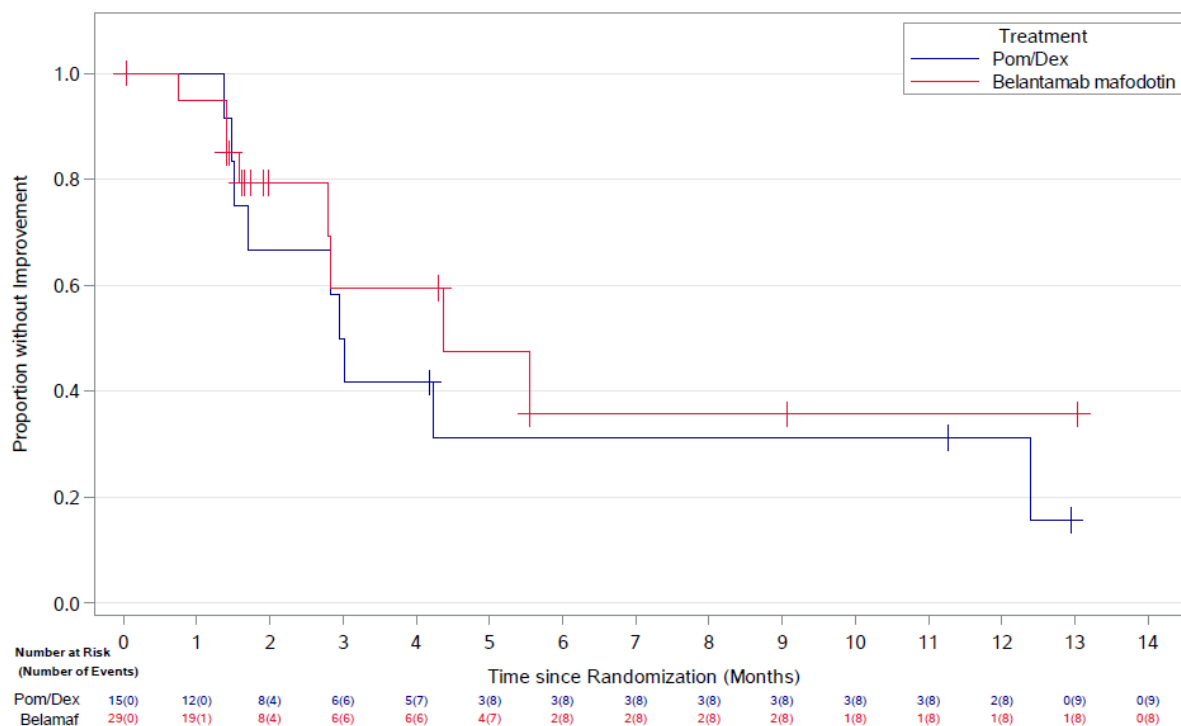


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-Items, PGIS – Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15% (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.108110)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items, PGIS (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
PGIS					
Erste Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	7 (24)	12,4 (1,7; NBB)	6 (40)	13,9 (2,9; 13,9)	1,60 (0,29; 8,86) 0,5881
Permanente Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	1 (3)	NBB (6,9; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,3865

**Hinweis:** Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des PFS-Follow-up.

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine Hazard Ratio <1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben

d: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.

e:  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4.

CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; PGIS: Patient Global Impression of Severity; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.106110, 4.112110)

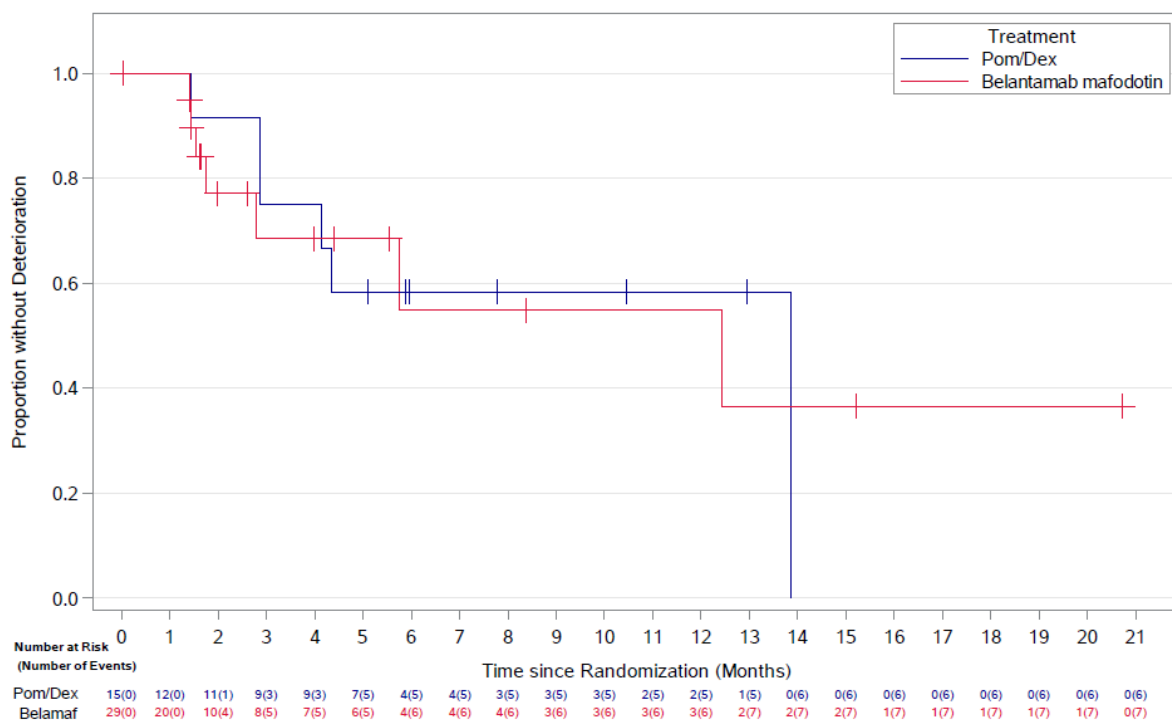


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-Items, PGIS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.106110)

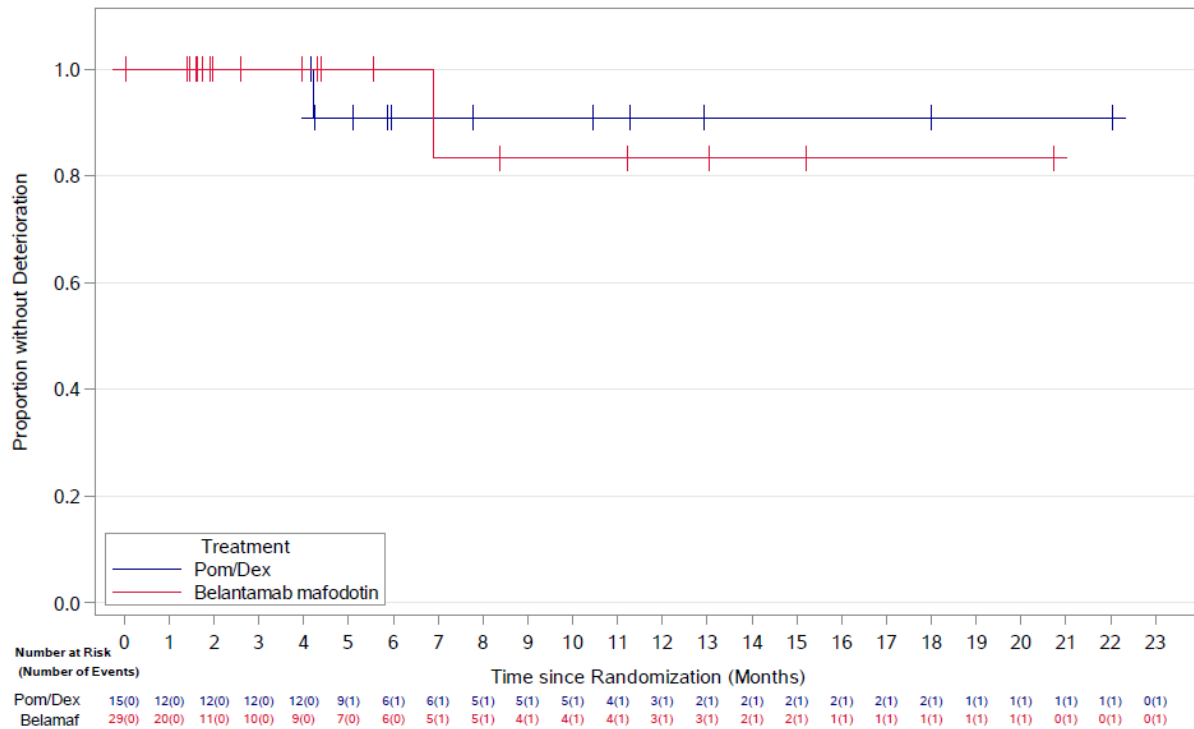


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-Items, PGIS – Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.112110)

### Zeit bis zur ersten Verbesserung (PGIS)

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt PGI-Items: PGIS, Erste Verbesserung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 8 Patienten (28%) und im Pom/Dex-Arm bei 9 Patienten (60%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 4,4 Monate (95% KI: 2,8; NBB) und im Pom/Dex-Arm 3,0 Monate (95% KI: 1,5; 12,4). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (Inverses HR: 1,18, 95% KI: 0,35; 4,02,  $p=0,7899$ ) (siehe Tabelle 4-81 und Abbildung 4-29).

### Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung (PGIS)

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt PGI-Items: PGIS, Erste Verschlechterung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 7 Patienten (24%) und im Pom/Dex-Arm bei 6 Patienten (40%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 12,4 Monate (95% KI: 1,7; NBB) und im Pom/Dex-Arm 13,9 Monate (95% KI: 2,9; 13,9). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 1,60, 95% KI: 0,29; 8,86,  $p=0,5881$ ) (siehe Tabelle 4-82 und Abbildung 4-30). Die Analysen zum PGIS, Permanente Verschlechterung um  $\geq 15\%$  ergeben in den beiden Behandlungsarmen jeweils einen Patienten mit Ereignis. Der Median wurde



jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-82 und Abbildung 4-31)

Zusammenfassend zeigen die Analysen zum Endpunkt PGI-Items – PGIC keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zu den Ereignissen „Erste Verbesserung um  $\geq 15\%$ “, „Erste Verschlechterung um  $\geq 15\%$ “ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 15\%$ “.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – PGI-Items: Zeit bis zum PGIC-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin N=29		Pom/Dex N=15		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] <sup>a</sup>	(Inverses) <sup>c</sup> HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>f</sup>
Erste positive Responder <sup>d</sup>	10 (34)	4,3 (1,4; 5,7)	13 (87)	1,6 (1,4; 1,7)	1,30 (0,42; 3,99) 0,6533
Erste negative Responder <sup>e</sup>	10 (34)	4,4 (1,7; NBB)	4 (27)	NBB (4,2; NBB)	1,28 (0,32; 5,18) 0,7299

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

c: Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten positiven Response: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Ein inverses Hazard Ratio  $< 1$  entspricht einem Vorteil mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

d: Positive Responder (oder Patienten mit Verbesserung) werden als Patienten mit den beiden positiven Antworten "viel besser" und "etwas besser" definiert, die anderen sind zum jeweiligen Analysezeitpunkt Nicht-Positive-Responder

e: Negative Responder (oder Patienten mit Verschlechterung) sind definiert als Patienten mit den beiden negativen Antworten "viel schlechter" und "etwas schlechter", die anderen sind zum jeweiligen Analysezeitpunkt Nicht-Negative-Responder

f: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.

CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl;  
NBB: Nicht berechenbar; PGIC: Patient Global Impression of Change;  
Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.038110, 4.039110)

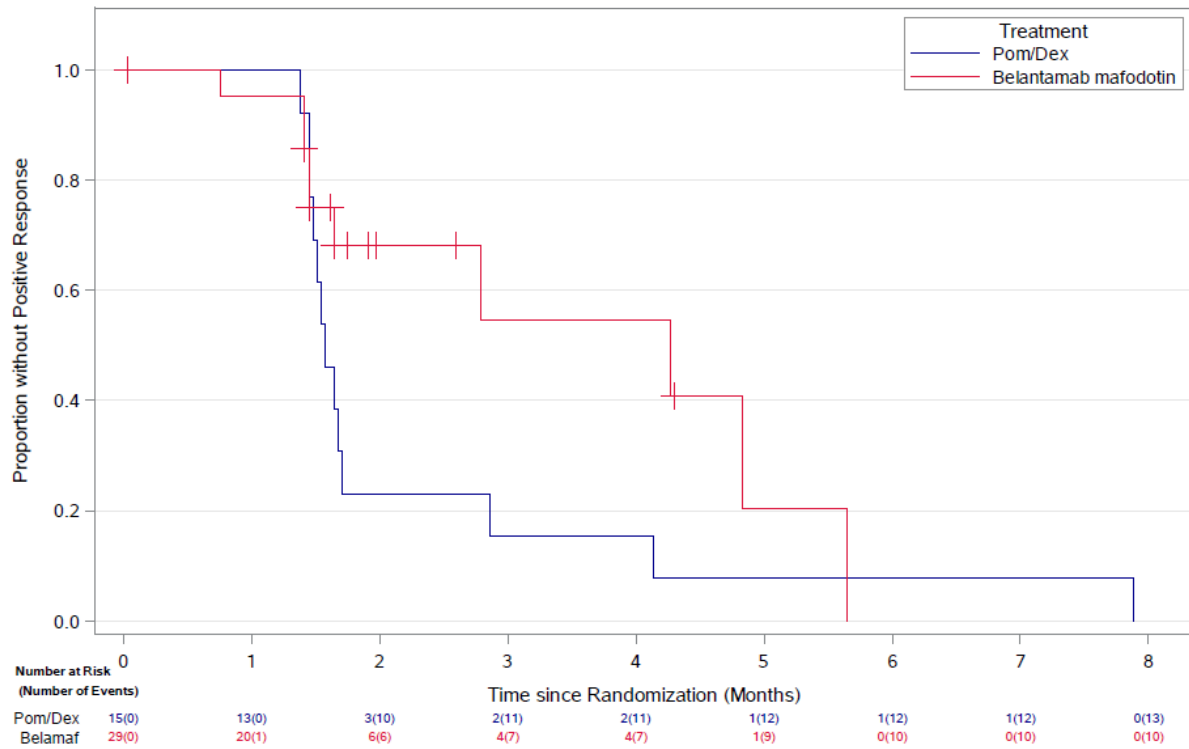


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zum ersten positiven Responder (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

PGIC: Patient Global Impression of Change

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.046110)

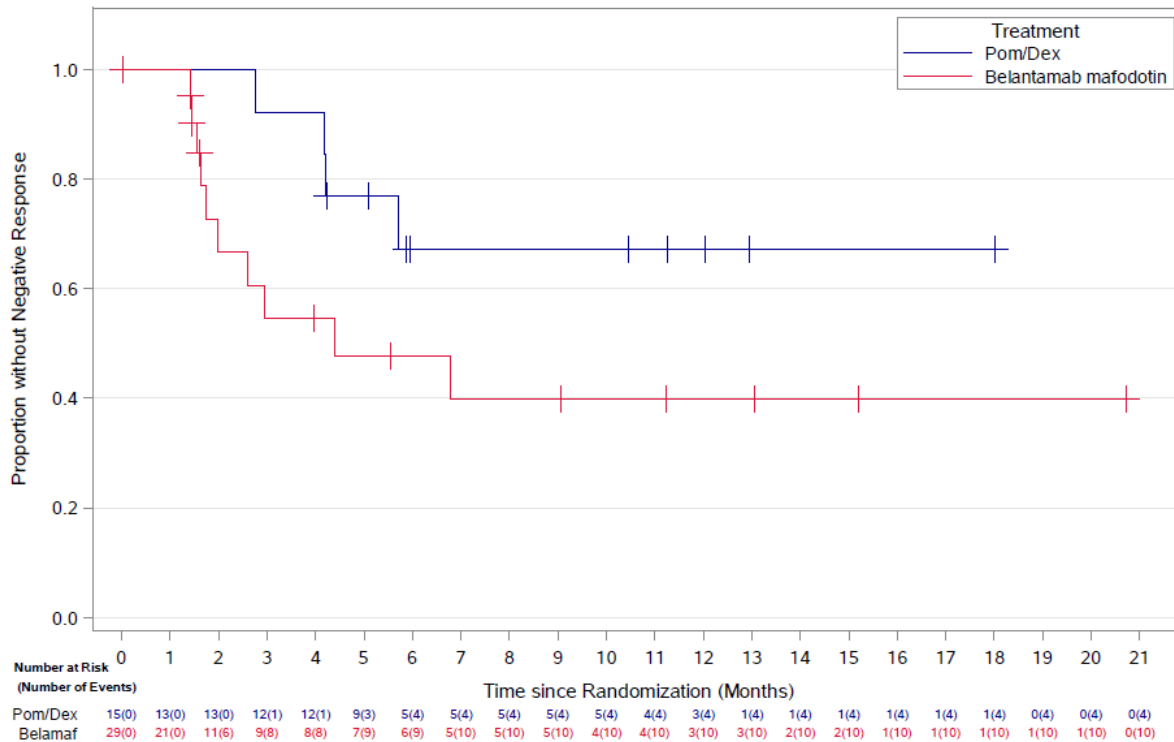


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zum ersten negativen Responder (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

PGIC: Patient Global Impression of Change

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.047110)

### Zeit bis zum ersten positiven/negativen Responder (PGIC)

Im Endpunkt PGIC-Responder ergeben sich in den *Time-to-event*-Analysen Zeit bis zum ersten positiven Responder und bis zum ersten negativen Responder keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-83). Im Belantamab-Mafodotin-Arm beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis „Erster positiver Responder“ 4,3 Monate (95% KI: 1,4; 5,7), während die mediane Zeit im Pom/Dex-Arm etwas kürzer ist mit 1,6 Monaten (95% KI: 1,4; 1,7). Der Unterschied im Vergleich von Belantamab-Mafodotin zu Pom/Dex ist nicht signifikant mit einem HR: 1,30 (95% KI 0,42; 3,99,  $p=0,6533$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis „Erster negativer Responder“ beträgt 4,4 Monaten (95% KI: 1,7; NBB) im Belantamab-Mafodotin-Arm, im Pom/Dex-Arm wurde der Median nicht erreicht. Der Unterschied im Vergleich von Belantamab-Mafodotin zu Pom/Dex ist nicht signifikant mit einem HR: 1,28 (95% KI: 0,32; 5,18,  $p=0,7299$ ) (siehe Tabelle 4-83).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

#### 4.3.1.3.13 Sicherheit – RCT

##### 4.3.1.3.13.1 Endpunkte zu Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung für den Endpunkte zu Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als unerwartetes medizinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stand, unabhängig davon, ob es mit dieser assoziiert oder davon unabhängig war. Jegliche abnormalen Laborbefunde oder anderen Sicherheitsbefunde (z. B. EKG, Messung der Vitalparameter) einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern, wurden als UE gewertet, wenn diese nach dem medizinischen und wissenschaftlichen Urteil des Studienpersonals als klinisch relevant eingestuft wurden. Solche Ereignisse, die mit der Verschlechterung einer chronischen oder intermittierenden Grunderkrankung in Zusammenhang standen, wurden als UE klassifiziert, ausgenommen sie wurden als schwerer als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet bewertet. Das Vorliegen einer „fehlenden Wirksamkeit“ oder „Ausbleiben der erwarteten pharmakologischen Wirkung“ wurde per se nicht als UE oder schwerwiegendes UE berichtet, sondern über die Wirksamkeitsbewertung erfasst. Erfüllten die Anzeichen, Symptome und/oder klinischen Folgeerkrankungen infolge mangelnder Wirksamkeit jedoch die UE- oder SUE-Definition, wurden diese als UE oder SUE dokumentiert.</p> <p>In den Auswertungen der UE wurden UE ab Therapiebeginn bis 70 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation berücksichtigt (<i>treatment-emergent adverse events</i>).</p> <p>Die Dokumentation und Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) Version 5.0 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) nach <i>Preferred Term</i> (PT) und Systemorganklasse (SOC).</p> <p>Als SUE wurde ein UE definiert, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich war,</li> <li>• lebensbedrohlich war,</li> <li>• eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung zur Folge hatte,</li> <li>• zu einer anhaltenden Behinderung / Invalidität führte,</li> <li>• eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war,</li> <li>• als ein wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde,</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit einer Leberschädigung und Beeinträchtigung der Leberfunktion assoziiert war, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ALT \geq 3 \times ULN</math> und Gesamt-Bilirubin <math>\geq 2 \times ULN</math> oder</li> <li>○ <math>ALT \geq 3 \times ULN</math> und <math>INR &gt; 1,5</math>.</li> </ul> </li> </ul> <p>UE von besonderem Interesse (AESI)</p> <p>Gemäß RAP wurden korneale Ereignisse, Thrombozytopenie und Infusionsbedingte Reaktionen als AESI definiert. Der Schweregrad der AESI wurde gemäß CTCAE klassifiziert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Erhebung der UE erfolgte während der Studie kontinuierlich und bis 70 Tage nach Behandlungsende. Mit der Studienteilnahme im Zusammenhang stehende SUE sollten bis zum OS-Follow-up erhoben werden. Die Augenuntersuchungen fanden um Screening, alle 3 Wochen (Belantamab-Mafodotin Studienarm) bzw. alle 6 Monate oder wenn klinisch indiziert (Pom/Dex-Studienarm) mit Beginn zu Woche 4 während der Behandlung und zum Behandlungsende statt. Im Belantamab-Mafodotin-Studienarm konnten die Intervalle für die Augenuntersuchung ab der 6. Dosis Belantamab-Mafodotin bis zum Behandlungsende auf einmal alle 3 Monate erweitert werden, wenn keine signifikanten (<math>\geq</math>KVA Grad 2) <i>treatment-emergent</i> okularen Befunde, okularen Symptome oder Visusveränderungen auftraten. Patienten bei denen mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden okulare Befunde, okulare Symptome oder eine Veränderung des Visus zu Ende der Behandlung festgestellt wurde, wurde alle 3 Monate bis zu 12 Monate oder bis zur Auflösung des Ereignisses bis KVA Grad 1 oder Baseline, je nachdem, was zuerst eintritt, nachverfolgt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse folgende Analysen durchgeführt und berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Prozentsatz der Ereignisse pro Behandlungsarm und</li> <li>• für den Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex OR [95% KI] und p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als die einzige erklärende Variable; RR und ARD mit jeweils 95 % KI; Für ARD wird der p-Wert mittels Fisher's Exact Test angegeben. Falls in einer der Behandlungsgruppen kein Ereignis auftritt, so wird eine Nullzellenkorrektur verwendet (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Vierfeldertafel) und</li> <li>• <i>Time-to-event</i>-Analysen mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode zur Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten UE von Interesse in Monaten. Alle Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis bekannt ist, werden zensiert. Kaplan-Meier-Schätzer für den Median mit 95% KI werden dargestellt. Der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zum Auftreten wird mit dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test mit zweiseitigem <math>\alpha=0,05</math> verglichen. Für die Zeit bis zum ersten UE wird das HR [95% KI] anhand des nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als Kovariate geschätzt. Die Kaplan-Meier-Diagramme werden, wenn nicht anders angegeben, im Anhang 4-G dargestellt.</li> </ul> <p>Es werden dabei die folgenden Kategorien berücksichtigt:</p> <p>Übersicht Gesamthäufigkeiten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führen</li> <li>• UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führen</li> <li>• UE, die zur Dosis Reduktion führen</li> </ul> <p>Übersicht weitere UE-Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC/PT, die in mindestens 10% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• SUE nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• AESI (Aufteilung jeweils in jegliche UE, UE CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>, UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und SUE) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche AESI</li> <li>○ Korneale Ereignisse (nach CTCAE)<sup>a</sup></li> <li>○ Infusionsbedingte Reaktionen<sup>b</sup></li> <li>○ Thrombozytopenie<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Zu den UE, die zum Therapieabbruch führen erfolgt eine deskriptive Darstellung. In Anhang 4-G sind ergänzend die Analysen zur Kategorie Nicht-fatale SUE nach SOC/PT inklusive entsprechender Kaplan-Meier-Kurven hinterlegt.</p> <p>Als Analysepopulation diente die <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+</p>
	<p>a: Berichtete Bereiche, welche individuelle PT abdecken (Detaillierte Liste der PT siehe (<sup>61</sup>GSK, 2023)): Keratopathie/Keratitis, Verschwommenes Sehen/Verminderte Sehschärfe, Trockenes Auge, Augenschmerzen, Photophobie.</p> <p>b: Berichtete PT: Thrombozytopenie – Thrombozytopenie und verringerte Anzahl an Blutplättchen; Infusionsbedingte Reaktionen – Infusionsbedingte Reaktion, Fieber, Schüttelfrost, Diarrhoe, Übelkeit, Asthenie, Bluthochdruck, Lethargie und Tachykardie</p> <p>AESI: UE von besonderem Interesse; ALT: Alanin Aminotransferase; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; INR: International normalization ratio; OR: Odds Ratio; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PT: Preferred Term; RAP: Reporting and Analysis Plan; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse Gesamthäufigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
Jegliche UE	28 (97)	0,6 (0,2; 0,8)	13 (93)	0,6 (0,1; 1,4)	2,15 (0,12; 37,19) 0,5976	1,04 (0,89; 1,22)	0,04 (-0,11; 0,19) >0,9999	0,99 (0,51; 1,93) 0,9971
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	20 (69)	1,1 (0,6; 4,0)	12 (86)	0,9 (0,7; 3,5)	0,37 (0,07; 2,01) 0,2497	0,80 (0,58; 1,11)	-0,17 (-0,42; 0,08) 0,2914	0,90 (0,44; 1,85) 0,7634
SUE	13 (45)	4,1 (0,9; NBB)	5 (36)	19,5 (5,5; NBB)	1,46 (0,39; 5,45) 0,5712	1,26 (0,56; 2,82)	0,09 (-0,22; 0,40) 0,7438	2,18 (0,76; 6,29) 0,1402
SUE, die zum Tod führten	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,96 (0,08; 11,61) 0,9762	0,97 (0,10; 9,77)	0,00 (-0,17; 0,16) >0,9999	0,94 (0,09; 10,38) 0,9606
UE, die zum Therapieabbruch führen	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (8,2; NBB)	0,21 (0,02; 2,59) 0,2260	0,24 (0,02; 2,44)	-0,11 (-0,30; 0,09) 0,2433	0,31 (0,03; 3,52) 0,3169
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führen	12 (41)	22,0 (1,4; 22,0)	8 (57)	8,8 (1,7; 13,1)	0,53 (0,15; 1,93) 0,3342	0,72 (0,39; 1,36)	-0,16 (-0,47; 0,16) 0,5151	1,03 (0,41; 2,61) 0,9655
UE, die zur Dosis Reduktion führen	5 (17)	NBB (4,8; NBB)	6 (43)	18,4 (0,9; 18,4)	0,28 (0,07; 1,16) 0,0794	0,40 (0,15; 1,09)	-0,26 (-0,55; 0,04) 0,1330	0,52 (0,16; 1,73) 0,2809



a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: OR (95 % KI) und assoziierter p-Wert aus logistischem Regressionsmodell zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex mit Behandlungsarm als einzige erklärende Variable

c: p-Wert aus Fisher's Exact Test

d: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm als einzige Kovariate. Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

e: p-Wert basierend auf nicht-stratifizierten Log-Rank-Test

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NB: Nicht berechnet; NBB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 3.001110, 3.012112, 3.013112, 3.014112, 3.015112, 3.035110, 3.038110, 3.041110, 3.045110, 3.047110, 3.050110, 3.053110, 3.056110, 3.059110, 3.062110)

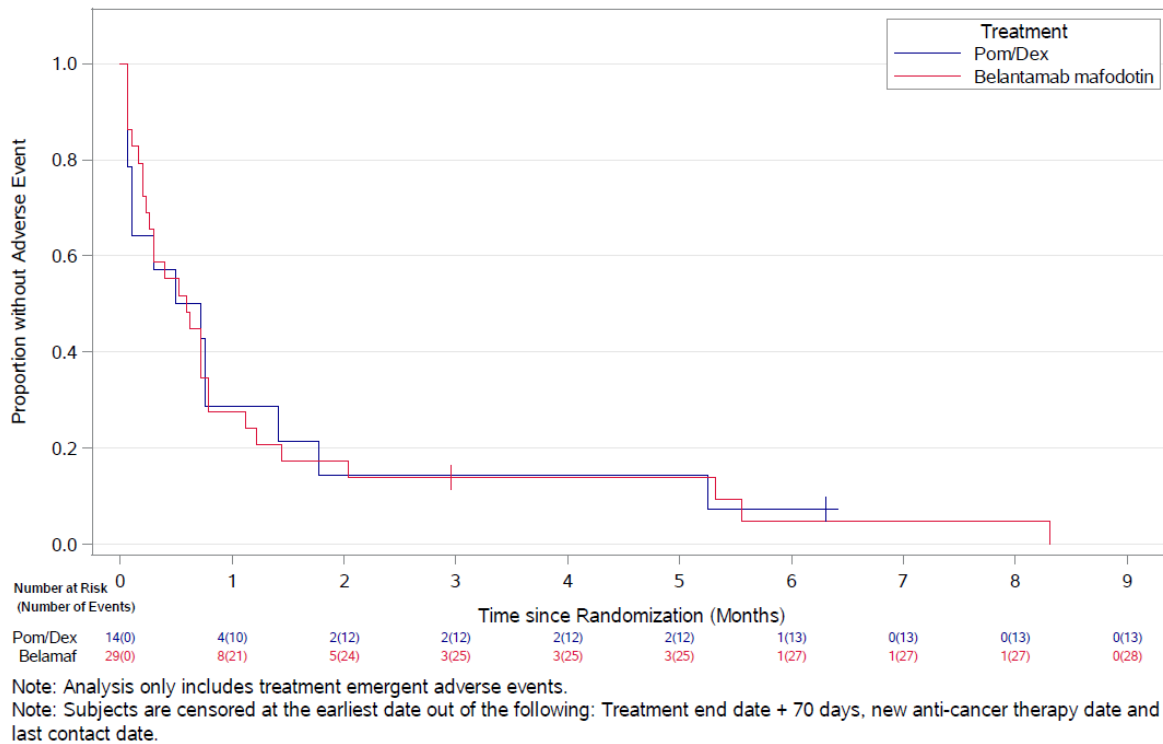
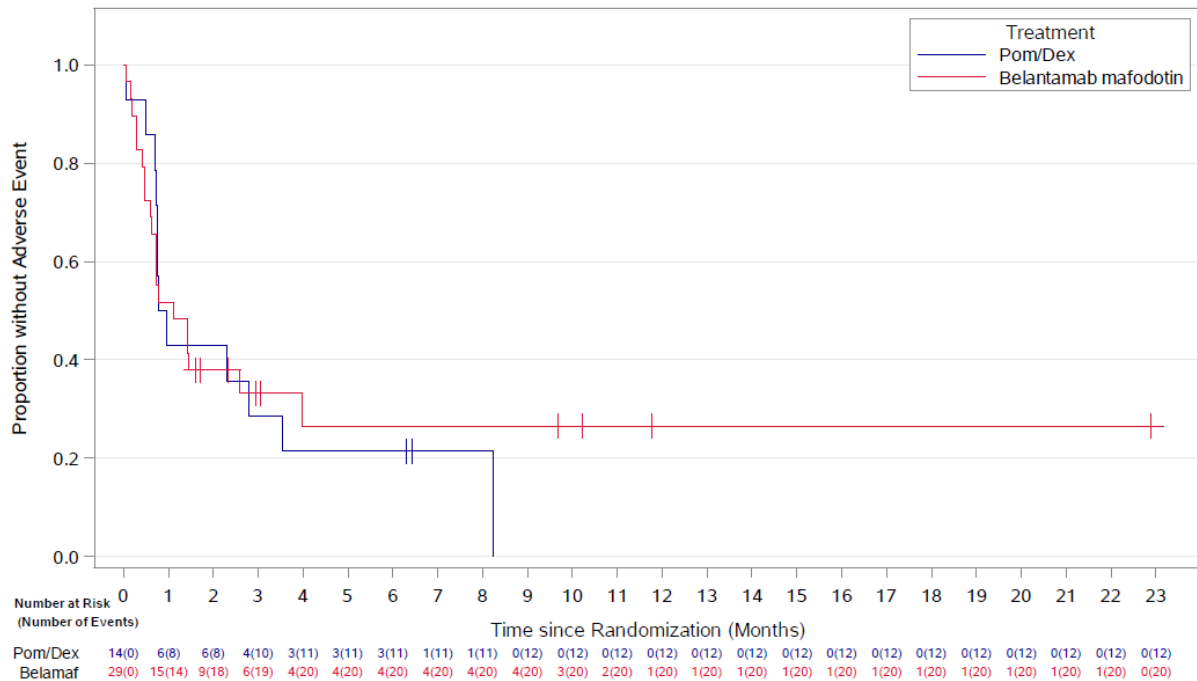


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 3.001110)



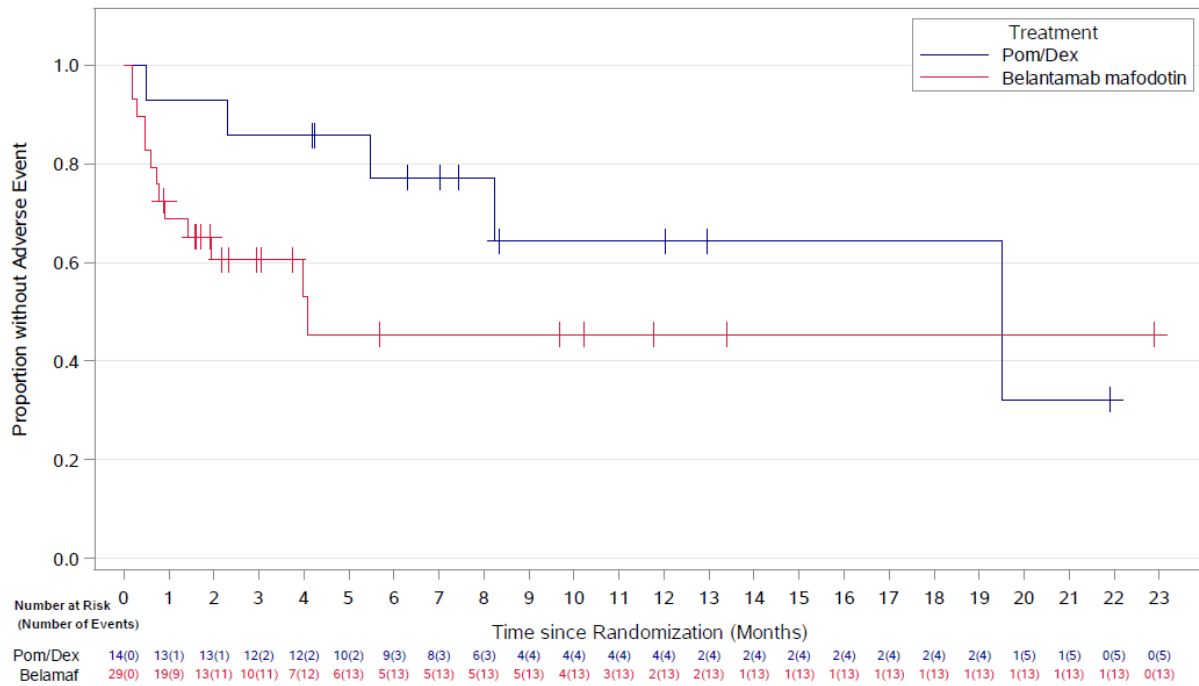
Note: Analysis only includes treatment emergent adverse events.

Note: Subjects are censored at the earliest date out of the following: Treatment end date + 70 days, new anti-cancer therapy date and last contact date.

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 3.008110)

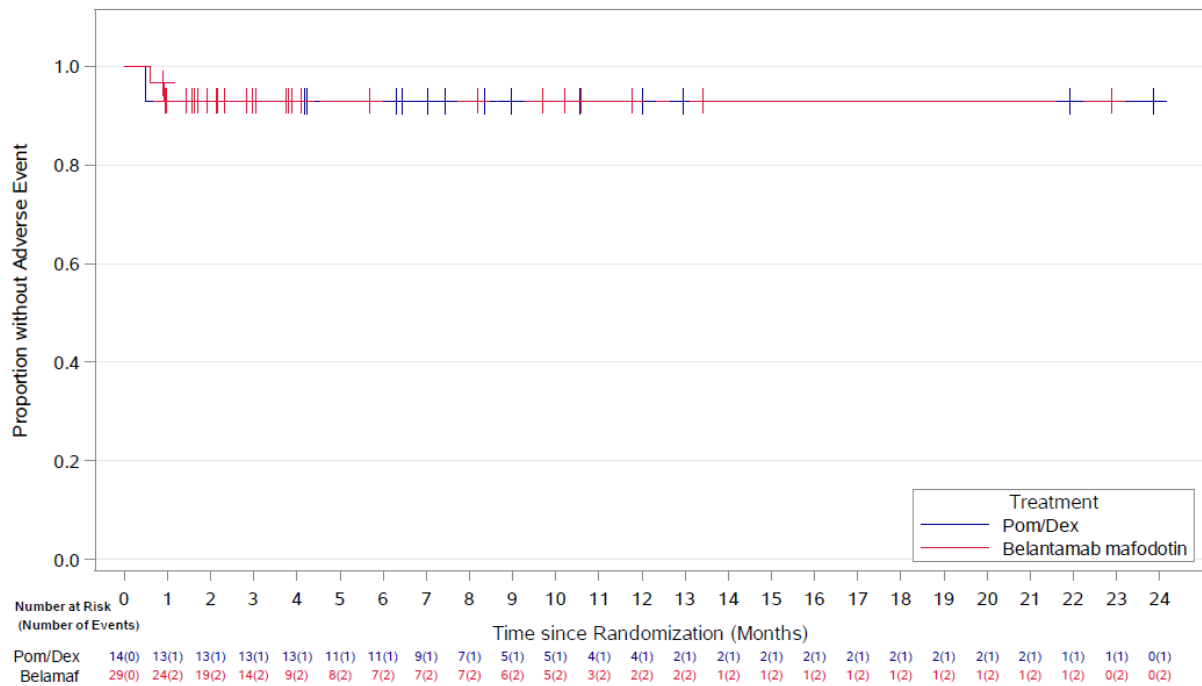


Note: Analysis only includes treatment emergent adverse events.

Note: Subjects are censored at the earliest date out of the following: Treatment end date + 70 days, new anti-cancer therapy date and last contact date.

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 3.011110)

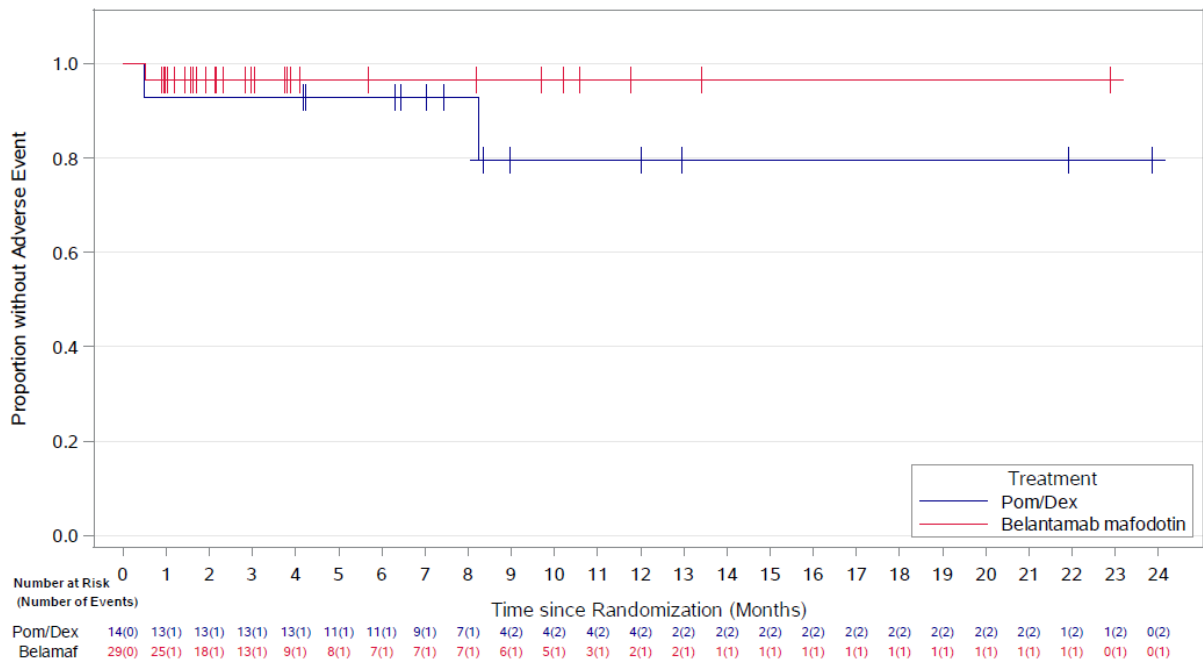


Note: Analysis only includes treatment emergent adverse events.

Note: Subjects are censored at the earliest date out of the following: Treatment end date + 70 days, new anti-cancer therapy date and last contact date.

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 3.004110)



Note: Analysis only includes treatment emergent adverse events.

Note: Subjects are censored at the earliest date out of the following: Treatment end date + 70 days, new anti-cancer therapy date and last contact date.

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 3.007110)

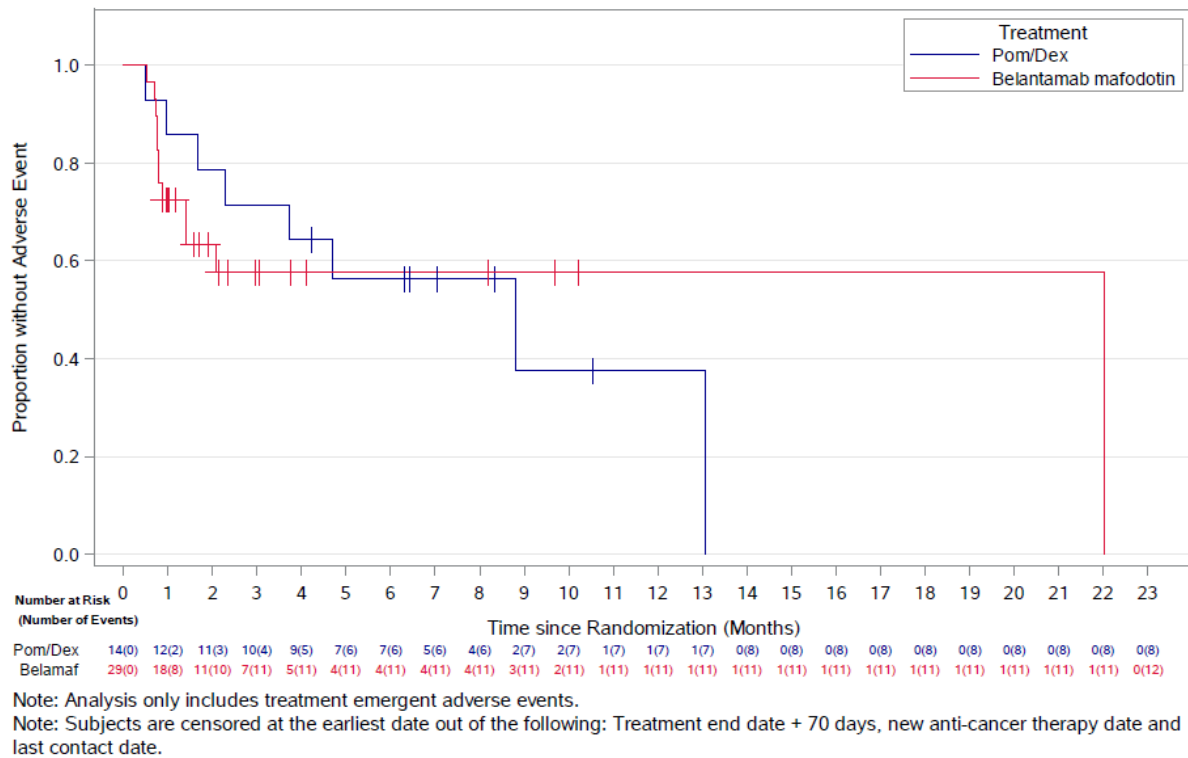
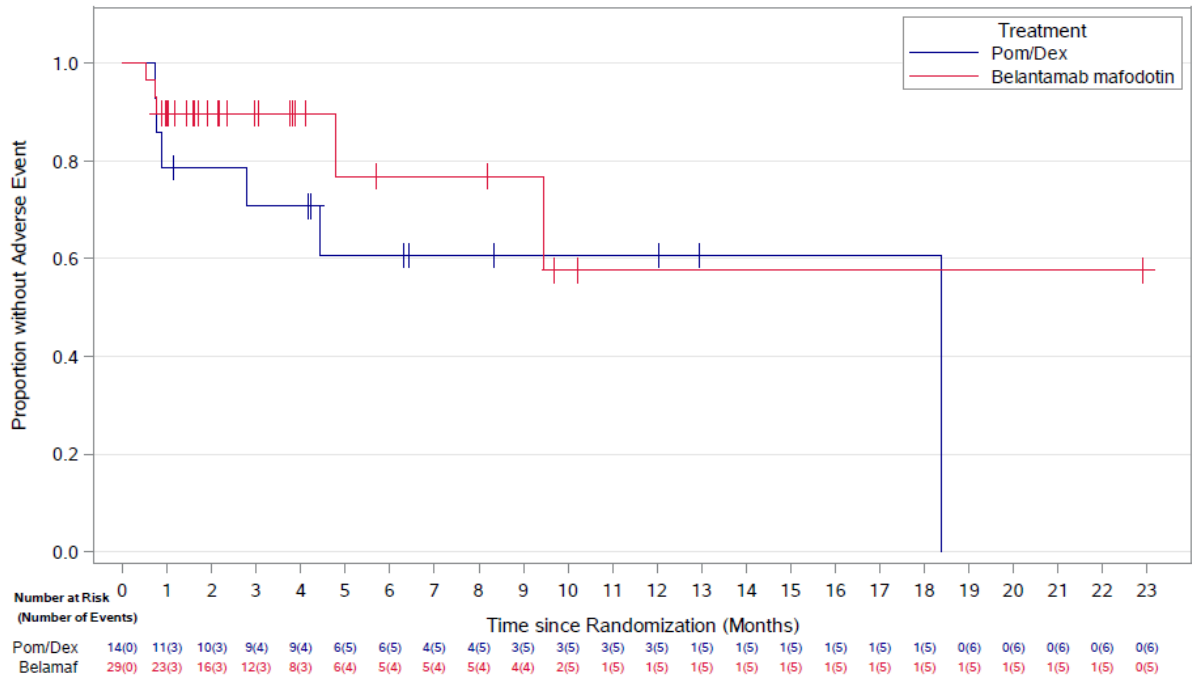


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zur Dosisunterbrechung/-verzögerung führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 3.002112)



Note: Analysis only includes treatment emergent adverse events.  
 Note: Subjects are censored at the earliest date out of the following: Treatment end date + 70 days, new anti-cancer therapy date and last contact date.

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zur Dosisreduktion führte (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 3.001112)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT\* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
SOC PT								
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>								
Gesamte SOC	14 (48)	5,3 (1,1; NBB)	7 (50)	4,7 (0,7; NBB)	0,93 (0,26; 3,34) 0,9156	0,97 (0,51; 1,84)	-0,02 (-0,34; 0,30) >0,9999	1,06 (0,42; 2,67) 0,8932
Thrombozytopenie	10 (34)	NBB (2,1; NBB)	6 (43)	NBB (0,7; NBB)	0,70 (0,19; 2,59) 0,5952	0,80 (0,37; 1,77)	-0,08 (-0,40; 0,23) 0,7388	0,89 (0,32; 2,48) 0,8255
Anämie	8 (28)	NBB (5,3; NBB)	4 (29)	17,7 (8,5; NBB)	0,95 (0,23; 3,93) 0,9460	0,97 (0,35; 2,67)	-0,01 (-0,30; 0,28) >0,9999	1,65 (0,48; 5,65) 0,4185
Neutropenie	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	4 (29)	NBB (1,0; NBB)	0,09 (<0,01; 0,90) 0,0401	0,12 (0,01; 0,98)	-0,25 (-0,50; -0,01) 0,0322	0,12 (0,01; 1,11) 0,0271
<b>Augenerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	15 (52)	2,1 (1,0; NBB)	5 (36)	NBB (3,0; NBB)	1,93 (0,52; 7,17) 0,3271	1,45 (0,66; 3,18)	0,16 (-0,15; 0,47) 0,3528	2,80 (0,98; 8,01) 0,0464
Katarakt	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	3 (21)	NBB (6,3; NBB)	0,59 (0,11; 3,07) 0,5280	0,64 (0,17; 2,49)	-0,08 (-0,33; 0,17) 0,6646	1,03 (0,22; 4,80) 0,9689

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
Verschwommenes Sehen	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	2,08 (0,21; 20,57) 0,5311	1,93 (0,24; 15,71)	0,07 (-0,12; 0,25) >0,9999	3,45 (0,35; 34,17) 0,2674	
Trockenes Auge	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB	
Fremdkörpergefühl in den Augen	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB	
Photophobie	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB	
Visuelle Beeinträchtigung	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>									
Gesamte SOC	11 (38)	9,7 (2,7; 22,0)	9 (64)	6,8 (1,5; 8,8)	0,34 (0,09; 1,28) 0,1103	0,59 (0,32; 1,08)	-0,26 (-0,57; 0,04) 0,1912	0,68 (0,27; 1,70) 0,4006	
COVID-19	3 (10)	22,0 (8,5; 22,0)	4 (29)	19,3 (19,3; 21,6)	0,29 (0,05; 1,52) 0,1434	0,36 (0,09; 1,40)	-0,18 (-0,44; 0,08) 0,1900	0,51 (0,09; 2,88) 0,4382	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
Pneumonie	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	19,5 (19,5; NBB)	0,44 (0,06; 3,54) 0,4436	0,48 (0,08; 3,08)	-0,07 (-0,28; 0,13) 0,5855	0,78 (0,10; 6,00) 0,8127	
<b>Untersuchungen</b>									
Gesamte SOC	11 (38)	8,3 (2,1; NBB)	7 (50)	8,5 (0,7; 13,9)	0,61 (0,17; 2,22) 0,4538	0,76 (0,38; 1,53)	-0,12 (-0,44; 0,20) 0,5205	1,13 (0,41; 3,12) 0,8135	
Aspartat Aminotransferase erhöht	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	1,50 (0,14; 15,87) 0,7362	1,45 (0,17; 12,70)	0,03 (-0,14; 0,21) >0,9999	2,97 (0,30; 29,89) 0,3355	
Neutrophilenzahl verringert	0	NBB (NBB; NBB)	3 (21)	NBB (4,4; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9437	0,07 (0,00; 1,30)	-0,22 (-0,44; 0,00) 0,0295	NBB (NBB; NBB) NBB	
Alanin- Aminotransferase erhöht	0	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9541	0,10 (0,01; 1,95)	-0,15 (-0,34; 0,04) 0,1008	NBB (NBB; NBB) NBB	
Kreatinin im Blut erhöht	0	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9541	0,10 (0,01; 1,95)	-0,15 (-0,34; 0,04) 0,1008	NBB (NBB; NBB) NBB	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>									
Gesamte SOC	11 (38)	NBB (1,7; NBB)	5 (36)	NBB (1,8; NBB)	1,10 (0,29; 4,14) 0,8879	1,06 (0,46; 2,47)	0,02 (-0,28; 0,33) >0,9999	1,42 (0,49; 4,13) 0,5136	
Obstipation	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (11,0; NBB)	0,44 (0,06; 3,54) 0,4436	0,48 (0,08; 3,08)	-0,07 (-0,28; 0,13) 0,5855	0,74 (0,10; 5,47) 0,7706	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>									
Gesamte SOC	9 (31)	NBB (1,4; NBB)	7 (50)	5,8 (2,1; NBB)	0,45 (0,12; 1,67) 0,2323	0,62 (0,29; 1,32)	-0,19 (-0,50; 0,12) 0,3161	0,86 (0,31; 2,33) 0,7607	
Arthralgie	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (13,7; NBB)	1,50 (0,14; 15,87) 0,7362	1,45 (0,17; 12,70)	0,03 (-0,14; 0,21) >0,9999	2,30 (0,22; 24,45) 0,4793	
Knochenschmerzen	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	1,50 (0,14; 15,87) 0,7362	1,45 (0,17; 12,70)	0,03 (-0,14; 0,21) >0,9999	1,53 (0,16; 14,75) 0,7129	
Rückenschmerzen	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	0,21 (0,02; 2,59) 0,2260	0,24 (0,02; 2,44)	-0,11 (-0,30; 0,09) 0,2433	0,40 (0,04; 4,42) 0,4382	
Muskelschwäche	0	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	18,4 (18,4; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9541	0,10 (0,01; 1,95)	-0,15 (-0,34; 0,04) 0,1008	NBB (NBB; NBB) NBB	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>									
Gesamte SOC	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	7 (50)	6,2 (0,8; NBB)	0,16 (0,04; 0,71) 0,0157	0,28 (0,10; 0,79)	-0,36 (-0,65; -0,07) 0,0222	0,32 (0,09; 1,10) 0,0567	
Fatigue	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	0,44 (0,06; 3,54) 0,4436	0,48 (0,08; 3,08)	-0,07 (-0,28; 0,13) 0,5855	0,53 (0,07; 3,82) 0,5261	
Ödem, peripher	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	3 (21)	NBB (6,2; NBB)	0,13 (0,01; 1,40) 0,0925	0,16 (0,02; 1,41)	-0,18 (-0,40; 0,05) 0,0936	0,22 (0,02; 2,22) 0,1639	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>									
Gesamte SOC	8 (28)	NBB (5,5; NBB)	3 (21)	NBB (5,6; NBB)	1,40 (0,31; 6,35) 0,6654	1,29 (0,40; 4,12)	0,06 (-0,21; 0,33) >0,9999	1,98 (0,51; 7,69) 0,3175	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>									
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (4,1; NBB)	4 (29)	NBB (0,8; NBB)	0,29 (0,05; 1,52) 0,1434	0,36 (0,09; 1,40)	-0,18 (-0,44; 0,08) 0,1900	0,43 (0,09; 1,98) 0,2663	
Tremor	0	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9541	0,10 (0,01; 1,95)	-0,15 (-0,34; 0,04) 0,1008	NBB (NBB; NBB) NBB	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>									
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	4 (29)	20,7 (3,0; NBB)	0,29 (0,05; 1,52) 0,1434	0,36 (0,09; 1,40)	-0,18 (-0,44; 0,08) 0,1900	0,46 (0,10; 2,13) 0,3098	
Epistaxis	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB	
Schluckauf	0	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9541	0,10 (0,01; 1,95)	-0,15 (-0,34; 0,04) 0,1008	NBB (NBB; NBB) NBB	
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>									
Gesamte SOC	4 (14)	NBB (9,2; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	0,96 (0,15; 5,99) 0,9650	0,97 (0,20; 4,65)	0,00 (-0,23; 0,22) >0,9999	1,16 (0,21; 6,36) 0,8715	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>									
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	1,50 (0,14; 15,87) 0,7362	1,45 (0,17; 12,70)	0,03 (-0,14; 0,21) >0,9999	2,20 (0,21; 22,56) 0,4977	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Gesamte SOC	0	NBB (NBB; NBB)	3 (21)	NBB (0,3; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9437	0,07 (0,00; 1,30)	-0,22 (-0,44; 0,00) 0,0295	NBB (NBB; NBB) NBB
Ausschlag	0	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9541	0,10 (0,01; 1,95)	-0,15 (-0,34; 0,04) 0,1008	NBB (NBB; NBB) NBB
<p>*UE nach SOC/PT, die in mindestens 10% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: OR (95 % KI) und assoziierter p-Wert aus logistischem Regressionsmodell zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex mit Behandlungsarm als einzige erklärende Variable</p> <p>c: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm als einzige Kovariate. Ein Hazard Ratio &lt;1 bedeutet ein geringeres Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>e: p-Wert basierend auf nicht-stratifizierten Log-Rank-Test</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NBB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio;                      Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;                      UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 3.036110, 3.037110, 3.039110, 3.040110)</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$  nach SOC/PT\* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>									
Gesamte SOC	4 (29)	NBB (1,4; NBB)	10 (34)	NBB (0,8; NBB)	1,32 (0,33; 5,28) 0,6987	1,21 (0,46; 3,18)	0,06 (-0,23; 0,35) >0,9999	1,28 (0,40; 4,09) 0,6739	
Thrombozytopenie	7 (24)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	1,91 (0,34; 10,68) 0,4617	1,69 (0,40; 7,10)	0,10 (-0,14; 0,34) 0,6934	1,83 (0,38; 8,82) 0,4414	
Anämie	5 (17)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9533	5,50 (0,33; 93,01)	0,15 (-0,02; 0,32) 0,1556	NBB (NBB; NBB) NBB	
Lymphopenie	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,46 (0,03; 8,02) 0,5976	0,48 (0,03; 7,16)	-0,04 (-0,19; 0,11) >0,9999	0,47 (0,03; 7,44) 0,5793	
Neutropenie	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	4 (29)	NBB (1,0; NBB)	0,09 (<0,01; 0,90) 0,0401	0,12 (0,01; 0,98)	-0,25 (-0,50; -0,01) 0,0322	0,13 (0,01; 1,19) 0,0350	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+  SOC PT	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Kardiale Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (8,5; NBB)	0,46 (0,03; 8,02) 0,5976	0,48 (0,03; 7,16)	-0,04 (-0,19; 0,11) >0,9999	0,69 (0,04; 11,63) 0,7991
Akuter Myokardinfarkt	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (8,5; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Augenerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	6 (21)	NBB (4,8; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	3,39 (0,37; 31,32) 0,2818	2,90 (0,38; 21,81)	0,14 (-0,06; 0,34) 0,3964	5,26 (0,60; 46,16) 0,1001
Katarakt	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB
Visuelle Beeinträchtigung	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	2 (7)	NBB (4,0; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9551	2,50 (0,13; 48,85)	0,05 (-0,08; 0,18) >0,9999	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Gesamte SOC	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB
Fatigue	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	4 (29)	19,5 (8,2; NBB)	0,19 (0,03; 1,17) 0,0734	0,24 (0,05; 1,16)	-0,22 (-0,47; 0,04) 0,0767	0,35 (0,06; 2,02) 0,2248
Pneumonie	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	19,5 (19,5; NBB)	0,21 (0,02; 2,59) 0,2260	0,24 (0,02; 2,44)	-0,11 (-0,30; 0,09) 0,2433	0,42 (0,04; 5,09) 0,4884
COVID-19	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
Pulmonale Nokardiose	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (8,2; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB	
<b>Untersuchungen</b>									
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (4,4; NBB)	0,69 (0,10; 4,70) 0,7066	0,72 (0,14; 3,85)	-0,04 (-0,25; 0,17) >0,9999	0,88 (0,14; 5,46) 0,8924	
Neutrophilenzahl verringert	0	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (4,4; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9541	0,10 (0,01; 1,95)	-0,15 (-0,34; 0,04) 0,1008	NBB (NBB; NBB) NBB	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>									
Gesamte SOC	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	2,08 (0,21; 20,57) 0,5311	1,93 (0,24; 15,71)	0,07 (-0,12; 0,25) >0,9999	2,53 (0,28; 23,24) 0,3954	
Hyperkalzämie	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,46 (0,03; 8,02) 0,5976	0,48 (0,03; 7,16)	-0,04 (-0,19; 0,11) >0,9999	0,69 (0,04; 11,63) 0,7991	
Hypokaliämie	2 (7)	NBB (10,4; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9551	2,50 (0,13; 48,85)	0,05 (-0,08; 0,18) >0,9999	NBB (NBB; NBB) NBB	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>									
Gesamte SOC	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (5,8; NBB)	0,96 (0,15; 5,99) 0,9650	0,97 (0,20; 4,65)	0,00 (-0,23; 0,22) >0,9999	1,38 (0,24; 7,86) 0,7173	
Knochenschmerzen	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,96 (0,08; 11,61) 0,9762	0,97 (0,10; 9,77)	0,00 (-0,17; 0,16) >0,9999	1,00 (0,09; 11,04) 0,9927	
Osteonekrose des Kiefers	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>									
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (4,1; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>									
Gesamte SOC	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB	
Insomnie	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex				
	SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>									
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB	
Akute Nierenschädigung	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9551	2,50 (0,13; 48,85)	0,05 (-0,08; 0,18) >0,9999	NBB (NBB; NBB) NBB	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>									
Gesamte SOC	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,46 (0,03; 8,02) 0,5976	0,48 (0,03; 7,16)	-0,04 (-0,19; 0,11) >0,9999	0,49 (0,03; 7,86) 0,6078	
Schluckauf	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB	
<p>*UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: OR (95 % KI) und assoziierter p-Wert aus logistischem Regressionsmodell zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex mit Behandlungsarm als einzige erklärende Variable</p> <p>c: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm als einzige erklärende Variable. Ein Hazard Ratio &lt;1 entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
SOC PT								
e: p-Wert basierend auf nicht-stratifizierten Log-Rank-Test								
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NBB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 3.054110, 3.055110, 3.057110, 3.058110)								

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT\* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Kardiale Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (8,5; NBB)	0,46 (0,03; 8,02) 0,5976	0,48 (0,03; 7,16)	-0,04 (-0,19; 0,11) >0,9999	0,69 (0,04; 11,63) 0,7991
Akuter Myokardinfarkt	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (8,5; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (4,0; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (NBB; NBB)	5 (36)	19,5 (5,5; NBB)	0,21 (0,04; 1,05) 0,0572	0,29 (0,08; 1,04)	-0,25 (-0,53; 0,02) 0,0892	0,45 (0,10; 1,97) 0,2790
Pneumonie	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	19,5 (19,5; NBB)	0,44 (0,06; 3,54) 0,4436	0,48 (0,08; 3,08)	-0,07 (-0,28; 0,13) 0,5855	0,78 (0,10; 6,00) 0,8127
COVID-19	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB
COVID-19 Pneumonie	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB
Pulmonale Nokardiose	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (8,2; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0,08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+ SOC PT	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>Untersuchungen</b>								
Gesamte SOC	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,46 (0,03; 8,02) 0,5976	0,48 (0,03; 7,16)	-0,04 (-0,19; 0,11) >0,9999	0,81 (0,05; 14,33) 0,8885
Neutrophilenzahl verringert	0	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	<0,01 (<0,01; >999,99) 0,9509	0,17 (0,01; 3,85)	-0;08 (-0,24; 0,08) 0,3256	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9581	4,50 (0,26; 78,20)	0,12 (-0,04; 0,27) 0,2861	NBB (NBB; NBB) NBB
Knochenschmerzen	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9551	2,50 (0,13; 48,85)	0,05 (-0,08; 0,18) >0,9999	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Gesamte SOC	3 (10)	NBB (4,1; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9452	3,50 (0,19; 63,46)	0,08 (-0,06; 0,23) 0,5394	NBB (NBB; NBB) NBB
*SUE nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet.								



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
SOC PT								
<p>b: OR (95 % KI) und assoziierter p-Wert aus logistischem Regressionsmodell zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex mit Behandlungsarm als einzige erklärende Variable</p> <p>c: p-Wert aus Fisher's Exact Test</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm als einzige Kovariate. Ein Hazard Ratio &lt;1 entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>e: p-Wert basierend auf nicht-stratifizierten Log-Rank-Test</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NBB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio;</p> <p>Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;</p> <p>UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 3.008110, 3.060110, 3.061110, 3.063110, 3.064110)</p>								

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)	Pom/Dex (N=14)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>SOC</b>		
PT		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC	0	2 (14)
COVID-19	0	1 (7)
Pulmonale Nokardiose	0	1 (7)
<b>Augenerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1 (3)	0
Trockenes Auge	1 (3)	0
Tränenflüssigkeit erhöht	1 (3)	0
Photophobie	1 (3)	0
Punktierte Keratitis	1 (3)	0
Verschwommenes Sehen	1 (3)	0
Visuelle Beeinträchtigung	1 (3)	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NBB: Nicht berechenbar; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Anhang 4-G; Tabellen 3.048110, 3.049110)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>AESI</b>								
Jegliche UE	19 (66)	1,4 (0,7; 5,6)	7 (50)	4,7 (0,7; NBB)	1,90 (0,52; 6,96) 0,3323	1,31 (0,73; 2,36)	0,16 (-0,16; 0,47) 0,5066	1,85 (0,77; 4,48) 0,1657
UE CTCAE-Grad ≤2	15 (52)	2,1 (0,8; NBB)	5 (36)	NBB (0,8; NBB)	1,93 (0,52; 7,17) 0,3271	1,45 (0,66; 3,18)	0,16 (-0,15; 0,47) 0,3528	2,11 (0,75; 5,93) 0,1481
UE CTCAE-Grad ≥3	11 (38)	NBB (1,4; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	3,67 (0,69; 19,56) 0,1283	2,66 (0,68; 10,40)	0,24 (-0,02; 0,49) 0,1635	3,41 (0,74; 15,64) 0,0936
SUE	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9551	2,50 (0,13; 48,85)	0,05 (-0,08; 0,18) >0,9999	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Korneale Ereignisse</b>								
Jegliche UE	12 (41)	NBB (1,4; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	4,23 (0,80; 22,48) 0,0902	2,90 (0,75; 11,22)	0,27 (0,01; 0,53) 0,0949	5,19 (1,13; 23,86) 0,0198
UE CTCAE-Grad ≤2	11 (38)	NBB (1,4; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	3,67 (0,69; 19,56) 0,1283	2,66 (0,68; 10,40)	0,24 (-0,02; 0,49) 0,1635	4,72 (1,01; 21,99) 0,0313

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	AESI Kategorie	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
UE CTCAE-Grad ≥3	6 (21)	NBB (4,8; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9490	6,50 (0,39; 107,84)	0,18 (0,01; 0,36) 0,1546	NBB (NBB; NBB) NBB
SUE	0	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB)	0,00 (0,00; 0,00) NBB	NBB (NBB; NBB) NBB
<b>Thrombozytopenie</b>								
Jegliche UE	11 (38)	NBB (1,4; NBB)	6 (43)	NBB (0,7; NBB)	0,81 (0,22; 2,98) 0,7570	0,89 (0,41; 1,90)	-0,05 (-0,36; 0,26) >0,9999	0,99 (0,36; 2,70) 0,9819
UE CTCAE-Grad ≤2	5 (17)	NBB (5,6; NBB)	4 (29)	NBB (0,8; NBB)	0,52 (0,12; 2,35) 0,3964	0,60 (0,19; 1,91)	-0,11 (-0,39; 0,16) 0,4415	0,75 (0,20; 2,87) 0,6760
UE CTCAE-Grad ≥3	8 (28)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (NBB; NBB)	2,29 (0,42; 12,56) 0,3417	1,93 (0,47; 7,93)	0,13 (-0,11; 0,38) 0,4557	2,11 (0,45; 9,94) 0,3316
SUE	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9526	NBB (NBB; NBB)	0,03 (-0,03; 0,10) NBB	NBB (NBB; NBB) NBB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	AESI Kategorie	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>								
Jegliche UE	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9581	4,50 (0,26; 78,20)	0,12 (-0,04; 0,27) 0,2861	NBB (NBB; NBB) NBB
UE CTCAE-Grad ≤2	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9581	4,50 (0,26; 78,20)	0,12 (-0,04; 0,27) 0,2861	NBB (NBB; NBB) NBB
UE CTCAE-Grad ≥3	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9526	NBB (NBB; NBB)	0,03 (-0,03; 0,10) NBB	NBB (NBB; NBB) NBB
SUE	1 (3)	NBB (NBB; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; >999,99) 0,9526	NBB (NBB; NBB)	0,03 (-0,03; 0,10) NBB	NBB (NBB; NBB) NBB

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet.

b: OR (95 % KI) und assoziierter p-Wert aus logistischem Regressionsmodell zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex mit Behandlungsarm als einzige erklärende Variable

c: p-Wert aus Fisher's Exact Test

d: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm als einzige Kovariate. Ein Hazard Ratio <1 entspricht einem geringeren Risiko mit Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.

e: p-Wert basierend auf nicht-stratifizierten Log-Rank-Test

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NBB: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pom/Dex:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=14)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex			
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	OR [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95% KI]	ARD [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR <sup>d</sup> [95% KI] p-Wert <sup>e</sup>
AESI Kategorie								
Pomalidomid/Dexamethason; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Anhang 4-G; Tabellen 3.071110,3.072110, 3.077110, 3.073110, 3.074110, 3.076110, 3.075110, 3.078110, 3.079110, 3.080110, 3.081110, 3.082110, 3.083110, 3.084110, 3.085110, 3.086110, 3.087110, 3.088110, 3.089110, 3.090110, 3.091110, 3.092110, 3.093110, 3.094110, 3.095110, 3.096110, 3.097110, 3.098110, 3.099110, 3.100110, 3.102110)								

## Unerwünschte Ereignisse

### *Gesamtraten*

In Tabelle 4-86 ist die Übersicht zu den Gesamthäufigkeiten der UE dargestellt. Zum primären Datenschnitt (12.09.2022) traten in der Kategorie Jegliche UE im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 28 Patienten (97%) und im Pom/Dex-Arm bei 13 Patienten (93%) Ereignisse auf. Im Vergleich der Studienarme ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (RR: 1,04, 95% KI: 0,89; 1,22). Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist mit 0,6 Monaten (95% KI: 0,2; 0,8) im Belantamab-Mafodotin-Arm vs. 0,6 Monaten (95% KI: 0,1; 1,4) und einem HR: 0,99 (95% KI: 0,51; 1,93, p=0,9971) vergleichbar.

Auch im Vergleich der Studienarme hinsichtlich der UE in der Kategorie UE CTCAE Grad  $\geq 3$  sind die UE-Inzidenzen mit 69% unter Belantamab-Mafodotin bzw. 86% der Patienten unter Pom/Dex und RR: 0,80 (95% KI: 0,58; 1,11) nicht signifikant unterschiedlich. Dies gilt auch für die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses in dieser Kategorie (HR: 0,90, 95% KI: 0,44; 1,85, p=0,7634).

Hinsichtlich der SUE sind im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 13 Patienten (45%) und im Pom/Dex-Arm bei 5 Patienten (36%) UE aufgetreten. Der Vergleich der Behandlungsarme zeigt wiederum keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz (RR: 1,26, 95% KI: 0,56; 2,82) und der Zeit bis zum ersten SUE (HR: 2,18, 95% KI: 0,76; 6,29, p=0,1402).

Lediglich bei einem Patienten (7%) im Pom/Dex-Arm und zwei Patienten (7%) im Belantamab-Mafodotin-Arm trat ein SUE auf, das zu Tod führte. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede mit RR: 0,97 (95% KI: 0,10; 9,77) und der Zeit bis zum ersten Ereignis mit HR=0,91 (95% KI 0,09; 10,38, p=0,9606).

Ebenso traten UE, die zum Abbruch der Therapie führten, in geringer Inzidenz mit 2 Patienten (14%) im Pom/Dex-Arm und einem Patienten (3%) im Belantamab-Mafodotin-Arm auf. Hinsichtlich der Inzidenz und der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (RR: 0,24, 95% KI: 0,02; 2,44; HR: 0,31, 95% KI: 0,03; 3,52, p=0,3169).

Im Pom/Dex-Arm traten bei mehr Patienten UE auf, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten (57%) als im Belantamab-Mafodotin-Arm (41%). Hinsichtlich der Inzidenz und der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (RR: 0,72, 95% KI: 0,39; 1,36; HR: 1,03, 95% KI: 0,41; 2,61, p=0,9655) Dies gilt ebenso für UE, die zur Dosisreduktion führten (43% vs. 17%) mit einem RR: 0,40 (95% KI: 0,15; 1,09) und einem HR: 0,52 (95/ KI: 0,16; 1,73, p=0,2809).

### ***UE nach SOC/PT, die in mindestens 10% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind***

Die Auswertung der UE nach SOC und PT die mit Inzidenz  $\geq 10\%$  der Patienten oder in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten auftraten, ergab, dass UE in der SOC

Augenerkrankungen mit 52% (15 Patienten) im Belantamab-Mafodotin-Arm am häufigsten auftraten, während im Pom/Dex-Arm bei weniger Patienten ein UE in dieser SOC gemeldet wurde (36%, 5 Patienten). Der Vergleich der beiden Behandlungsarme zeigte keine signifikanten Unterschiede für die Inzidenz der UE in dieser SOC (RR: 1,45, 95% KI: 0,66; 3,18). Der Vergleich der beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis zeigt einen signifikanten Unterschied.

Folgend in der Häufigkeit waren UE in der SOC Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems mit 48% (14 Patienten) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 50% (7 Patienten) im Pom/Dex-Arm, Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 11% (38 Patienten) bzw. 64% (9 Patienten), Untersuchungen (38%, 11 Patienten vs. 50%, 7 Patienten), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (38%, 11 Patienten vs. 36%, 5 Patienten), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (31%, 9 Patienten vs. 50%, 7 Patienten) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (14%, 4 Patienten vs. 50%, 7 Patienten). In keiner der Vergleiche der Behandlungsarme der UE auf SOC-Ebene zeigte sich bezüglich Inzidenz und Zeit bis zum Ereignis ein signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Behandlungen.

Die Auswertung getrennt nach PT zeigt, dass in der SOC Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems der PT Thrombozytopenie (34% vs. 43%) bei den Patienten am häufigsten gemeldet wurde, gefolgt von den PT Anämie (28% vs. 29%) und Neutropenie (3% vs. 29%). Hinsichtlich der Inzidenz zeigt sich beim PT Neutropenie ein signifikanter Vorteil zugunsten von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex mit RR: 0,12 (95% KI: 0,01; 0,98), wobei auch die Zeit bis zum UE zwischen den Behandlungen signifikant unterschiedlich ist mit HR: 0,12 (95% KI: 0,01; 1,11,  $p=0,0271$ ). Neutropenie ist gemäß der Produktinformation zu Pomalidomid bei Patienten mit RRMM unter Pom/Dex-Behandlung eine der am häufigsten berichtete hämatologischen Nebenwirkungen (45,3%), neben Anämie (45,7%) und Thrombozytopenie (27%) und damit ein bekanntes unerwünschtes Ereignis (<sup>9</sup>BMS, 2022).

Der Vergleich der Behandlungsarme zu den PT Thrombozytopenie und Anämie ergeben keine Unterschiede in der Inzidenz oder der Zeit bis zum ersten Ereignis. Weitere häufige UE getrennt nach PT sind COVID-19 mit 29% im Pom/Dex-Arm vs. 10% im Belantamab-Mafodotin-Arm, Katarakt (14% vs. 21%) und verringerte Neutrophilenzahl (0% vs. 21%). Der Vergleich der Behandlungsarme zu diesen PT zeigt jeweils keine signifikanten Unterschiede, was ebenso jeweils hinsichtlich der Analyse zu der Zeit bis zum ersten Ereignis der Fall ist.

Die Auswertung nach PT zeigt hinsichtlich der okularen UE die häufigsten gemeldeten UE unter dem PT Katarakt mit 14% im Belantamab-Mafodotin-Arm und 21% im Pom/Dex-Arm, gefolgt von den PT Verschwommenes Sehen mit 14% vs. 7% sowie den PT Trockenes Auge, Fremdkörpergefühl in den Augen, Photophobie und Visuelle Beeinträchtigung mit jeweils 10% vs. 0%. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit oder der Zeit bis zum Auftreten des UE im Vergleich der Behandlungsarme. Die okularen UE entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Belantamab-Mafodotin (<sup>1</sup>GSK, 2022).



***UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind***

Die unerwünschten Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$ , die bei mehr als 5% der Patienten oder in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, sind sowohl im Belantamab-Mafodotin-Arm als auch im Pom/Dex-Arm hauptsächlich hämatologischer Natur: Thrombozytopenie 24% vs. 14%, Anämie 5% vs. 0%, Neutropenie 3% vs. 29% (siehe Tabelle 4-88). Wiederum ergibt sich ein Vorteil zugunsten von Belantamab-Mafodotin für den PT Neutropenie mit einem RR: 0,12 (95% KI: 0,01; 0,98). Die Zeit bis zum ersten UE ist mit der HR: 0,13 (95% KI 0,01; 1,19,  $p=0,0350$ ) zugunsten des Belantamab-Mafodotin-Arms signifikant unterschiedlich. Neutropenie ist gemäß der Produktinformation zu Pomalidomid bei Patienten mit RRMM unter Pom/Dex-Behandlung, die am häufigsten berichtete Grad-3/4-Nebenwirkung (41%), gefolgt von Anämie (27%) und Thrombozytopenie (20,7%) (<sup>9</sup>BMS, 2022).

***SUE nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind***

SUE traten bis zum primären Datenschnitt mit geringer Inzidenz in beiden Behandlungsarmen auf. Es war keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Inzidenz der SUE in einer SOC- oder PT-Kategorie zu erkennen (siehe Tabelle 4-89). Im Belantamab-Mafodotin-Arm wurden SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen am häufigsten gemeldet (3 Patienten, 10%), sowie unter dem PT Pneumonie und Knochenschmerzen (jeweils 2 Patienten, 7%). Im Pom/Dex-Arm wurde ebenfalls in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen die meisten SUE gemeldet (36%, 5 Patienten) mit den PT Pneumonie (2 Patienten, 14%) und folgend bei jeweils einem Patienten (7%) die PT COVID-19, COVID-19 Pneumonie und Pulmonale Nokardiose.

***UE, die zum Therapieabbruch führten***

Eine deskriptive Übersicht für die gemeldeten UE, die zum Therapieabbruch führten, ist in Tabelle 4-90 dargestellt. UE, die zum Therapieabbruch führten, waren im Pom/Dex-Arm in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen gemeldet, wobei jeweils einmal der PT COVID-19 und Pulmonale Nokardiose gemeldet wurde. Ein Patient (3%) hat die Therapie im Belantamab-Mafodotin-Arm aufgrund von Augenproblemen abgebrochen, wie in der SOC Augenerkrankungen mit den PT Trockenes Auge, Tränenflüssigkeit erhöht, Photophobie, Punktierte Keratitis, Verschwommenes Sehen und Visuelle Beeinträchtigung gemeldet wurde.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Als AESI wurden Korneale Ereignisse, Thrombozytopenie und Infusionsbedingte Reaktionen gemäß RAP prädefiniert. Die Auswertungen zu den AESI sind in der Übersicht in Tabelle 4-91 dargestellt.

Korneale Ereignisse im Sinne eines AESI (Jegliche UE) traten im Belantamab-Mafodotin-Arm häufiger auf (41%) als im Pom/Dex-Arm (14%), wobei kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Behandlungsarme erkennbar ist mit RR: 2,90 (95% KI: 0,75; 11,22). Hinsichtlich

der Zeit bis zum ersten UE ist mit HR: 5,19 (95% KI: 1,13; 23,86,  $p=0,0198$ ) ein Unterschied zuungunsten von Belantamab-Mafodotin zu konstatieren. Lediglich bei 6 Patienten (21%) traten korneale UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  unter Behandlung mit Belantamab-Mafodotin auf; ein hoher Anteil von 38% waren UE von Grad 1 oder 2. Im Vergleich der Behandlungsarme ist der Unterschied hinsichtlich der Inzidenz der kornealen UE von CTCAE-Grad  $\geq 3$  nicht signifikant (RR: 6,50, 95% KI: 0,39; 107,84). Keines der unter Belantamab-Mafodotin berichteten kornealen Ereignisse war schwerwiegend oder führte zur Hospitalisierung. Es handelt sich um bekannte, unter der Therapie auftretende, UE, die von transienter Natur sind und sich in den meisten Fällen auflösen. Ein enges Monitoring durch den behandelnden Augenarzt und, wenn klinisch indiziert, Maßnahmen wie Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung, sind während der Behandlung gemäß FI durchzuführen (<sup>1</sup>GSK, 2022).

AESI der Kategorie Thrombozytopenie (Jegliche UE) traten mit 38% (11 Patienten) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 43% (6 Patienten) im Pom/Dex-Arm jeweils häufig auf; der Vergleich zwischen den Studienarmen ergab keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz oder der Zeit bis zum ersten Ereignis. Bei 8 Patienten (28%) bzw. 2 Patienten (14%) handelte es sich um UE von CTCAE-Grad  $\geq 3$ , wobei wiederum kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Behandlungsarme festzustellen war. Zudem waren im Belantamab-Mafodotin-Arm mehr Patienten eingeschlossen, die die Komorbidität Thrombozytopenie zu Baseline aufwiesen (28% vs. 0%), was zur Interpretation der Ergebnisse ebenfalls zu berücksichtigen ist.

Infusionsbedingte Reaktionen (AESI, Jegliche UE) traten in beiden Behandlungsarmen in geringer Häufigkeit mit 14% im Belantamab-Mafodotin-Arm und 0% im Pom/Dex-Arm auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Inzidenz oder der Zeit bis zum ersten Ereignis sind nicht festzustellen.

### **Zusammenfassung**

Die Ergebnisse zu den UE bestätigen das aus der Phase-II-Studie DREAMM-2 bekannte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.4.10) und in der FI ausgewiesene Sicherheitsprofil von Belantamab-Mafodotin (<sup>1</sup>GSK, 2022). Die Ergebnisse aus der Studie DREAMM-3 zeigen, dass unter der Therapie mit Belantamab-Mafodotin oder Pom/Dex keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale auftreten, insbesondere auch hinsichtlich okularer Ereignisse. Die am häufigsten auftretenden UE waren in der Studie DREAMM-3 unter Behandlung mit Belantamab-Mafodotin hauptsächlich hämatologischer Natur mit Thrombozytopenie (34%) und Anämie (28%) sowie den Augenerkrankungen zuzuordnen; mit Katarakt sowie verschwommenen Sehen (jeweils 14%). Unter Therapie mit Pom/Dex traten häufig die UE Thrombozytopenie (43%), Anämie (29%), Neutropenie (29%), COVID-19 (29%), Katarakt (21%), verringerte Neutrophilenzahl und peripheres Ödem (jeweils 21%) auf. Die Analyse der Inzidenzen ergaben im Vergleich zu Pom/Dex einen signifikanten Unterschied zugunsten von Belantamab-Mafodotin bei dem UE Neutropenie. Dieser signifikante Unterschied war auch bei Neutropenie mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zugunsten von Belantamab-Mafodotin festzustellen. Neutropenie ist gemäß der FI zu Pomalidomid bei Patienten mit RRMM unter Pom/Dex-Behandlung eine der am häufigsten berichtete hämatologischen Nebenwirkungen (45,3%), neben Anämie (45,7%) und Thrombozytopenie (27%) und damit ein bekanntes UE (<sup>9</sup>BMS,

2022). Neuropathien wurden während der Studie nicht in erhöhter Rate gemeldet. Die in Verbindung mit der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin auftretenden kornealen UE sind in der Regel von CTCAE-Grad 1 oder 2, und treten vorübergehend auf. Diese UE sind zumeist reversibel und lassen sich, durch ein entsprechendes engmaschiges Monitoring durch einen Ophthalmologen und die behandelnden Hämatologen/Onkologen überwachen.

Damit bestätigt sich in der Gesamtschau das bekannte Nebenwirkungsprofil von Belantamab-Mafodotin. Entsprechende Empfehlungen zum ophthalmologischen Monitoring und – falls indiziert – Dosisanpassung, Therapiepausen oder Abbruch der Therapie sind in der FI aufgeführt und über entsprechendes von GSK zur Verfügung gestelltes Schulungsmaterial den Ärzten und Patienten zugänglich (<sup>1</sup>GSK, 2022;<sup>62</sup>GSK, 2020;<sup>63</sup>GSK, 2020).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.13.2 Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-92: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – RCT

Studie	Operationalisierung					
207495 (DREAMM-3)	Der PRO-CTCAE Fragebogen ist ein Instrument zur Messung und Evaluation von symptomatischer Toxizität bei Patienten mit Krebserkrankungen in Klinischen Studien. Es ist eine Ergänzung zum CTCAE Klassifizierungssystem, welches zur standardisierten Einordnung von Nebenwirkungen bei Krebstherapeutika genutzt wird. Der PRO-CTCAE enthält eine Sammlung aus 124 Items, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren. Für jedes Item wird die Häufigkeit, die Schwere und die Beeinträchtigung mit 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt.					
	Antwortskala	Kategorien				
		0	1	2	3	4
	Häufigkeit	Niemals	selten	gelegentlich	häufig	fast durchgehend
	Schwere	keine	mild	moderat	schwer	sehr schwer
Beeinträchtigung	überhaupt nicht	etwas	geringfügig	ziemlich stark	sehr stark	
<b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie						

Studie	Operationalisierung
	<p>während der Behandlung alle 3 Wochen ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt PRO-CTCAE folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einem Score &gt;0 und einem maximalen Score von 3 oder 4 für jedes Itemattribut (Schweregrad, Häufigkeit, Beeinträchtigung). Die Anteile basieren auf der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten, Patienten mit fehlenden Antworten werden von der Analyse ausgeschlossen. Analysiert wurden, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2.4.3 beschrieben, 18 Symptome und deren Ausprägungen.</li> </ul> <p>Die Analyse zum PRO-CTCAE basieren auf der <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+.</p>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PRO: Patient-reported outcome	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunkts Post-Baseline PRO-CTCAE gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Post-Baseline PRO-CTCAE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE, Maximum Post-Baseline Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>Pom/Dex (N=14)</b>
<b>PRO-CTCAE Punkte</b>		
<b>Verschwommenes Sehen</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	18 (72)	10 (77)
3+4, n (%)	8 (32)	4 (31)
Beeinträchtigung, n	18	10
>0, n (%)	16 (89)	10 (100)
3+4, n (%)	6 (33)	3 (30)
<b>Obstipation</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	15 (60)	10 (77)
3+4, n (%)	8 (32)	6 (46)
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Husten</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	10 (40)	5 (38)
3+4, n (%)	0	2 (15)

<b>Studie 207495 (DREAMM-3)</b> <b>Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>(N=29)</b>	<b>Pom/Dex</b> <b>(N=14)</b>
<b>PRO-CTCAE Punkte</b>		
Beeinträchtigung, n	10	5
>0, n (%)	4 (40)	4 (80)
3+4, n (%)	0	2 (40)
<b>Appetitlosigkeit</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	19 (76)	8 (62)
3+4, n (%)	5 (20)	2 (15)
Beeinträchtigung, n	19	8
>0, n (%)	12 (63)	6 (75)
3+4, n (%)	4 (21)	1 (13)
<b>Fatigue</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	25 (100)	13 (100)
3+4, n (%)	12 (48)	7 (54)
Beeinträchtigung, n	25	13
>0, n (%)	22 (88)	12 (92)
3+4, n (%)	12 (48)	6 (46)
<b>Schmerzen</b>		
Häufigkeit, n	25	13
>0, n (%)	11 (44)	8 (62)
3+4, n (%)	1 (4)	1 (8)
Schweregrad, n	11	8
>0, n (%)	10 (91)	8 (100)
3+4, n (%)	0	0
Beeinträchtigung, n	10	8
>0, n (%)	9 (90)	4 (50)
3+4, n (%)	2 (20)	0

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>Pom/Dex (N=14)</b>
<b>PRO-CTCAE Punkte</b>		
<b>Juckreiz</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	10 (40)	6 (46)
3+4, n (%)	0	1 (8)
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Lose/Wässriger Stuhl</b>		
Häufigkeit, n	25	13
>0, n (%)	11 (44)	7 (54)
3+4, n (%)	2 (8)	2 (15)
Schweregrad, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Mund/Rachenraum Wunden</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	4 (16)	6 (46)
3+4, n (%)	1 (4)	2 (15)
Beeinträchtigung, n	4	6
>0, n (%)	3 (75)	3 (50)
3+4, n (%)	1 (25)	1 (17)

<b>Studie 207495 (DREAMM-3)</b> <b>Teilpopulation 5L+</b> <b>PRO-CTCAE Punkte</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>(N=29)</b>	<b>Pom/Dex</b> <b>(N=14)</b>
<b>Übelkeit</b>		
Häufigkeit, n	25	13
>0, n (%)	9 (36)	4 (31)
3+4, n (%)	2 (8)	1 (8)
Schweregrad, n	9	4
>0, n (%)	9 (100)	4 (100)
3+4, n (%)	3 (33)	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Nasenbluten</b>		
Häufigkeit, n	25	13
>0, n (%)	10 (40)	1 (8)
3+4, n (%)	4 (16)	0
Schweregrad, n	10	1
>0, n (%)	9 (90)	1 (100)
3+4, n (%)	3 (30)	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Taubheit/Kribbeln in den Händen/Füßen</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	16 (64)	13 (100)
3+4, n (%)	5 (20)	4 (31)
Beeinträchtigung, n	16	13
>0, n (%)	14 (88)	12 (92)
3+4, n (%)	3 (19)	4 (31)



<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>Pom/Dex (N=14)</b>
<b>PRO-CTCAE Punkte</b>		
<b>Schmerzen/Brennen beim Wasserlassen</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	6 (24)	2 (15)
3+4, n (%)	0	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Probleme beim Essen/Trinken</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	10 (40)	6 (46)
3+4, n (%)	3 (12)	1 (8)
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Schüttelfrost</b>		
Häufigkeit, n	25	13
>0, n (%)	13 (52)	7 (54)
3+4, n (%)	0	3 (23)
Schweregrad, n	13	7
>0, n (%)	13 (100)	7 (100)
3+4, n (%)	0	2 (29)
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin (N=29)</b>	<b>Pom/Dex (N=14)</b>
<b>PRO-CTCAE Punkte</b>		
<b>Kurzatmigkeit</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	15 (60)	11 (85)
3+4, n (%)	5 (20)	3 (23)
Beeinträchtigung, n	15	11
>0, n (%)	14 (93)	10 (91)
3+4, n (%)	5 (33)	5 (45)
<b>Erbrechen</b>		
Häufigkeit, n	25	13
>0, n (%)	5 (20)	1 (8)
3+4, n (%)	0	0
Schweregrad, n	5	1
>0, n (%)	4 (80)	1 (100)
3+4, n (%)	0	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
<b>Tränende Augen</b>		
Häufigkeit, n	NE	NE
>0, n (%)		
3+4, n (%)		
Schweregrad, n	25	13
>0, n (%)	14 (56)	6 (46)
3+4, n (%)	2 (8)	2 (15)
Beeinträchtigung, n	14	6
>0, n (%)	12 (86)	6 (100)
3+4, n (%)	2 (14)	2 (33)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NE: nicht erhoben, da nicht Teil des Erhebungsinstrumentes Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.045110)		

Bei der Auswertung des Endpunktes Maximaler Post-Baseline PRO-CTCAE-Wert gab ein ähnlicher Anteil der Patienten im Pom/Dex-Arm wie im Belantamab-Mafodotin-Arm für den Schweregrad und die Beeinträchtigung durch Fatigue Werte von Grad 3+4 (48% vs. 54% und 48% vs. 46%) an (siehe Tabelle 4-94). Ein höherer Anteil der Patienten in der Belantamab-Mafodotin-Gruppe gab Bewertungen von 3+4 für den Schweregrad der Übelkeit an (33% vs. 0%). Ein höherer Anteil in der Pom/Dex-Gruppe gab den Schweregrad und die Beeinträchtigung Grad 3+4 für Taubheit/Kribbeln in den Händen/Füßen (20% vs. 31% und 19% vs. 31%), Beeinträchtigung Grad 3+4 durch Kurzatmigkeit (33% vs. 45%) und Häufigkeit sowie Schweregrad 3+4 für Schüttelfrost (0% vs. 23% und 0% vs. 29%) an (siehe Tabelle 4-94).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.13.3 Sicherheit – OSDI – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-95: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – OSDI – RCT

Studie	Operationalisierung
207495 (DREAMM-3)	<p>Der OSDI-Fragebogen bewertet die Häufigkeit von trockenen Augen aber auch deren Auswirkung auf die Sehkraft. Er umfasst 12 Items und besteht aus drei Subskalen (Okuläre Symptome: 3 Items, Visuelle Funktion: 6 Items und umweltbedingte Auslöser: 6 Items. Ein hoher Score entspricht starken Beeinträchtigungen, eine Verringerung des Scores ab Baseline entspricht dementsprechend einer Verbesserung.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Im Belantamab-Mafodotin-Studienarm wurde bei Teilnehmern mit behandlungsbedingten okulären AEs bei der okulären EoT-Bewertung der OSDI alle 12 Wochen bis zur Beendigung der Behandlung oder bis zum Ausgangswert oder bis zu 12 Monate lang erhoben, je nachdem, was früher eintritt. Weiterhin erfolgte die Erhebung während der Visiten des PFS- und OS-Follow-up alle 3 Wochen bzw. alle 3 Monate.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 wurden für den Endpunkt OSDI folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt bezogen auf die verbliebenen Patienten in der Studie (Rücklaufquote) für den Gesamtscore</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite<sup>a</sup> (bzw. für die Subskala okuläre Symptome um den prä-spezifizierten Wert von <math>\geq 16,67</math> Punkten) von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up werden ebenfalls berücksichtigt.</li> <li>• Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite<sup>a</sup> (bzw. für die Subskala okuläre Symptome um den prä-spezifizierten Wert von <math>\geq 16,67</math> Punkten) von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen inklusive OS- und PFS-Follow-up.</li> </ul> <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung/Verbesserung ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Post-Baseline Auftreten mit dem definierten Responsekriterium von Baseline in jede Richtung.</p> <p>Die Zeit bis zur permanenten Verschlechterung ist definiert als 1. Responsekriterium muss erfüllt sein und 2. Ohne erneutes Unterschreiten des Response-Kriteriums zu den nachfolgenden Messzeitpunkten und 3. Es müssen mindestens 3 aufeinanderfolgende Bewertungen mit einer Verschlechterung vorliegen (d. h. mindestens 2 aufeinanderfolgende Bewertungen, die die Verschlechterung/Verbesserung bestätigen).</p> <p>Die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung werden einmal mit „Tod“ als Ereignis durchgeführt (d.h., Tod = Responder; in Anhang 4-G zur erkennen an der „1“ am Ende des Titels) und einmal ohne (d.h. Zensierung erfolgt zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor dem Tod; in Anhang 4-G zur erkennen an der „2“ am Ende des Titels). Die Analysen mit „Tod“ als Ereignis werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Der Behandlungsunterschied in der Zeit bis zur ersten Verbesserung und Verschlechterung bzw. permanenten Verschlechterung wird mit dem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Schätzung der Hazard Ratio [95% KI] auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung als die einzige erklärende Variable mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>Als Analysepopulation diente die <i>Safety</i> (5L+)-Population</p> <p>Die folgenden Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+</li> <li>• Veränderung von Baseline zu allen Analysezeitpunkten für den Gesamtscore und der einzelnen Subskalen mittels MMRM (wie unter Abschnitt 4.3.1.3.6 beschrieben) zum Vergleich der Unterschiede zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten und unter Kontrolle des Ausgangswertes. Zur Veranschaulichung der Behandlungseffekte werden adjustierte</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Mittelwertdifferenzen, 95% KI und Hedges' g-Statistiken präsentiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur permanenten Verschlechterung jeweils um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite<sup>a</sup> (bzw. für die Subskala okuläre Symptome um den prä-spezifizierten Wert von <math>\geq 16,67</math> Punkten) von Baseline mittels nicht-parametrischer Kaplan-Meier-Methode nach Behandlungsarm, inklusive Kaplan-Meier-Kurven unter Berücksichtigung aller Bewertungen bis EoT in den Analysen.</li> <li>• Für die Analysen der Zeit bis zur ersten/permanenten Verschlechterung jeweils um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite<sup>a</sup> (bzw. für die Subskala okuläre Symptome um den prä-spezifizierten Wert von <math>\geq 16,67</math> Punkten) von Baseline, Analysen mit „Tod“ als Ereignis</li> <li>• Deskriptive Statistiken für die Analysen der Zeit bis zur permanenten Verschlechterung, die                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ für die Patienten mit permanenter Verschlechterung aufzeigen, durch wie viele nachfolgende Bewertungen die Verschlechterung bestätigt wurde.</li> <li>○ zeigen, wie viele Patienten keine permanente Verschlechterung aufweisen, jedoch in der vorletzten oder letzten verfügbaren Bewertung eine Verschlechterung zeigen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Als Analysepopulation diente die <i>Safety</i> Teilpopulation 5L+</p>
<p>a: entspricht 15 Punkte im Gesamtscore und den Subskalen Sehbedingte Funktion und umweltbedingte Faktoren. Für die Subskala okuläre Symptome wurde der prä-spezifizierte Wert von 16,67 Punkten verwendet.</p> <p>CRF: Case Report Form; EoT: End of Treatment; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OSDI: Ocular Surface Disease Index</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit – OSDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
207495 (DREAMM-3)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunkts OSDI gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt OSDI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-97: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments OSDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b>	<b>Pom/Dex</b>
<b>N</b>	29	14
<b>Baseline</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	29	14
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	25 (86)	13 (93)
<b>Woche 4</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	28	13
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	23 (82)	13 (100)
<b>Woche 7</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	21	13
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	15 (71)	12 (92)
<b>Woche 10</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	15	13
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	12 (80)	13 (100)
<b>Woche 13</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	11	13
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	9 (82)	13 (100)
<b>Woche 16</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	10	13
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	8 (80)	12 (92)
<b>Woche 19</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	9	12
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	7 (78)	12 (100)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin	Pom/Dex
<b>Ende der Behandlung</b>		
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	24	13
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	11 (46)	10 (77)
a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird. n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OSDI: Ocular Surface Disease Index; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.117110)		

Die Rücklaufquoten zum OSDI zeigen, dass bis zu Woche 16 mehr als 70% der Patienten, die noch in der Studie verblieben waren, den Fragebogen beantworteten (siehe Tabelle 4-97). Ab Woche 19 liegen die Rücklaufquoten weiterhin über 70%, allerdings sind im Belantamab-Mafodotin-Arm weniger als 10 Patienten in der Studie verblieben. Die Rücklaufquoten bezogen auf die in der Studie verbliebenen Patienten zu den Wochen 22-100 sowie die Rücklaufquote basierend auf der *Safety* Teilpopulation 5L+ sind im Anhang 4-G beigefügt. Zur Visite zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote im Belantamab-Mafodotin-Arm 46% und im Pom/Dex-Arm 77%.

Die Analysen zu den Änderungen zu Baseline sind im Anhang 4-G beigefügt. Im Folgenden werden die *Time-to-event*-Analysen mit Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung und permanenten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite (bzw. für die Subskala okuläre Symptome um den prä-spezifizierten Wert von  $\geq 16,67$  Punkten) dargestellt. Es werden Kaplan-Meier-Kurven zum OSDI-Gesamtscore dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den OSDI-Subskalen sind im Anhang 4-G beigefügt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI (Zeit bis zur ersten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>OSDI</b>					
<b>Gesamtscore</b>					
Erste Verbesserung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	0,59 (0,05; 7,38) 0,6789
<b>Subskalen</b>					
<i>Okuläre Symptome</i>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Inverses HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
OSDI					
Erste Verbesserung um $\geq 16,67$ Punkte (prä-spezifiziert) <sup>e</sup>	2 (7)	NBB (NBB; NBB)	1 (7)	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (NBB; NBB) 0,4795
<i>Visuelle Funktion</i>					
Erste Verbesserung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	4 (14)	NBB (NBB; NBB)	2 (14)	NBB (1,5; NBB)	0,86 (0,13; 5,51) 0,8892
<i>Umweltbedingte Auslöser</i>					
Erste Verbesserung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	5 (17)	NBB (1,6; NBB)	1 (7)	NBB (0,7; NBB)	0,88 (0,08; 10,26) 0,9183
<p><b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.</p> <p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i>-Methode berechnet.</p> <p>b: Inverses Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben. Eine inverse Hazard Ratio &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex.</p> <p>c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.</p> <p>d: <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4; entspricht 15 Punkte im Gesamtscore und den Subskalen Sehbedingte Funktion und umweltbedingte Faktoren.</p> <p>e: Wenn sich ein Patient nicht verbessert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.</p> <p>CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; OSDI: Ocular Surface Disease Index; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason Quelle: (Anhang 4-G, Tabelle 4.096110)</p>					



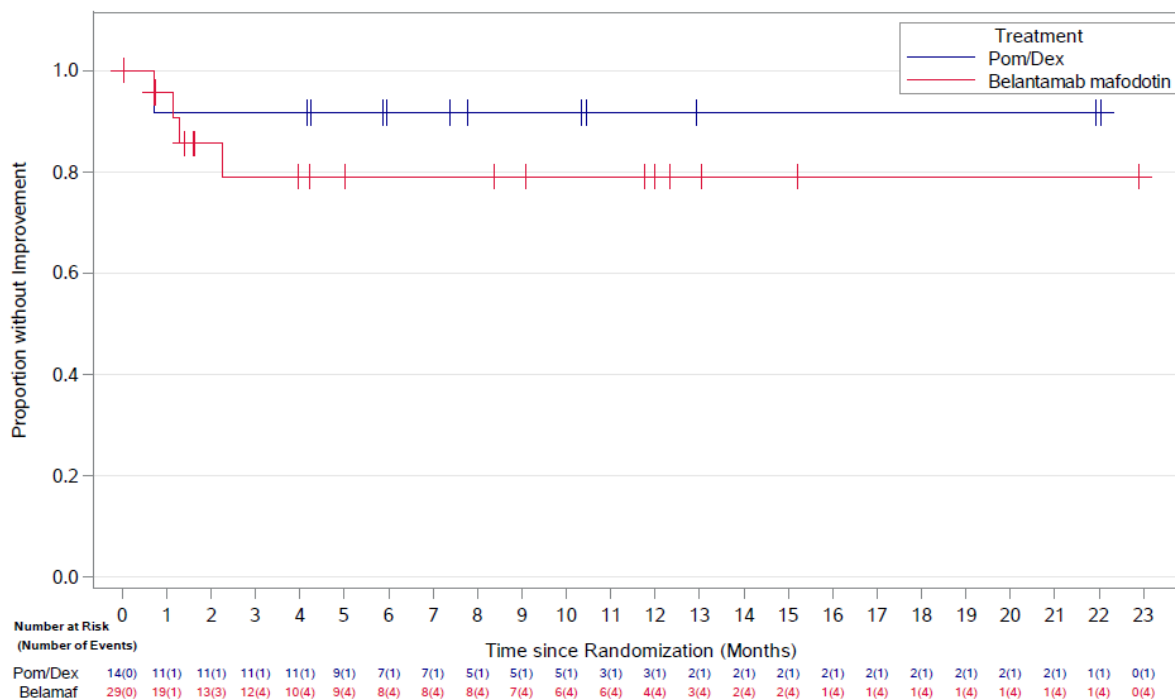


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OSDI, Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.096110)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI (Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	
<b>OSDI</b>					
<b>Gesamtscore</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	11 (38)	3,0 (1,4; NBB)	8 (57)	4,2 (0,8; NBB)	1,07 (0,31; 3,67) 0,9169
Permanente Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	2 (7)	NBB (10,6; NBB)	1 (7)	NBB (6,4; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,5637
<b>Subskalen</b>					
<i>Okuläre Symptome</i>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 207495 (DREAMM-3) Teilpopulation 5L+	Belantamab-Mafodotin (N=29)		Pom/Dex (N=15)		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95% KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR <sup>b</sup> [95% KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>OSDI</b>					
Erste Verschlechterung um $\geq 16,67$ Punkte (prä-spezifiziert) <sup>e</sup>	9 (31)	4,2 (1,7; NBB)	6 (43)	5,9 (1,6; NBB)	1,69 (0,43; 6,74) 0,4499
Permanente Verschlechterung um $\geq 16,67$ Punkte (prä-spezifiziert) <sup>e</sup>	1 (3)	NBB (11,8; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	NBB (NBB; NBB) NBB
<i>Visuelle Funktion</i>					
Erste Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	11 (38)	3,0 (1,4; NBB)	8 (57)	3,5 (0,8; NBB)	0,90 (0,26; 3,11) 0,8661
Permanente Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	2 (7)	NBB (6,4; NBB)	0	NBB (NBB; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,4795
<i>Umweltbedingte Auslöser</i>					
Erste Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	9 (31)	6,2 (1,4; NBB)	4 (29)	NBB (0,8; NBB)	4,63 (0,57; 37,63) 0,1162
Permanente Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>d,e</sup>	2 (7)	NBB (11,1; NBB)	1 (7)	NBB (2,4; NBB)	>999,99 (<0,01; NBB) 0,5403
<b>Hinweis:</b> Die Analysen berücksichtigen alle Bewertungen von Baseline inklusive Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up.					
a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das KI wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet.					
b: Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.					
c: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...), alle wie im CRF angegeben.					
d: $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4; entspricht 15 Punkte im Gesamtscore und den Subskalen Sehbedingte Funktion und umweltbedingte Faktoren.					
e: Wenn sich ein Patient nicht verschlechtert hat, wird er bei der letzten Bewertung zensiert oder bei der Randomisierung zensiert, wenn keine Bewertung vorliegt.					
CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OSDI: Ocular Surface Disease Index; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason					
Quelle: (Anhang 4-G, Tabellen 4.094110, 4.100110)					

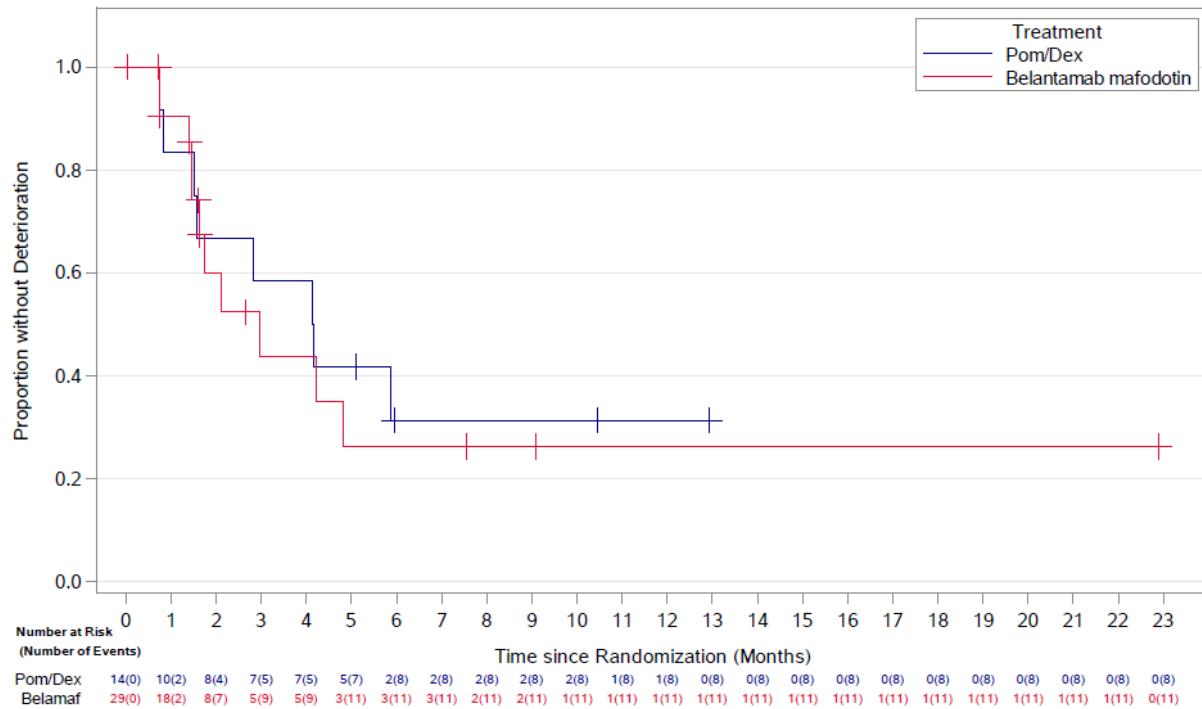


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OSDI, Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.094110)

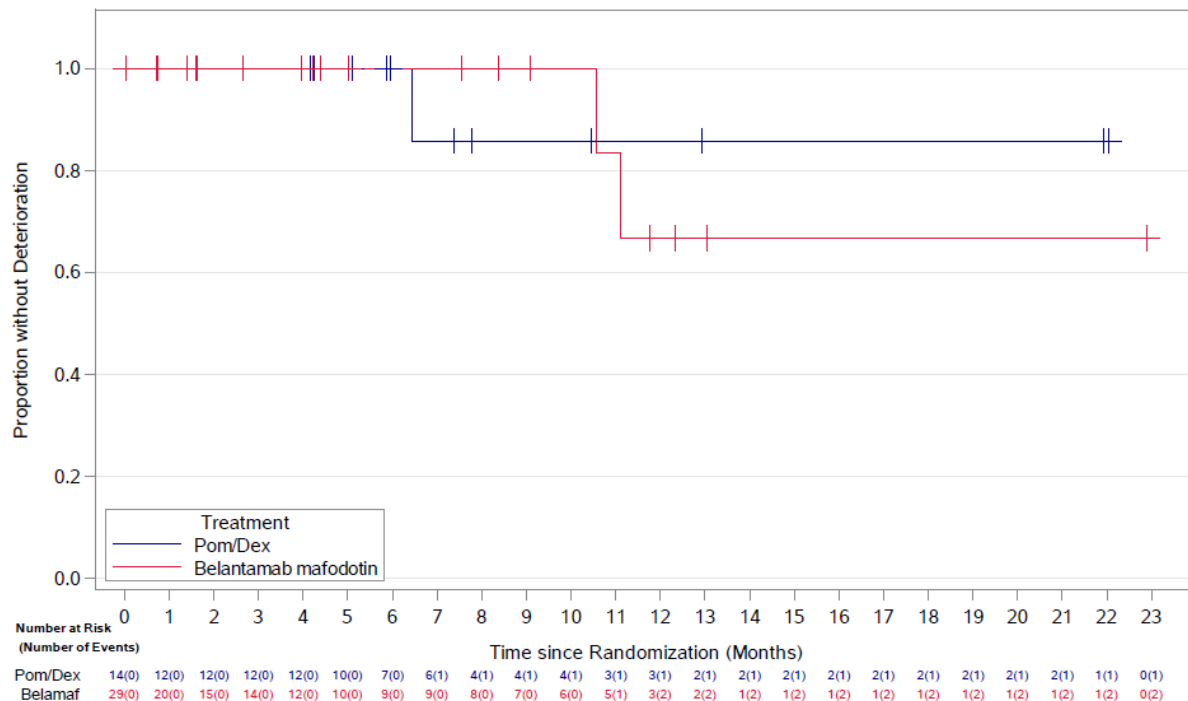


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OSDI, Gesamtscore – Zeit bis zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  (Primäre Analyse, DREAMM-3 Teilpopulation 5L+)

Quelle: (Anhang 4-G, Figure 4.100110)

### Zeit bis zur Verbesserung

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung in OSDI-Gesamtscore und den Subskalen Visuelle Symptome und Umweltbedingte Auslöser um jeweils  $\geq 15\%$  bzw. in der Subskala Okuläre Symptome um  $\geq 16,67$  Punkte (prä-spezifiziert und  $>15\%$  der Skalenspannweite) sind in Tabelle 4-98 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt OSDI-Gesamtscore, Erste Verbesserung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 4 Patienten (14%) und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht (siehe Abbildung 4-41). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,59, 95% KI: 0,05; 7,38,  $p=0,6789$ ).

In der Subskala Okuläre Symptome zeigen die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 16,67$  Punkte (prä-spezifiziert) im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied.

In der Subskala Visuelle Funktion zeigen die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 4 Patienten (14%) und im Pom/Dex-Arm bei 2 Patienten (14%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die

Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,86, 95% KI: 0,13; 5,51,  $p=0,8892$ ).

In der Subskala Umweltbedingte Auslöser zeigen die Analysen zur ersten Verbesserung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 5 Patienten (17%) und im Pom/Dex-Arm bei einem Patienten (7%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,88, 95% KI: 0,08; 10,26,  $p=0,9183$ ).

### **Zeit bis zur ersten bzw. permanenten Verschlechterung**

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung in OSDI-Gesamtscore und den Subskalen Visuelle Symptome und Umweltbedingte Auslöser um jeweils  $\geq 15\%$  bzw. in der Subskala Okuläre Symptome um  $\geq 16,67$  Punkte (prä-spezifiziert und  $>15\%$  der Skalenspannweite) sind in Tabelle 4-99 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt zeigten sich bei dem Endpunkt OSDI-Gesamtscore, Erste Verschlechterung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 11 Patienten (38%) und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (57%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 3,0 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex-Arm 4,2 Monate (95% KI: 0,8; NBB) (siehe Abbildung 4-42). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 1,07, 95% KI: 0,31; 3,67,  $p=0,9169$ ). Die Analysen zum OSDI-Gesamtscore, Permanente Verschlechterung um  $\geq 15\%$ , ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm einen Patienten (7%) mit Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht (siehe Abbildung 4-43). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied.

In der Subskala Okuläre Symptome zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 16,67$  Punkte (prä-spezifiziert) im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 9 Patienten (31%) und im Pom/Dex-Arm bei 6 Patienten (43%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 4,2 Monate (95% KI: 1,7; NBB) und im Pom/Dex-Arm 5,9 Monate (95% KI: 1,6; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 1,69, 95% KI: 0,43; 6,47,  $p=0,4499$ ). Die Analysen zum OSDI, Subskala Okuläre Symptome, Permanente Verschlechterung um  $\geq 16,67$  Punkte (prä-spezifiziert), zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm einen Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm keinen Patienten mit Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht.

In der Subskala Visuelle Funktion zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 11 Patienten (38%) und im Pom/Dex-Arm bei 8 Patienten (57%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 3,0 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex-Arm 3,5 Monate (95% KI: 0,8; NBB). Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,90, 95% KI: 0,26; 3,11,  $p=0,8661$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  in dieser Subskala zeigen im Belantamab-Mafodotin-Arm 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm keinen Patienten mit Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht.

In der Subskala Umweltbedingte Auslöser zeigen die Analysen zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 9 Patienten (31%) und im Pom/Dex-Arm bei 4 Patienten (29%) ein Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt im Belantamab-Mafodotin-Arm 6,2 Monate (95% KI: 1,4; NBB) und im Pom/Dex-Arm wurde der Median nicht erreicht. Die Betrachtung des Hazard Ratios ergibt keinen signifikanten Unterschied (HR: 4,63, 95% KI: 0,57; 37,63,  $p=0,1162$ ). Die Analysen zur permanenten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  in dieser Subskala ergeben im Belantamab-Mafodotin-Arm 2 Patienten (7%) und im Pom/Dex-Arm einen Patienten (7%) mit Ereignis. Der Median wurde jeweils nicht erreicht.

Zusammenfassend zeigen die Analysen zum Endpunkt OSDI keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur ersten oder permanenten Verschlechterung und der ersten Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im OSDI-Gesamtscore sowie den Subskalen Visuelle Symptome und Umweltbedingte Auslöser bzw. um  $\geq 16,67$  Punkte (prä-spezifiziert und  $>15\%$  der Skalenspannweite) in der Subskala Okuläre Symptome.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.3.14 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-100 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-101 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).



Studie	Datenquelle
DREAMM-3	Studienbericht ( <sup>57</sup> GSK, 2023)
	Studienregistereinträge ( <sup>53</sup> ClinicalTrials.gov, 2020; <sup>54</sup> EU-CTR, 2020; <sup>55</sup> ICTRP, 2019; <sup>56</sup> ICTRP, 2020)
	Publikation / Sonstige Quellen ( <sup>58</sup> CENTRAL, 2019; <sup>59</sup> CENTRAL, 2020)

**Studienbericht:**

GSK, GlaxoSmithKline. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM-3) - Clinical Study Report. 2023 17.02.2023. (<sup>57</sup>GSK, 2023)

**Studienregistereinträge:**

- clinicaltrials.gov: NCT04162210 (<sup>53</sup>ClinicalTrials.gov, 2020)
- EU-CTR: EU-CTR 2018-004252-38 (<sup>54</sup>EU-CTR, 2020)
- ICTRP: (<sup>55</sup>ICTRP, 2019;<sup>56</sup>ICTRP, 2020)

**Publikationen:**

1. CENTRAL, ClinicalTrials.gov. Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210> [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02003998/full>.

2. CENTRAL, EU-CTR, E. U. Clinical Trials Register. A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-NL> [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02169120/full>.

**4.3.2 Weitere Unterlagen****4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.14.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.14.*

Nicht zutreffend.



#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

**4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Tabelle 4-111: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
205678 (DREAMM-2)	ja	ja	abgeschlossen	06/2018 – 03/2022  45 Monate  Finale Analyse 03/2022	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht  Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht  Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-111 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-111 ist der 03.02.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-112 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

**4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

*viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-A.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde am 03.02.2023 in *Medline*, *Embase* und der Cochrane-Datenbank „*Cochrane Central Register of Controlled Trials*“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Es wurde keine Einschränkung der Sprache oder des Zeitsegmentes vorgenommen. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 657 Zitationen (112 in *Medline*, 481 in *Embase* und 64 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 187 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

### **Selektion relevanter Studien**

Die nach Deduplizierung verbliebenen 470 Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder *Abstract* von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n=377). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n=93), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern unabhängig voneinander auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. Insgesamt wurden 6 Treffer als relevant eingestuft (davon 2 CENTRAL-Einträge). Alle Treffer aus der bibliographischen Recherche sind der Studie DREAMM-2 zuzuordnen. Dementsprechend wurde durch die bibliographische Recherche eine Studie identifiziert. Der vollständige Screening-Prozess ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-44 dargestellt.

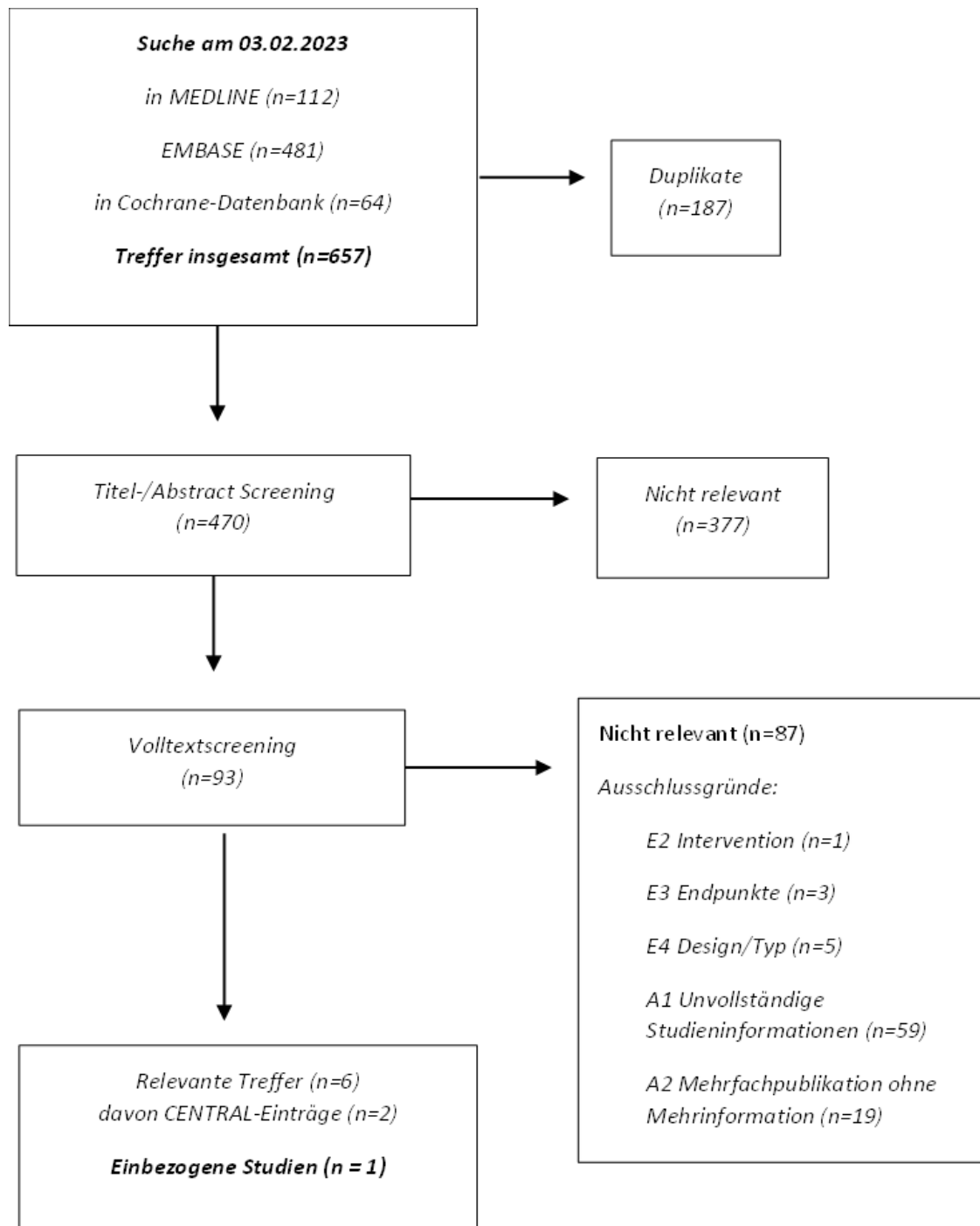


Abbildung 4-44: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über

*Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-111) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-113: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
205678 (DREAMM-2)	<b>Clinicaltrials.gov:</b> NCT03525678 ( <sup>64</sup> ClinicalTrials.gov, 2018)  <b>EU-CTR:</b> EU-CTR 2017-004810-25 ( <sup>65</sup> EU-CTR, 2018)  <b>ICTRP:</b> NCT03525678 ( <sup>66</sup> ICTRP, 2018) EU-CTR 2017-004810-25 ( <sup>67</sup> ICTRP, 2018)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Suche im *Clinical Data*-Suchportal der EMA und in AMIce ergab keine relevanten Treffer. Der Stand der Informationen in Tabelle 4-113 ist der 01.02.2023.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch*

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-114: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-116 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es konnten keine relevanten Informationen auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden. Der Stand der Information in Tabelle 4-114 ist der 03.02.2023.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-115: Resultierender Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
DREAMM-2	ja	ja	nein	ja ( <sup>68</sup> GSK, 2019) ( <sup>69</sup> GSK, 2022)	ja ( <sup>64</sup> ClinicalTrials.gov, 2018; <sup>65</sup> EU-CTR, 2018; <sup>66</sup> ICTRP, 2018; <sup>67</sup> ICTRP, 2018)	Ja ( <sup>70</sup> CENTRAL, 2018; <sup>71</sup> CENTRAL, 2018; <sup>72</sup> Farooq, et al., 2020; <sup>73</sup> Ferron-Brady, et al., 2021; <sup>74</sup> Lonial, et al., 2020; <sup>75</sup> Lonial, et al., 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-116: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
205678 (DREAMM-2)	offen randomisiert unverblindet zweiarmig Phase II	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit Multiplem Myelom, die bereits eine Stammzelltransplantation durchgeführt haben oder dafür ungeeignet waren und mit mindestens drei gescheiterten Therapielinien, darunter eine mAK-CD38-Therapie in Mono- oder Kombinationstherapie und doppelt refraktär auf ein PI und ein IMiD® waren ECOG-PS ≤2	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht (n=97)  Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (n=99)  Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat) (n=25)	<u>Screening-Phase:</u> innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis  <u>Behandlungsphase</u> Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Fortschreiten der Krankheit, einer inakzeptablen Toxizität, dem Tod oder dem Entzug der Einwilligung zur Studienteilnahme  <u>Nachbeobachtungsphase</u> bis Tod oder Studienende  Datenschnitte: 1. Primäre Analyse (21.06.2019; 6 Monate nachdem letzter Patient randomisiert wurde) 2. 90 Tage-Update (20.09.2019; Vereinbarung mit FDA) 3. 13 Monate-Update (31.01.2020; Vereinbarung mit FDA) 4. Finale Analyse (31.03.2022) <sup>a</sup>	<u>Studienzentren</u> 58 Studienzentren in Australien (n=2), Deutschland (n=6), Frankreich (n=6), Großbritannien (n=7), Italien (n=4), Kanada (n=3), Spanien (n=9) und USA (n=21)  <u>Zeitraum</u> 06/2018 – 03/2022	<u>Primärer Endpunkt</u> Gesamtansprechrate  <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Klinische Verbesserungsrate</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• MRD-Negativität</li> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• EORTC QLQ-MY20</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• OSDI</li> <li>• PRO-CTCAE</li> </ul>

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<sup>a</sup> Gemäß Studienprotokoll endete die Studie, wenn alle Patienten entweder gestorben sind, die Krankheit fortgeschritten ist, sie ihre Zustimmung zurückgezogen haben, oder nach dem LSFD mindestens 39 Monate lang beobachtet wurden.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FDA: U.S. Food and Drug Administration; IMiD®: Immunomodulatory drugs; LSFD: Last subject first dose; mAK-CD38: Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; MRD: Minimal Residual Disease; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PI: Proteasom-Inhibitor; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Behandlungs-arm 1	Behandlungs-arm 2	Behandlungs-arm 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
205678 (DREAMM-2)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat)	Infusion an Tag 1 jedes 21 Tage-Zyklus
Quelle: ( <sup>18</sup> GSK, 2021, Tabelle 1.0300)				

Tabelle 4-118: Exposition mit der Studienmedikation und Dauer des *Follow-up* in der Studie DREAMM-2 (Finale Analyse)

Charakteristika	Belantamab-Mafodotin	
	2,5 mg/kg	3,4 mg/kg
<b>Exposition mit der Studienmedikation<sup>a,b</sup></b>		
<b>N</b>	95 <sup>a</sup>	99 <sup>a</sup>
<b>Dauer der Exposition (Wochen)</b>		
MW (StD)	24,6 (33,08)	28,6 (38,88)
Median (Min; Max)	9,3 (2; 178)	12,0 (2; 186)
<b>Anzahl Zyklen</b>		
MW (StD)	5,1 (6,20)	5,7 (5,96)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 39)	3,0 (1; 32)
<b>Dosis (mg/kg/3 Wochen)</b>		
MW (StD)	2,00 (0,648)	2,59 (0,922)
Median (Min; Max)	2,39 (0,4; 2,6)	2,95 (0,5; 3,7)
<b>Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> (Monate)<sup>c,d</sup></b>		
<b>N</b>	97 <sup>d</sup>	99 <sup>d</sup>
Median (Min; Max)	12,48 (0,1; 40,4)	13,77 (0,1; 42,8)
<b>Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> für <i>Safety</i> (Monate)<sup>a,e</sup></b>		
<b>N</b>	95 <sup>a</sup>	99 <sup>a</sup>
Median (Min; Max)	4,67 (0,3; 40,3)	5,62 (0,4; 42,8)
a: <i>Full-Safety</i> Population		
b: Die Dauer der Studienbehandlung schließt Dosisverzögerungen ein. Die Expositionsdauer in Tagen wird berechnet als Minimum von (Datum des Behandlungsabbruchs + 20, Datum des Todes) minus Datum des Behandlungsbeginns + 1.		
c: Die Dauer des <i>Follow-up</i> ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt oder Tod.		
d: <i>Full-Analysis</i> Population		
e: Die Dauer des <i>Follow-up</i> ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt mit		

UE-Bewertung oder okularer Untersuchung

MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabellen 1.0260, 1.0300, 1.0330; <sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 1.0330223)

Tabelle 4-119: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographische Charakteristika) aus der Studie DREAMM-2 – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>ITT</b>		
<b>Behandlungsarm</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Alter (Jahren)</b>			
Mittelwert (StD)	64,1 (10,01)	66,0 (9,09)	67,2 (10,78)
Median	65,0	67,0	68,0
Spannweite	(39; 85)	(34; 84)	(46; 89)
18 bis <65 Jahre, n (%)	45 (46)	36 (36)	10 (40)
65 bis <75 Jahre, n (%)	39 (40)	46 (46)	9 (36)
≥75, n (%)	13 (13)	17 (17)	6 (24)
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Mittelwert (StD)	78,37 (21,758)	73,90 (14,228)	80,56 (18,070)
Median	75,00	71,80	81,00
Spanne	(42,4; 171,0)	(49,0; 124,2)	(52,8; 128,9)
<b>Geschlecht</b>			
Männlich, n (%)	51 (53)	56 (57)	14 (56)
Weiblich, n (%)	46 (47)	43 (43)	11 (44)
<b>Ethnizität</b>			
n	95	99	25
Kaukasisch, n (%)	76 (80)	86 (87)	21 (84)
Asiatisch, n (%)	2 (2)	2 (2)	1 (4)
Nicht kaukasisch oder Afrikanisch-Amerikanisch, n (%)	16 (17)	11 (11)	3 (12)
Multiethnisch, n (%)	1 (1)	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

205678 (DREAMM-2)	ITT		
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
<b>Baseline ECOG-PS</b>			
n	95	98	24
0, n (%)	31 (33)	24 (24)	5 (21)
1, n (%)	48 (51)	66 (67)	18 (75)
2, n (%)	16 (17)	8 (8)	1 (4)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status  
Quellen: (<sup>68</sup>GSK, 2019, Tabellen 1.0120, 1.0090, 3.0680)

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie DREAMM-2 (Krankheitsspezifische Charakteristika) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2)	ITT		
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg (Lyophilisat)
<b>N</b>	97	99	25
<b>Zeit seit Erstdiagnose des Multiplen Myeloms (Jahre)</b>			
N	47	36	21
Median	5,487	5,080	5,374
Spannweite	(1,11; 12,10)	(1,34; 11,41)	(1,92; 10,28)
<b>ISS-Staging</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>N (%)</b>
I	21 (22)	18 (18)	7 (28)
II	33 (34)	51 (52)	8 (32)
III	42 (43)	30 (30)	10 (40)
Unbekannt	1 (1)	0	0
<b>Myelomatyp</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Sekretorisch	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Asekretorisch	0	0	0
<b>Extramedulläre Erkrankung</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Ja	22 (23)	18 (18)	6 (24)
Nein	75 (77)	81 (82)	19 (76)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>ITT</b>		
<b>Behandlungsarm</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg (Lyophilisat)</b>
<b>Lytische Knochenläsionen</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Ja	69 (71)	75 (76)	20 (80)
Nein	28 (29)	24 (24)	5 (20)
<b>Immunglobulin-Typ</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
IgA	22 (23)	16 (16)	6 (24)
IgG	65 (67)	73 (74)	14 (56)
IgM	2 (2)	0	1 (4)
IgD	0	1 (1)	0
IgE	0	0	0
<b>Leichtketten-Typ</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Kappa	54 (56)	64 (65)	14 (56)
Lambda	36 (37)	29 (29)	11 (44)
<b>Hohes zytogenetisches Risiko<sup>a</sup></b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Ja	26 (27)	32 (32)	5 (20)
Andere (kein hohes zytogenetisches Risiko oder fehlend)	71 (73)	67 (68)	20 (80)
<b>Zytogenetisches Profil</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
17p13del	16 (16)	22 (22)	5 (20)
T (4;14)	11 (11)	11 (11)	1 (4)
T (14;16)	7 (7)	2 (2)	1 (4)
T (11;14)	16 (16)	9 (9)	3 (12)
1q21	25 (26)	30 (30)	5 (20)
T (14;20)	3 (3)	0	0
Del 13	18 (19)	17 (17)	6 (24)
Hyperdiploidie	7 (7)	4 (4)	0
Andere	28 (29)	23 (23)	9 (39)
<b>Anzahl an Vortherapien zu Studienbeginn</b>			
Mittelwert (StD)	6,7 (2,55)	6,8 (2,86)	5,6 (2,16)
Median	7,0	6,0	5,0
Spanne	(3; 21)	(3; 21)	(3; 11)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>ITT</b>		
<b>Behandlungsarm</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg (Lyophilisat)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
3	5 (5)	8 (8)	4 (16)
4	11 (11)	9 (9)	4 (16)
5	17 (18)	14 (14)	7 (28)
6	14 (14)	21 (21)	3 (12)
7	19 (20)	17 (17)	4 (16)
8	14 (14)	11 (11)	1 (4)
9	6 (6)	5 (5)	0
10	5 (5)	5 (5)	0
>10	6 (6)	9 (9)	2 (8)
<b>Art der Vortherapie</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Steroide</b>	97 (100)	99 (100)	25 (100)
<b>PI</b>	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Bortezomib	95 (98)	97 (98)	25 (100)
Carfilzomib	74 (76)	64 (65)	20 (80)
Ixazomib	22 (23)	23 (23)	6 (24)
<b>IMiD®</b>	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Lenalidomid	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Pomalidomid	89 (92)	84 (85)	25 (100)
Thalidomid	29 (30)	39 (39)	4 (16)
<b>Monoklonale Antikörper</b>	97 (100)	98 (99)	25 (100)
Daratumumab	97 (100)	96 (97)	25 (100)
Elotuzumab	15 (15)	13 (13)	9 (36)
Isatuximab	3 (3)	2 (2)	0
Pembrolizumab	2 (2)	1 (1)	0
Blinatumomab	1 (1)	0	0
antineoplastische Mittel	1 (1)	0	0
Chemotherapie	92 (95)	95 (96)	24 (96)
Stammzelltransplantation	73 (75)	86 (87)	18 (72)
Andere	34 (35)	33 (33)	7 (28)
HDAC-Inhibitoren	11 (11)	9 (9)	2 (8)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>ITT</b>		
<b>Behandlungsarm</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg (Lyophilisat)</b>
<b>Refraktär gegenüber vorheriger Therapie</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>PI</b>	95 (98)	99 (100)	25 (100)
Bortezomib	74 (76)	74 (75)	23 (92)
Carfilzomib	63 (65)	57 (58)	18 (72)
Ixazomib	21 (22)	21 (21)	5 (20)
<b>IMiD®</b>	95 (98)	98 (99)	25 (100)
Lenalidomid	87 (90)	88 (89)	22 (88)
Pomalidomid	84 (87)	77 (78)	24 (96)
Thalidomid	13 (13)	18 (18)	3 (12)
<b>Monoklonale Antikörpertherapie</b>	97 (100)	92 (93)	24 (96)
Daratumumab	97 (100)	91 (92)	24 (96)
Elotuzumab	13 (13)	10 (10)	7 (28)
Isatuximab	3 (3)	1 (1)	0
Pembrolizumab	2 (2)	1 (1)	0
Blinatumomab	1 (1)	0	0
antineoplastische Mittel	1 (1)	0	0
PI und IMiD®	93 (96)	98 (99)	25 (100)
HDAC-Inhibitor	11 (11)	8 (8)	1 (4)
Stammzelltransplantation	11 (11)	13 (13)	3 (12)
Steroide	94 (97)	91 (92)	25 (100)
Chemotherapie	66 (68)	70 (71)	18 (72)
andere	29 (30)	28 (28)	7 (28)
<b>Derzeitige Erkrankung</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Hypertension	47 (48)	55 (56)	10 (40)
Anämie	50 (52)	54 (55)	16 (64)
Fatigue	17 (18)	28 (28)	14 (56)
Hyperlipidämie	15 (15)	22 (22)	2 (8)
Thrombozytopenie	10 (10)	22 (22)	6 (24)
Insomnie	13 (13)	20 (20)	5 (20)
Diabetes	21 (22)	17 (17)	3 (12)
Depression	16 (16)	16 (16)	3 (12)



205678 (DREAMM-2)	ITT		
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg (Lyophilisat)
Rückenschmerzen	10 (10)	13 (13)	7 (28)
Periphere Neuropathie	10 (10)	13 (13)	2 (8)
Angstzustände	11 (11)	11 (11)	8 (32)
Obstipation	11 (11)	11 (11)	3 (12)
Hypothyreose	11 (11)	11 (11)	3 (12)
Trockenes Auge	10 (10)	10 (10)	3 (12)
Neutropenie	10 (10)	10 (10)	3 (12)
a: Wenn der Patient das folgende zytogenetische Profil aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; HDAC: Histon Deacetylase; IMiD®: Immunomodulatory Drug; ISS: International Staging System; ITT: Intention to treat; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PI: Proteasom-Inhibitor Quellen: ( <sup>68</sup> GSK, 2019, Tabellen 1.0100, 1.0190; 1.0200, 1.0160; <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 1.0110)			

Tabelle 4-121: Zusammenfassung zu nachfolgenden Anti-Krebs-Therapien in der Studie DREAMM-2 – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2)	ITT	
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg
N	97	99
<b>Anti-Krebs-Therapie</b>		
Ja	57 (59)	45 (45)
Nein	40 (41)	54 (55)
<b>Art der Anti-Krebs-Therapie</b>		
Zielgerichtete Therapie mit <i>Small Molecules</i>	44 (45)	38 (38)
Hormonelle Therapie	33 (34)	36 (36)
Chemotherapie	21 (22)	30 (30)
Biologische Therapie	14 (14)	14 (14)
Immuntherapie	8 (8)	9 (9)
Unbekannt	2 (2)	6 (6)
Radioaktive Therapie (Radioisotope, Antikörper gelabelt mit Radioisotopen)	47 (48)	2 (2)

205678 (DREAMM-2)	ITT	
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg
<b>Zeit von Abbruch der Studienmedikation bis Start der Folgetherapie (Tage)</b>		
n	56	42
Median (Spanne)	44,0 (8-468)	43,5 (9-476)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 1.0240)		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studie DREAMM-2 (205678)**

#### ***Design der Studie***

Bei der Studie DREAMM-2 (205678) handelt es sich um eine unverblindete, randomisierte, zweiarmlige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin als Monotherapie in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG oder 3,4 mg/kg KG bei Patienten mit RRMM.

Die Studie wurde in 58 Studienzentren in 8 Ländern, darunter Deutschland, durchgeführt. Für den Hauptteil der Studie wurden die Patienten, basierend auf einem computergestützten Randomisierungsplan, einem von zwei Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Dosierungen, 2,5 mg/kg KG (n=97) und 3,4 mg/kg KG (n=99), von Belantamab-Mafodotin zugeordnet. Nach Abschluss der Rekrutierung aller Studienteilnehmer für den Hauptteil der Studie wurden Patienten für einen dritten Studienarm, 3,4 mg/kg KG Lyophilisat (n=25), rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten hatten und refraktär gegenüber einem mAK-CD38, einem IMiD® und einem PI waren. Insgesamt 92% der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte zum Zeitpunkt des Screenings bereits vier oder mehr Therapielinien abgeschlossen. Die Studienteilnehmer mussten einen Allgemeinzustand entsprechend ECOG-Status von 0 bis 2 aufweisen.

Zusätzlich wurde eine Substudie zu ophthalmischen Untersuchungen durchgeführt, an der 30 der eingeschlossenen Patienten teilnehmen sollten. Das Ziel dieser Substudie war es, den Effekt von Steroid-Augentropfen auf korneale Ereignisse zu untersuchen.

### ***Studienmedikation***

Belantamab-Mafodotin wurde einmal alle 3 Wochen am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus intravenös über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht. Die Therapie erfolgte hierbei bis zum Tod, zur Progression oder nicht tolerierbarer Toxizität.

### ***Studienziel und Endpunkte***

Das primäre Studienziel war definiert als die Bewertung der klinischen Wirksamkeit von zwei Dosierungen von Belantamab-Mafodotin bei Patienten mit RRMM.

Folgende Endpunkte wurden u. a. in der Studie erhoben:

- Gesamtansprechrate (Primärer Endpunkt)
- Gesamtüberleben
- Klinische Verbesserungsrate
- Dauer des Ansprechens
- Zeit bis zum Ansprechen
- Progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur Progression
- MRD-Negativität
- Symptome und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30
- Symptome und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-MY20
- Visus-bezogene Lebensqualität mittels NEI-VFQ-25
- Unerwünschte Ereignisse
- OSDI
- PRO-CTCAE

### ***Studienphasen***

Die Studie bestand aus einer Screening-/Baseline-Phase, einer Behandlungsphase und einem Post-Baseline-Nachbeobachtungszeitraum. Nach dem Screening und der Randomisierung begannen die teilnahmeberechtigten Patienten mit der Behandlung des Zyklus 1 im zugewiesenen Behandlungsarm.

### ***Datenanalyse***

Im Verlauf der Studie wurden insgesamt vier Datenschnitte durchgeführt. Die primäre Analyse (21.06.2019) fand ca. sechs Monate nach Einschluss des letzten Patienten in einen der ersten beiden Studienarme statt. Weiterhin gab es zwei weitere Analysen, die in Absprache mit den Zulassungsbehörden stattfanden, wobei eine 90 Tage nach der primären Analyse (20.09.2019) und eine 7 Monate nach der primären Analyse (13-Monate Update zum 31.01.2020) durchgeführt wurde. Das Studienende war geplant, wenn alle Patienten entweder eines der im Protokoll definierten Kriterien (verstorben, Progress, Rückzug der Einverständniserklärung, *Lost to follow-up*) erfüllten oder mindestens 39 Monate nach dem Zeitpunkt der ersten Dosis mit der Studienmedikation des letzten Patienten nachverfolgt wurden. Die finale Analyse erfolgte am 31.03.2022. Diese umfasste aktualisierte Daten für die Endpunkte Wirksamkeit und Sicherheit. Zusätzliche Sicherheitsanalysen für korneale Ereignisse wurden ebenfalls einbezogen.

### ***Analysepopulationen***

Für die Studie wurden die folgenden Analysepopulationen definiert:

- ***Full-Analysis Population:*** Umfasste alle randomisierten Patienten der ITT- oder Lyo-Population
  - ITT-Population: Alle Patienten, die randomisiert der Behandlung mit einer der beiden Dosierungen der eingefrorenen flüssigen Lösung zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben.
  - Lyo-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Behandlung in der Darreichung als Lyophilisat (nur im Behandlungsarm 3,4 mg/kg KG) erhalten haben.
- ***Full-Safety Population:*** Umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (eingefrorene flüssige Lösung oder Lyophilisat)

### ***Studienpopulationen***

In der Studie DREAMM-2 wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die zuvor drei oder mehr Therapielinien erhalten hatten und refraktär gegenüber einem mAK-CD38, einem IMiD® und einem PI waren. Insgesamt 92% der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte zum Zeitpunkt des Screenings bereits vier oder mehr Therapielinien abgeschlossen, sodass die gesamte Studienpopulation der DREAMM-2 für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Die Charakteristika der Studienpopulation des für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarms 2,5 mg/kg KG Belantamab-Mafodotin stellen sich wie folgt dar:

Im Median waren die Patienten 65 Jahre (Spanne 39-85) alt. Die Altersgruppe 18 bis <65 Jahre war am häufigsten vertreten mit 45 Patienten (46%), gefolgt von den 65 bis <75-Jährigen mit 39 Patienten (40%) und den  $\geq 75$ -Jährigen ( $n=13$ , 13%). Hinsichtlich des Geschlechts war der Anteil an Männern mit 53% leicht höher als der Anteil an Frauen mit 47%. Der Großteil der Patienten (80%) war kaukasischen Ursprungs, gefolgt von nicht-kaukasisch oder afrikanisch-amerikanisch (17%), asiatisch (2%) und multiethnisch (1%).

Entsprechend der Einschlusskriterien wiesen die Patienten einen ECOG-*Performance* Status zwischen 0 und 2 auf, wobei die Mehrheit der Studienteilnehmer (51%) einen ECOG-Status von 1 aufwies, gefolgt vom Status 0 (33%) und 2 (17%). Bereits hiermit spiegelt sich die Schwere der Erkrankung und die damit einhergehende Beeinträchtigung der Lebensqualität bei der Mehrzahl der Patienten wider.

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der Population zeigen, dass die eingeschlossenen Patienten im Median bereits vor 5,487 Jahren die Erstdiagnose erhalten haben und zumeist im ISS-Stadium II oder III (34% bzw. 43%) in die Studie eingeschlossen wurden. Im Mittel erhielten die Patienten bereits 6,7 Vortherapien (Median 7,0). Die Spannweite der Anzahl der Therapien geht von 3 bis maximal 21 Vortherapien, was den Charakter der Erkrankung mit den multiplen Rezidiven bzw. der refraktären Situation aber auch die vielen Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Kombinationstherapien zeigt. Entsprechend der Einschlusskriterien waren die Patienten refraktär gegenüber mindestens einer Therapielinie mit einem PI (98%), einem IMiD® (98%) und einem mAK-CD38 (100%).

Häufig vorliegende Komorbiditäten der Patienten in der Studie DREAMM-2 umfassten hämatologische Erkrankungen wie Anämie (52%) und Thrombozytopenie (10%). Häufige andere Komorbiditäten waren Fatigue (18%), Bluthochdruck (48%), Diabetes (22%) und Depression (16%). Die Mehrzahl der Komorbiditäten sind in dieser Patientenpopulation auf die multiplen Vorbehandlungen des Multiplen Myeloms mit folgender Schädigung des Knochenmarks zurückzuführen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt. Ein Teil der 58 Studienzentren befand sich in Deutschland ( $n=6$ ), sowie einige weitere in Europa und Nordamerika, welche ähnliche Behandlungsstandards wie in Deutschland aufweisen. Zudem war die Mehrheit der Patienten kaukasischen Ursprungs, was dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

#### 4.3.2.3.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-122: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	ja	ja	nein	nein	ja	ja

#### 4.3.2.3.4 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben	Gesamtansprechen	Klinische Verbesserungsrate	Zeit bis zum Ansprechen	Dauer des Ansprechens
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	ja	ja	ja	ja	ja
	<b>PFS</b>	<b>MRD</b>	<b>EORTC QLQ-C30</b>	<b>EORTC QLQ-MY20</b>	<b>NEI-VFQ-25</b>
	ja	ja	ja	ja	ja
	<b>UE</b>	<b>SUE</b>	<b>UE CTCAE Grad ≥3</b>	<b>Studienabbruch wegen UEs</b>	<b>UE von besonderem Interesse</b>
	ja	ja	ja	ja	ja
	<b>OSDI</b>		<b>PRO-CTCAE</b>		
	ja		ja		

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MRD: Minimal Residual Disease; NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patient-reported outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

#### 4.3.2.3.4.1 Mortalität – Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Operationalisierung für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen oder für die Nachbeobachtung verloren gehen, werden zum Zeitpunkt des Widerrufs oder des <i>Lost to follow-up</i> zensiert. Patienten, die zum klinischen Stichtag für die Analyse nicht verstorben sind, werden zum Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Status zum Überleben wurde kontinuierlich erhoben. Nach Abbruch der Behandlung bzw. nach Krankheitsprogression erfolgte das <i>Follow-up</i> zum Überlebensstaus der Patienten alle 3 Monate (<math>\pm 14</math> Tage).</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Todesfälle</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil zensierter Patienten</li> <li>• Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95% KI] nach Kaplan Meier-Methode</li> <li>• Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 und 12 Monaten [95% KI]</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p> <p>Basierend auf der ITT-Population wurden ergänzend folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95% KI], getrennt nach Ansprechen (Kategorie) nach Kaplan Meier-Methode</li> <li>• Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 und 12 Monaten [95% KI], getrennt nach Ansprechen (Kategorie)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf, getrennt nach Ansprechen (Kategorie)</li> </ul>
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-125: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
Todesfälle, n (%)	70 (72)	80 (81)	16 (64)
<b>Zensiert</b>			
Follow-up beendet, n (%)	27 (28)	19 (19)	9 (36)
Follow-up laufend, n (%)	0	0	0
<b>Gesamtüberleben in Monaten</b> Median (95% KI)	15,3 (9,9; 18,9)	14,0 (10,0; 18,1)	24,5 (8,7; NA)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten (95% KI)</b>	0,72 (0,62; 0,80)	0,76 (0,66; 0,83)	0,84 (0,63; 0,94)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95% KI)</b>	0,57 (0,46; 0,66)	0,57 (0,46; 0,66)	0,64 (0,42; 0,79)
Konfidenzintervall wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl			



Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabelle 2.0150)

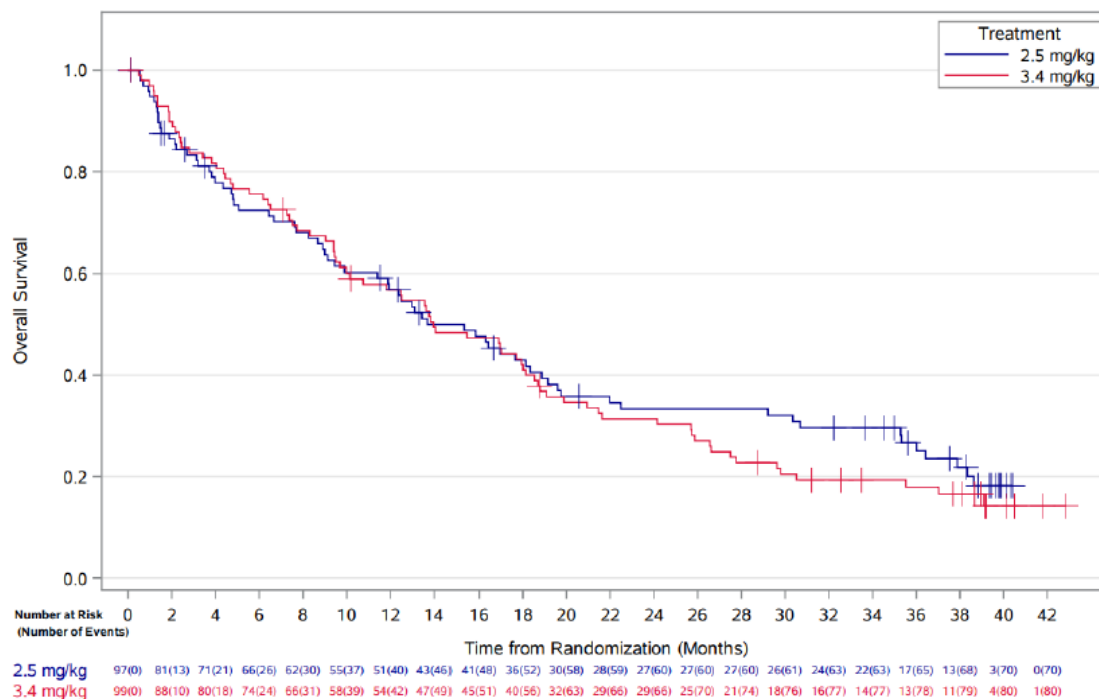


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Finale Analyse, DREAMM-2)

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Figure 2.0100)

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>				
<b>2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin N=97</b>	<b>≥PR</b>	<b>≥MR</b>	<b>SD</b>	<b>PD oder NE</b>
<b>n</b>	31	35	27	35
Todesfälle, n (%)	18 (58)	19 (54)	26 (96)	25 (71)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	13 (42)	16 (46)	1 (4)	10 (29)
Follow-up laufend, n (%)	0	0	0	0
<b>Gesamtüberleben in Monaten Median (95% KI)</b>	30,7 (18,9; NBB)	35,3 (19,6; NBB)	7,7 (4,7; 15,3)	8,7 (1,9; 13,1)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten (95% KI)</b>	1,00 (NBB; NBB)	1,00 (NBB; NBB)	0,63 (0,42; 0,78)	0,50 (0,32; 0,66)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95% KI)</b>	0,87 (0,69; 0,95)	0,88 (0,72; 0,96)	0,41 (0,23; 0,58)	0,36 (0,19; 0,53)

Konfidenzintervall wurde mittels der *Brookmeyer Crowley*-Methode berechnet

KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabelle 2.10050)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>				
<b>3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin N=99</b>	<b>≥PR</b>	<b>≥MR</b>	<b>SD</b>	<b>PD oder NE</b>
<b>n</b>	35	40	22	37
Todesfälle, n (%)	22 (63)	25 (63)	20 (91)	35 (95)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	13 (37)	15 (38)	2 (9)	2 (5)
Follow-up laufend, n (%)	0	0	0	0
<b>Gesamtüberleben in Monaten Median (95% KI)</b>	25,7 (18,8; 37,0)	25,7 (18,8; 37,0)	17,0 (6,2; 18,5)	6,0 (2,4; 10,0)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten (95% KI)</b>	1,00 (NBB; NBB)	0,98 (0,84; 1,00)	0,77 (0,54; 0,90)	0,50 (0,33; 0,65)
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95% KI)</b>	0,79 (0,62; 0,90)	0,77 (0,60; 0,87)	0,64 (0,40; 0,80)	0,31 (0,17; 0,46)
Konfidenzintervall wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet				
KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung				
Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 2.10050)				

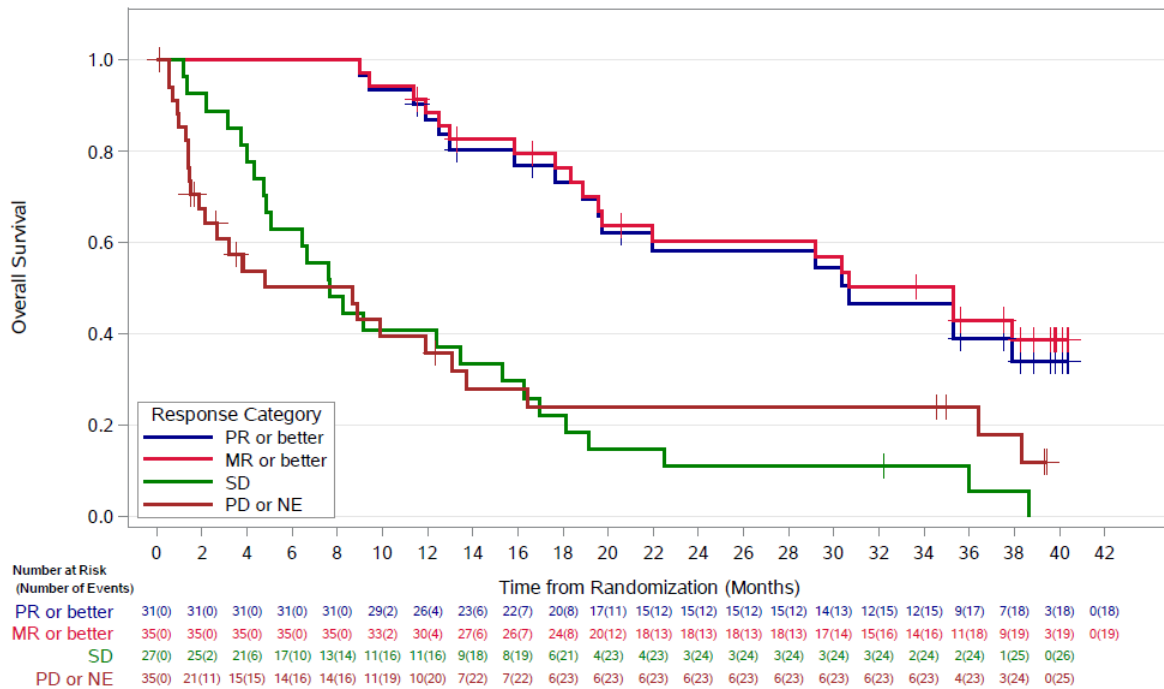


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2)

MR: Minimales Ansprechen; NE: Nicht auswertbar; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung.

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Figure 2.10020)

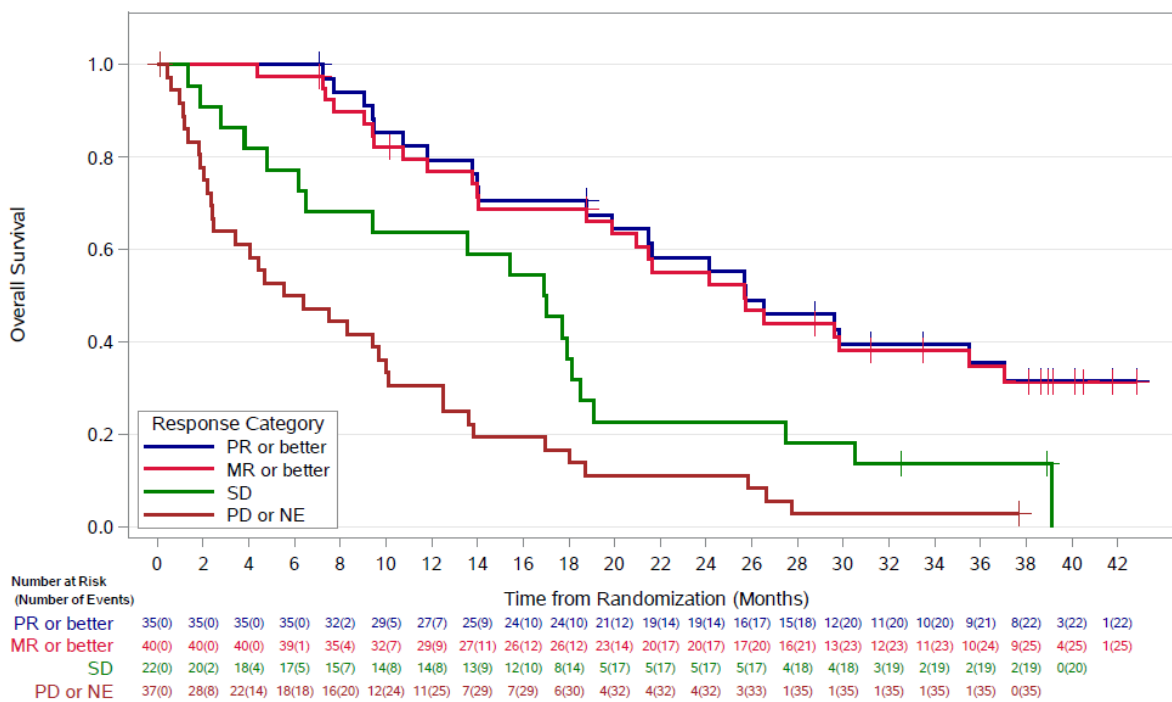


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2)

MR: Minimales Ansprechen; NE: Nicht auswertbar; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung;  
Quelle: (<sup>6</sup>GSK, 2022, Figure 2.10020)

Zum finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 beträgt das mediane Gesamtüberleben im bewertungsrelevanten 2,5 mg/kg-Arm 15,3 Monate (95% KI: 9,9; 18,9). Die Überlebenschancen nach 12 Monaten beträgt 0,57 (95% KI: 0,46; 0,66) (siehe Tabelle 4-126, Abbildung 4-45). Damit zeigt sich im Vergleich zum letzten Datenschnitt der Studie zum 31. Januar 2020 (13 Monate-Update) bezogen auf die *Full-Analysis* Population eine nochmalige Verlängerung des Gesamtüberlebens um weitere 1,6 Monate (<sup>3</sup>GSK, 2020).

Die Analyse getrennt nach Kategorie des Ansprechens (siehe Tabelle 4-127, Abbildung 4-46) zeigt, dass Patienten, welche gemäß IRC-Bewertung nach IMWG-Kriterien auf die Therapie mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR ansprechen (Auswertung Endpunkt Gesamtansprechen siehe Abschnitt 4.3.2.3.4.2.1), ein deutlich verlängertes medianes Gesamtüberleben aufweisen. Das Gesamtüberleben liegt bei 30,7 Monaten (95% KI: 18,9; NBB) im Falle von  $\geq$ PR und 35,3 Monaten (95% KI: 19,6; NBB) bei  $\geq$ MR.

Verglichen mit klinischen Studiendaten (<sup>5</sup>Chari, et al., 2019) und auch Daten aus dem Versorgungsalltag (<sup>4</sup>Gandhi, et al., 2019;<sup>8</sup>Costa, et al., 2019) bei ähnlich stark vorbehandelten Patienten (dreifach refraktär und vier vorangegangene Therapien) ist dies als deutlicher Fortschritt zu beurteilen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.4.2 Morbidität – Ansprechen – weitere Untersuchungen

Unter diesem Abschnitt werden alle auf Ansprechen basierenden Endpunkte aufgeführt. Diese sind Gesamtansprechrates, Klinische Verbesserungsrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens. Das Ansprechen wurde basierend auf den IMWG-Kriterien durch ein IRC und durch den Prüfarzt festgelegt und musste bei der folgenden Untersuchung des Patienten bestätigt werden (=bestätigtes Ansprechen). Die folgenden Analysen basieren auf dem Ansprechen, welches durch das IRC festgestellt wurde.

Die Ableitung des bestätigten Ansprechens basiert auf dem in der Tabelle 4-129 angegebenen Algorithmus. Das Datum der ersten der beiden aufeinander folgenden Beurteilungen wird als Datum des bestätigten Ansprechens verwendet.

Tabelle 4-129: Ableitung des bestätigten Ansprechens

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
1	sCR	sCR	sCR

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
2	sCR	CR	CR
3	CR	sCR/CR	
4	sCR/CR	VGPR	VGPR
5	VGPR	sCR/CR/VGPR	
6	sCR/CR/VGPR	PR	PR
7	PR	sCR/CR/VGPR/PR	
8	sCR/CR/VGPR/PR	MR	MR
9	MR	sCR/CR/VGPR/PR	
10	sCR/CR/VGPR/PR/MR	SD	SD
11	sCR/CR/VGPR/PR/MR	PD (jegliche Gründe) ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist gestorben oder hat die Studie abgebrochen oder eine neue Krebstherapie begonnen, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte.	NE
12	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z. B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	PD (jegliche Gründe) einschließlich PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist auf Grund von PD gestorben, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte (Einschließlich Tod auf Grund von PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie)	PD

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
13	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z. B. Plasmazytom oder Knochenläsion)	sCR/CR/VGPR/PR/MR/ SD ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient starb aus anderen Gründen als PD, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte. ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient beendete die Studienteilnahme, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte	NE
14	sCR/CR/VGPR/PR/MR/PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z. B. Plasmazytom oder Knochenläsion)	Keine nachfolgende Beurteilung der Erkrankung: der Patient ist nicht gestorben oder brach die Studie ab oder (mit Ausnahme von PD) hat eine neue Krebstherapie begonnen; aber hat noch keine weiteren Beurteilungen der Erkrankung	Unbestätigtes sCR/CR/VGPR/PR/MR /PD  Wird als NE gewertet für die finale ORR-Analyse  Für die Interims ORR-Analyse wird unbestätigtes Ansprechen (PR oder besser) als Responder gewertet
15	SD	beliebig	SD
<p>CR: vollständiges Ansprechen; MR: minimales Ansprechen; NE: nicht auswertbar;  ORR: Gesamtansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen;  Quelle: (<sup>50</sup>GSK, 2022, Tabelle 3)</p>			

#### 4.3.2.3.4.2.1 Morbidität – Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit bestätigtem CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR und CR). Das Gesamtansprechen wird durch ein IRC festgestellt und die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß den IMWG-Kriterien (2016).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Tumorbewertung gemäß IMWG-Kriterien erfolgte zuerst zum Screening. Danach wurde alle 3 Wochen ab Woche 4 während der Behandlung sowie zu Behandlungsende das Ansprechen bewertet. Bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung wurde während der Behandlung innerhalb des ersten Jahres alle 12 Wochen eine Bildgebung (CT, MRI oder PET/CT; jeweils Verwendung derselben Methode) vorgenommen, beginnend mit Woche 13. Eine Knochenmarkuntersuchung wurde immer dann durchgeführt, wenn CR vorlag oder eine vermutete PD. Zudem wurden die Bewertung der Erkrankung während des PFS-Follow-up durchgeführt bei Patienten, welche die Behandlung aus einem anderen Grund als PD abgebrochen haben. Die Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD, Tod, Beginn einer Folgetherapie, Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Studienende, je nach dem, was zuerst eintrat.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt Gesamtansprechrates folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis Gesamtansprechen (Responder) (95% KI und 97,5% KI)</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Response, getrennt nach IRC-beurteiltem Ansprechen</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis Population</i>.</p>
<p>CR: vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MRI: Magnetic Resonance Imaging; PET/CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; PR: partielles Ansprechen; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-131: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Bestes Ansprechen mit Bestätigung (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Responder</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
sCR	2 (2)	3 (3)	0
CR	7 (7)	2 (2)	0
VGPR	9 (9)	19 (19)	6 (24)
PR	13 (13)	11 (11)	7 (28)
MR	4 (4)	5 (5)	1 (4)
SD	27 (28)	22 (22)	4 (16)
PD	29 (30)	30 (30)	6 (24)
NE	6 (6)	7 (7)	1 (4)

CR: vollständiges Ansprechen; MR: minimales Ansprechen; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NE: nicht auswertbar; PD: Krankheitsprogression; PR: partielles Ansprechen; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen  
Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabelle 2.0010)



Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechrates (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Gesamtansprechrates, n (%)	31 (32)	35 (35)	13 (52)
95% Konfidenzintervall	(22,9; 42,2)	(26,0; 45,6)	(31,3; 72,2)
97,5% Konfidenzintervall	(21,7; 43,6)	(24,8; 47,0)	(28,9; 74,5)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 2.0010)			

In der Studie 205678 betrug die Gesamtansprechrates (mindestens partielles Ansprechen) im 2,5 mg/kg KG-Arm zum finalen Datenschnitt 32% (95% KI: 22,9; 42,2) (siehe Tabelle 4-133). Im Verlauf der Studie erreichten 2% der Patienten ein stringentes, komplettes Ansprechen, 7% ein komplettes Ansprechen, weitere 9% ein sehr gutes partielles Ansprechen und 13% ein partielles Ansprechen (siehe Tabelle 4-132). Im Vergleich zum 13 Monate-Update konnte bis zum finalen Datenschnitt für zwei weitere Patienten ein komplettes Ansprechen beobachtet werden (siehe (<sup>3</sup>GSK, 2020)). Zum finalen Datenschnitt zeigte sich bei 4% der Patienten ein minimales Ansprechen, und bei 28% der Patienten wurde eine stabilisierte Erkrankung beobachtet (siehe Tabelle 4-132). Insgesamt profitierten damit 64% der Patienten von der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.4.2 Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-134: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>205678</b> <b>(DREAMM-2)</b>	<p>Die klinische Verbesserungsrate ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten MR oder besser – basierend auf den IMWG-Kriterien (2016).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 4.3.2.3.4.2.1.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Responder (95% KI und 97,5% KI)</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p>
IMWG: International Myeloma Working Group; KI: Konfidenzintervall; MR: minimales Ansprechen	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-135: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678</b> <b>(DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Klinische Verbesserungsrate (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>2056782 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
Responder, n (%)	35 (36)	40 (40)	14 (56)
95% Konfidenzintervall	(26,6; 46,5)	(30,7; 50,7)	(34,9; 75,6)
97,5% Konfidenzintervall	(25,4; 47,9)	(29,4; 52,2)	(32,4; 77,8)
Die Konfidenzintervalle basieren auf der exakten Methode. n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 2.0010)			

Die Analyse des Endpunktes klinische Verbesserungsrate zum finalen Datenschnitt zeigt, dass ein Anteil von 36% (95% KI: 26,6; 46,5) der Patienten im 2,5 mg/kg KG-Arm mindestens ein minimales Ansprechen erreichte (siehe Tabelle 4-136).

#### 4.3.2.3.4.2.3 Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen - weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten dokumentierten bestätigten Ansprechens (PR oder besser) unter den Patienten, die ein Ansprechen erreichen (d. h. eine bestätigte PR oder besser).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 4.3.2.3.4.2.1.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Responder</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ansprechen in Monaten [95% KI]</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p> <p><u>Hinweis:</u> Es ist nicht empfehlenswert die Zeit bis zum Ansprechen mittels Ereigniszeitanalyse auszuwerten, da nicht erwartet werden kann, dass alle Patienten auf die Therapie ansprechen. Deshalb werden für diesen Endpunkt keine Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p>
KI: Konfidenzintervall; PR: partielles Ansprechen	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-138: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
Responder, n (%)	31 (32)	35 (35)	13 (52)
<b>Zeit bis zum Ansprechen in Monaten</b> Median (95% KI)	1,5 (1,0; 2,1)	1,4 (0,9; 2,1)	0,9 (0,8; 2,3)
Konfidenzintervall wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet. n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabellen 2.0120, 2.0010)			

Die Zeit bis zum Ansprechen (PR oder besser) der Responder betrug zum finalen Datenschnitt im 2,5 mg/kg KG-Studienarm im Median 1,5 Monate (95% KI: 1,0; 2,1) (siehe Tabelle 4-139).

**4.3.2.3.4.2.4 Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Zeitspanne vom Datum des ersten dokumentierten bestätigten Ansprechens (PR oder besser) bis zum Datum des ersten gemäß IMWG-Kriterien dokumentierten Krankheitsprogress oder Tod. Responder ohne bestätigte PD werden zum Zensurzeitpunkt für die Progression wie unter Abschnitt 4.3.2.3.4.3 beschrieben, zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 4.3.2.3.4.2.1.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt Dauer des Ansprechens folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Responder</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der zensierten Patienten</li> <li>• Mediane Dauer des Ansprechens in Monaten [95% KI]</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p>
KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-141: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
Responder, n (%)	31 (32)	35 (35)	13 (52)
Progression oder Tod, n (%)	19 (61)	23 (66)	11 (85)
<b>Zensiert</b>			
Follow-up beendet, n (%)	12 (39)	12 (34)	2 (15)
Follow-up laufend, n (%)	0	0	0
<b>Dauer des Ansprechens in Monaten</b> Median (95% KI)	12,5 (4,2; 19,3)	6,2 (4,8; 18,7)	9,0 (2,8; 10,4)
Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet. Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabellen 2.0060, 2.0010)			

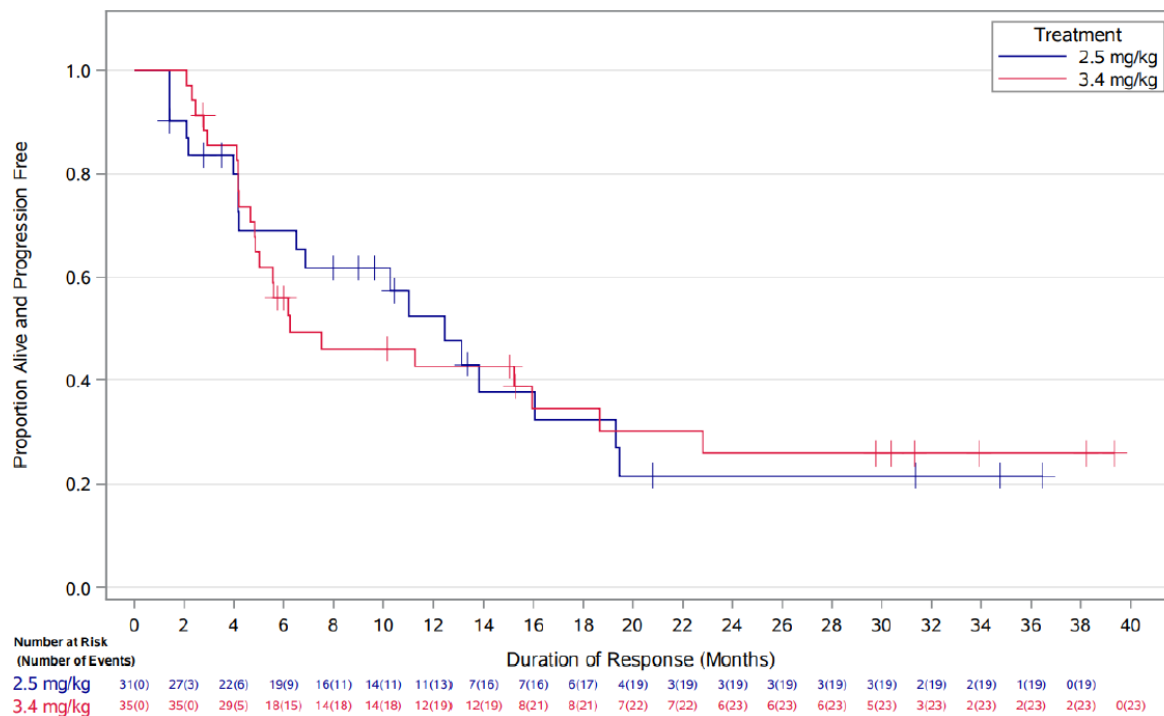


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (Finale Analyse, DREAMM-2)

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Figure 2.0040)

Die Auswertung des Endpunktes Dauer des Ansprechens zum finalen Datenschnitt am 31.03.2022 ergab eine Dauer des Ansprechens von im Median 12,5 Monaten (95% KI: 4,2; 19,3) im bewertungsrelevanten 2,5 mg/kg KG-Studienarm (siehe Tabelle 4-142). Damit erreichen die Patienten mit Ansprechen unter der Therapie mit Belantamab-Mafodotin eine lange Phase, in der keine Progression eintritt. Im Hinblick auf das schnelle Fortschreiten der Erkrankung ist die lange Dauer des Ansprechens und damit die Verzögerung hin zu einer Folgetherapie als positiver Outcome zu bewerten.



**4.3.2.3.4.3 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-143: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																											
205678 (DREAMM-2)	<p>Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Krankheitsprogresses oder des Todes, je nachdem, was zuerst auftrat.</p> <p>Die folgenden Kriterien wurden für die Zensierung verwendet.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Datum des Events (Progression/Tod) oder Zensierung</th> <th>Outcome des Events (Progression/Tod) oder zensiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbeurteilungen<sup>a</sup> und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)</td> <td>Randomisierung</td> <td>Zensiert</td> </tr> <tr> <td>Keine Post-Baseline Beurteilung und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)</td> <td>Randomisierung</td> <td>Zensiert</td> </tr> <tr> <td>Progression ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit dokumentiert</td> <td>Datum der Bewertung der Progression<sup>a</sup></td> <td>Event</td> </tr> <tr> <td>Keine Progression (oder Tod)</td> <td>Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens<sup>b</sup></td> <td>Zensiert</td> </tr> <tr> <td>Beginn einer neuen Krebstherapie (vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod).<sup>c</sup></td> <td>Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens<sup>b</sup> (bei oder vor Beginn der Krebstherapie)</td> <td>Zensiert</td> </tr> <tr> <td>Tod ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit</td> <td>Datum des Todes</td> <td>Event</td> </tr> <tr> <td>Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit (zwei oder mehr verpasste Zyklen + 7-Tage-Fenster)<sup>d</sup></td> <td>Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens<sup>b</sup> vor der Erkrankung/dem Tod (vor versäumten Bewertungen)</td> <td>Zensiert</td> </tr> <tr> <td>Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit nach der Randomisierung</td> <td>Datum der Randomisierung</td> <td>Zensiert</td> </tr> </tbody> </table>	Situation	Datum des Events (Progression/Tod) oder Zensierung	Outcome des Events (Progression/Tod) oder zensiert	Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbeurteilungen <sup>a</sup> und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert	Keine Post-Baseline Beurteilung und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert	Progression ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit dokumentiert	Datum der Bewertung der Progression <sup>a</sup>	Event	Keine Progression (oder Tod)	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup>	Zensiert	Beginn einer neuen Krebstherapie (vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod). <sup>c</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> (bei oder vor Beginn der Krebstherapie)	Zensiert	Tod ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit	Datum des Todes	Event	Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit (zwei oder mehr verpasste Zyklen + 7-Tage-Fenster) <sup>d</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> vor der Erkrankung/dem Tod (vor versäumten Bewertungen)	Zensiert	Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit nach der Randomisierung	Datum der Randomisierung	Zensiert
	Situation	Datum des Events (Progression/Tod) oder Zensierung	Outcome des Events (Progression/Tod) oder zensiert																									
	Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbeurteilungen <sup>a</sup> und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert																									
	Keine Post-Baseline Beurteilung und der Patient ist nicht verstorben (falls der Patient verstorben ist, gelten die am Ende der Tabelle angegebenen Regeln für den Tod)	Randomisierung	Zensiert																									
	Progression ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit dokumentiert	Datum der Bewertung der Progression <sup>a</sup>	Event																									
	Keine Progression (oder Tod)	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup>	Zensiert																									
	Beginn einer neuen Krebstherapie (vor dem dokumentierten Fortschreiten der Krankheit oder dem Tod). <sup>c</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> (bei oder vor Beginn der Krebstherapie)	Zensiert																									
	Tod ohne verlängerte „loss-to-follow-up“-Zeit	Datum des Todes	Event																									
	Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit (zwei oder mehr verpasste Zyklen + 7-Tage-Fenster) <sup>d</sup>	Datum der letzten „adäquaten“ Bewertung des Ansprechens <sup>b</sup> vor der Erkrankung/dem Tod (vor versäumten Bewertungen)	Zensiert																									
	Tod oder Progression nach einer verlängerten „Loss-to-follow-up“-Zeit nach der Randomisierung	Datum der Randomisierung	Zensiert																									
<p>a: Eine adäquate Baseline-Bewertung ist definiert als ein Patient, der zu Beginn der Behandlung mindestens einen der folgenden Messwerte aufweist: a. M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dL (<math>\geq 5</math> g/L) oder b. M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24h oder c. Serum-FLC-Assay: Beteiligter FLC-Spiegel 10 mg/dL (100 mg/L) und ein abnormales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum (<math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>)</p> <p>b: Eine adäquate Bewertung ist definiert als eine Bewertung, bei der das IRC/der Prüfarzt ein Ansprechen von sCR, CR, VGPR, PR, MR oder SD feststellt.</p> <p>c: Treten PD oder Tod und eine neue Krebstherapie am selben Tag auf, wird angenommen, dass die Progression oder der Tod zuerst dokumentiert wurde (d. h. das Ergebnis ist Progression oder Tod und das Datum ist das Datum der Beurteilung der Progression oder des Todes). Wird die Krebstherapie vor einer adäquaten Bewertung begonnen, sollte das Zensierungsdatum das</p>																												

Studie	Operationalisierung
	<p>Datum der Randomisierung sein.</p> <p>d: Wenn bei Patienten zwei oder mehr planmäßige Krankheitsbeurteilungen versäumt werden und dann eine Beurteilung von PD oder Tod folgt, wird das PFS bei der letzten angemessenen Beurteilung vor PD oder Tod zensiert. Wenn die planmäßige Krankheitsbeurteilung alle 3 Wochen erfolgt, wird ein Fenster von 49 Tagen (6 Wochen + 7-Tage-Fenster) verwendet, um festzustellen, ob es eine längere Zeit ohne angemessene Beurteilung gab. Das heißt, wenn die Zeitdifferenz zwischen PD/Tod und der letzten angemessenen Beurteilung mehr als 49 Tage beträgt, wird das PFS an der letzten angemessenen Beurteilung vor PD/Tod zensiert. (<sup>50</sup>GSK, 2022).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> siehe Abschnitt 4.3.2.3.4.2</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 werden für den Endpunkt PFS folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Ereignis Progression oder Tod, Tod oder Progression allein</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der zensierten Patienten</li> <li>• Medianes PFS in Monaten [95% KI]</li> <li>• 6-monatige PFS-Rate [95% KI]</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p> <p>Basierend auf der ITT-Population wurden ergänzend folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medianes PFS in Monaten [95% KI], getrennt nach Ansprechen (Kategorie) nach Kaplan Meier-Methode</li> <li>• 6-monatige PFS-Rate [95% KI], getrennt nach Ansprechen (Kategorie)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inklusive Patienten unter Risiko im Zeitverlauf, getrennt nach Ansprechen (Kategorie)</li> </ul>
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-144: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
Progression oder Tod, n (%)	75 (77)	74 (75)	18 (72)
Progression, n (%)	69 (71)	65 (66)	17 (68)
Tod, n (%)	6 (6)	9 (9)	1 (4)
<b>Zensiert</b>			
Follow-up beendet, n (%)	22 (23)	25 (25)	7 (28)
Follow-up laufend, n (%)	0	0	0
<b>Median [95%-KI]</b>	2,8 (1,6; 3,6)	3,9 (2,0; 5,8)	5,7 (2,2; 9,7)
<b>6-monatige PFS-Rate</b>	0,32	0,39	0,46
95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,42)	(0,28; 0,49)	(0,23; 0,66)
Die Konfidenzintervalle wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PFS: Progressionsfreies Überleben Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 2.0080)			

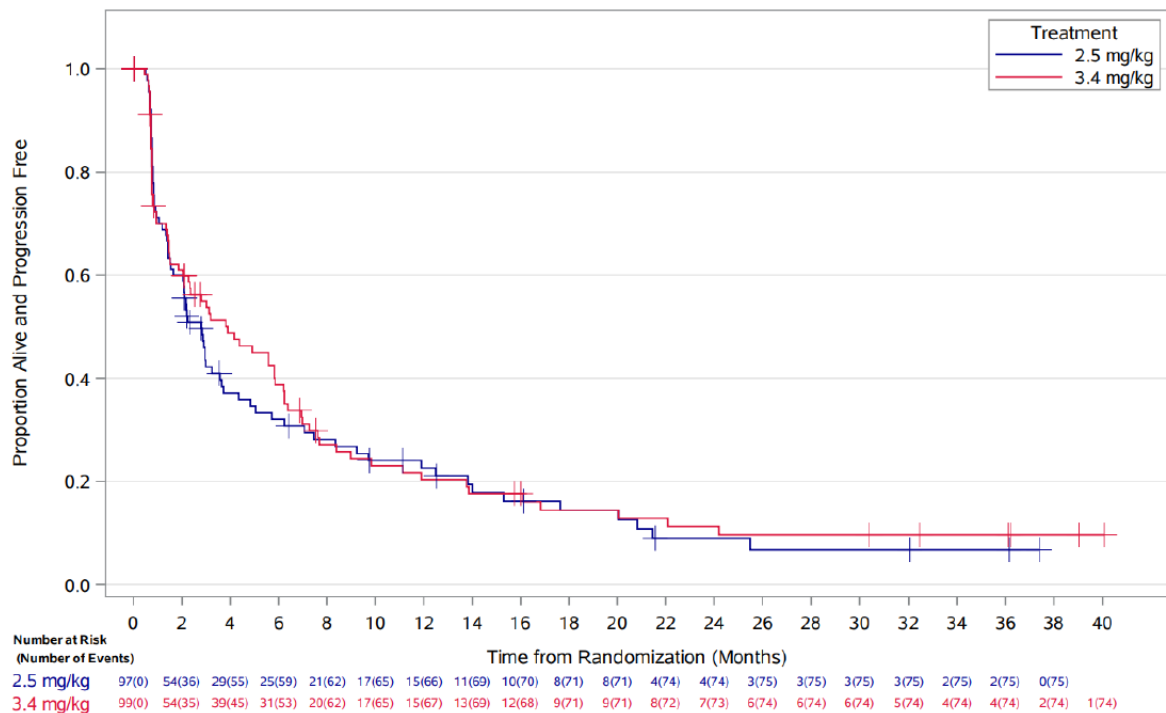


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (Finale Analyse, DREAMM-2)

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Figure 2.0060)

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2)				
2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin N=97	≥PR	≥MR	SD	PD oder NE
<b>n</b>	31	35	27	35
Progression oder Tod, n (%)	20 (65)	24 (69)	23 (85)	28 (80)
Progression, n (%)	19 (61)	23 (66)	20 (74)	26 (74)
Tod, n (%)	1 (3)	1 (3)	3 (11)	2 (6)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	11 (35)	11 (31)	4 (15)	7 (20)
Follow-up laufend, n (%)	0	0	0	0
<b>Median [95%-KI] in Monaten</b>	13,8 (7,5; 20,0)	13,8 (7,5; 20,0)	2,2 (1,6; 3,0)	0,8 (0,7; 0,8)
<b>6-monatige PFS-Rate</b>	0,80	0,76	0,00	0,00
95% Konfidenzintervall	(0,60; 0,90)	(0,58; 0,87)	(NBB; NBB)	(NBB; NBB)
Konfidenzintervall wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet				

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar;  
 MR: Minimales Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung  
 Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabelle 2.10041)

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>				
<b>3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin N=99</b>	<b>≥PR</b>	<b>≥MR</b>	<b>SD</b>	<b>PD oder NE</b>
<b>n</b>	35	40	22	37
Progression oder Tod, n (%)	25 (71)	28 (70)	17 (77)	29 (78)
Progression, n (%)	23 (66)	25 (63)	14 (64)	26 (70)
Tod, n (%)	2 (6)	3 (8)	3 (14)	3 (8)
<b>Zensiert</b>				
Follow-up beendet, n (%)	10 (29)	12 (30)	5 (23)	8 (22)
Follow-up laufend, n (%)	0	0	0	0
<b>Median [95%-KI] in Monaten</b>	9,4 (7,0; 16,1)	9,0 (6,9; 16,1)	2,4 (1,5; 3,9)	0,8 (0,7; 0,8)
<b>6-monatige PFS-Rate</b>	0,80	0,76	0,14	0,00
95% Konfidenzintervall	(0,63; 0,90)	(0,59; 0,87)	(0,02; 0,35)	(NBB; NBB)
Konfidenzintervall wurde mittels der <i>Brookmeyer Crowley</i> -Methode berechnet				
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NBB: Nicht berechenbar; NE: Nicht auswertbar; MR: Minimales Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 2.10041)				

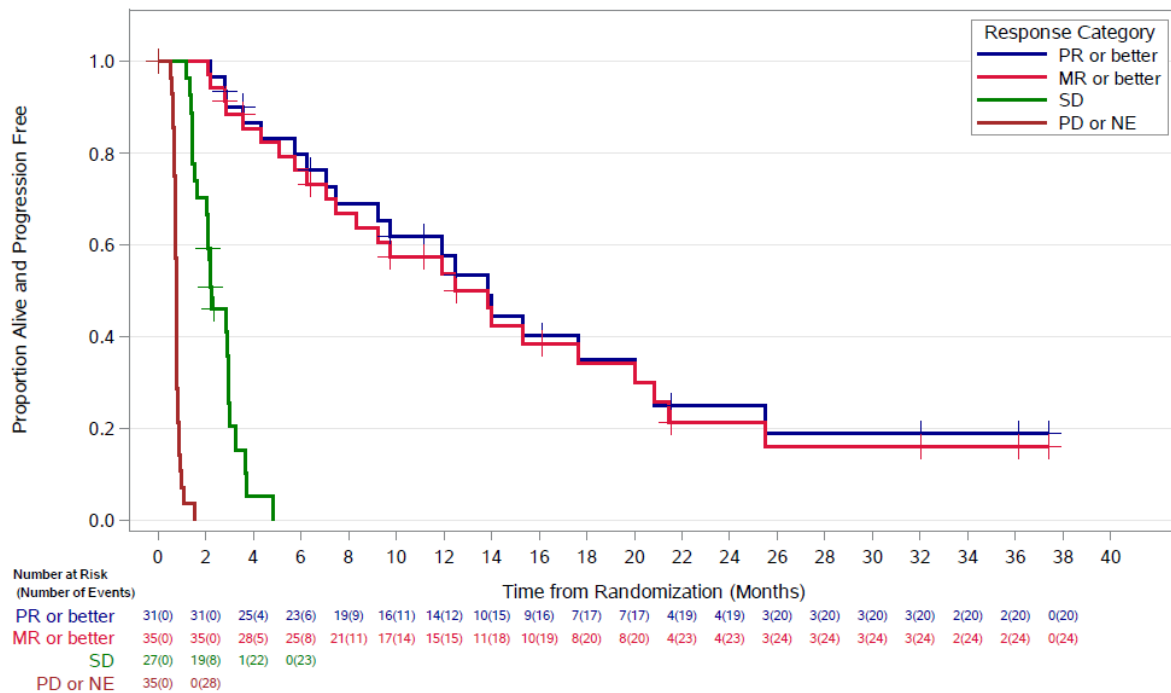


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2)

MR: Minimales Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; NE: Nicht auswertbar;

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Figure 2.10010)

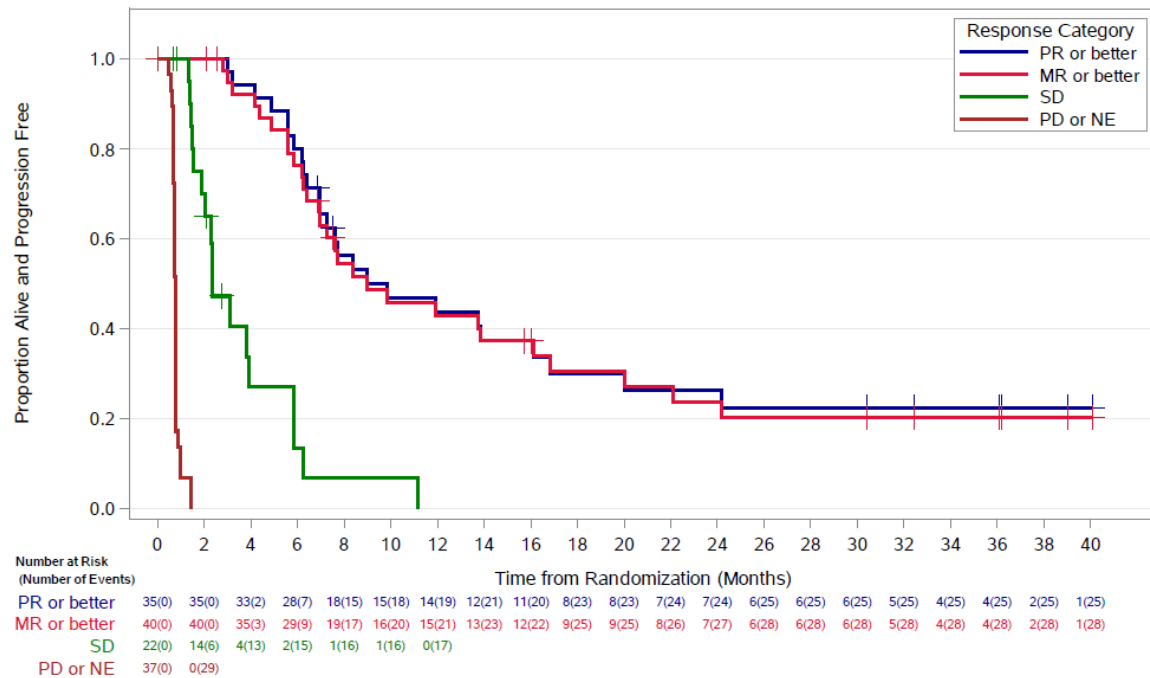


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben, getrennt nach Kategorie des Ansprechens (3,4 mg/kg Belantamab-Mafodotin; Finale Analyse, DREAMM-2)

MR: Minimales Ansprechen; PD: Krankheitsprogression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; NE: Nicht auswertbar;

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Figure 2.10010)

Zum finalen Datenschnitt betrug das mediane PFS im 2,5 mg/kg KG-Studienarm 2,8 Monate (95% KI: 1,6; 3,6; siehe Tabelle 4-145). Die 6-monatige PFS-Rate beträgt 0,32 (95% KI: 0,22; 0,42). Die Analyse des PFS getrennt nach Kategorie des IRC-beurteiltem Ansprechens (siehe Tabelle 4-146, Abbildung 4-50) zeigt, dass Patienten mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR ein längeres medianes PFS mit jeweils 13,8 Monaten (95% KI: 7,5, 20) aufweisen als Patienten mit SD oder PD/NE mit 2,2 Monaten (95% KI: 1,6; 3,0) bzw. 0,8 Monaten (95% KI: 0,7; 0,8).

**4.3.2.3.4.4 Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>MRD-Negativität ist definiert als der Prozentsatz der Patienten, die durch <i>Next Generation Sequencing</i> MRD negativ sind.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> MRD-Negativität wird getestet bei Screening für alle Patienten; und zum Zeitpunkt des Erreichens von VGPR oder CR. Der Test wird 6 Monate und 12 Monate nach Erreichen von VGPR oder CR wiederholt (vorausgesetzt VGPR/CR bleibt erhalten).</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt MRD folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die MRD negativ sind, getrennt nach Ausmaß des Ansprechens [95% KI]</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis Population</i>.</p>
KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-149: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.



Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – *Minimal Residual Disease* (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
<b>sCR</b> n MRD-Negativrate (%) 95% KI	2 2 (100) (15,8; 100)	2 2 (100) (15,8; 100)	*
<b>CR</b> n MRD-Negativrate (%) 95% KI	7 2 (29) (3,7; 71,0)	1 0 (0,0; 97,5)	*
<b>VGPR</b> n MRD-Negativrate (%) 95% KI	5 1 (20) (0,5; 71,6)	10 1 (10) (0,3; 44,5)	*
<b>sCR/CR/VGPR</b> n MRD-Negativrate (%) 95% KI	14 5 (36) (12,8; 64,9)	13 3 (23) (5,0; 53,8)	*
<b>sCR/CR</b> n MRD-Negativrate (%) 95% KI	9 4 (44) (13,7; 78,8)	3 2 (67) (9,4; 99,2)	*
* in der Lyophilisatgruppe fand keine Messung der MRD statt CR: vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabellen 22, 2.0040; <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 2.0040)			

Zur finalen Analyse vom Stichtag 31.03.2022 lagen MRD-Daten für insgesamt 27 Studienteilnehmer vor (n=14 für 2,5 mg/kg, n=13 für 3,4 mg/kg). Zur finalen Analyse wiesen vier Patienten (44%; 2,5 mg/kg Dosis), die sCR/CR als bestes Ansprechen erreichten, eine MRD-Negativität auf. Insgesamt fünf Patienten (36%) mit der 2,5 mg/kg Dosis, die mindestens VGPR als bestes Ansprechen erreichten, erzielten eine MRD-Negativität.

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erzeugt somit bei einem Teil der behandelten Patienten sehr tiefe Remissionen.

**4.3.2.3.4.5 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<p>205678 (DREAMM-2)</p>	<p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen. Dazu gehören fünf funktionale Skalen (körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktionen), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), eine globale Gesundheitszustands/Lebensqualitäts-Skala und sechs einzelne Items (Obstipation, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten). Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für funktionale Skalen und für den globalen Gesundheitszustand/QoL repräsentiert eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Score für Symptomskalen und Einzelitems eine erhöhte Symptomatik darstellt.</p> <p>Die Symptomskalen und Einzelitems zu den Symptomen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen sowie die Skala globaler Gesundheitszustands/Lebensqualität der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelitems folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und zum Behandlungsende und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>• Aktueller Wert zu Baseline und Veränderung des Scores von Baseline in den Symptomskalen; Mittelwert (StD) und Median (Min, Max)</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit MCID <math>\geq 10</math> Punkten Verbesserung (Responder) nach Visite (bis Woche 61) und zum Behandlungsende</li> <li>• Graphische Darstellung der Scores der Skalen Schmerz und Fatigue von Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt; Mittelwert mit 95% KI</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p>
	<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QoL: Quality of life</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-152: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-153: Rücklaufquote zum Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Summenscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Baseline</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	97	99	25
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	75 (77)	82 (83)	22 (88)
<b>Woche 7</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	67	74	20
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	57 (85)	55 (74)	17 (85)
<b>Woche 13</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	42	51	17
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	33 (79)	34 (67)	16 (94)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Woche 19</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	32	44	12
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	21 (66)	32 (73)	10 (83)
<b>Woche 25</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	29	35	10
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	21 (72)	28 (80)	7 (70)
<b>Woche 31</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	24	29	8
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	17 (71)	21 (72)	7 (88)
<b>Woche 37</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	21	23	6
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	16 (76)	15 (65)	5 (83)
<b>Woche 43</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	19	20	5
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	16 (84)	16 (80)	4 (80)
<b>Woche 49</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	18	18	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	15 (83)	11 (61)	3 (75)
<b>Woche 55</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	16	16	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	13 (81)	13 (81)	4 (100)
<b>Woche 61</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	15	15	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	12 (80)	12 (80)	3 (75)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Woche 67</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	12	15	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	7 (58)	13 (87)	0
<b>Woche 73</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	10	12	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	5 (50)	8 (67)	1 (25)
<b>Woche 79 – 187<sup>b</sup></b>	Nd	Nd	Nd
<b>Behandlungsende</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	95	97	25
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	49 (52)	50 (52)	19 (76)
a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird. B: Nicht dargestellt, Rücklaufquote liegt unter 70% (siehe ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.10010)) n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Nd: Nicht dargestellt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.10010)			

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 Summenscore zeigen, dass bis zu Woche 13 mehr als 70% der Patienten, die noch in der Studie verblieben waren, den Fragebogen beantworteten (siehe Tabelle 4-153). Zu Woche 19 fällt die Rücklaufquote unter 70%. An den folgenden Zeitpunkten (Woche 25-61) liegt die Rücklaufquote, bezogen auf die Patienten, die noch in der Studie zum jeweiligen Zeitpunkt verblieben waren, jeweils über 70%. Ab Woche 73 liegen die Rücklaufquoten unter 70%. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 bis 187 und werden daher nicht dargestellt; Die Daten können dem Modul 5 entnommen werden (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 8.10010). Zur Visite zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote 52%.

Im Folgenden werden für die Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline exemplarisch die Daten zu Woche 7 und Woche 13 sowie zu Behandlungsende dargestellt. Die Analysen zu den folgenden Zeitpunkten können dem Modul 5 entnommen werden (<sup>69</sup>GSK, 2022). Die Responderanalysen werden zu den Zeitpunkten mit >70% Rücklaufquote sowie ergänzend zur Visite zu Behandlungsende dargestellt. Die Responderanalysen zu weiteren Zeitpunkten sind im Modul 5 beigefügt (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 8.0040).

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelitems, Veränderung zu Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Fatigue</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	43,4 (26,36)	43,0 (24,05)	37,9 (15,20)
Median (Min, Max)	44,4 (0; 100)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 67)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	36,5 (26,79)	37,8 (23,39)	32,7 (19,43)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 78)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	-3,7 (21,90)	-0,5 (23,74)	-5,2 (20,83)
Median (Min, Max)	0,0 (-89; 22)	0,0 (-67; 56)	0,0 (-44; 44)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	34,0 (24,84)	32,0 (19,68)	36,1 (24,51)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 78)	33,3 (0; 78)	33,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	-7,7 (23,78)	-7,7 (19,27)	-1,4 (24,97)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 22)	-11,1 (-44; 33)	0,0 (-44; 67)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	40,1 (32,30)	42,0 (22,92)	43,3 (19,91)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	38,9 (0; 100)	44,4 (11; 78)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-1,6 (23,12)	4,1 (23,35)	6,5 (22,93)
Median (Min, Max)	0,0 (-44; 44)	0,0 (-56; 56)	11,1 (-33; 44)
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	7,6 (15,33)	4,9 (11,56)	6,1 (10,97)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 50)	0,0 (0; 33)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	8,5 (15,15)	9,4 (17,79)	8,8 (17,79)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 50)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 67)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	2,4 (14,17)	4,3 (17,88)	2,0 (14,29)
Median (Min, Max)	0,0 (-50; 50)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-33; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	5,6 (15,96)	4,9 (9,65)	14,6 (25,73)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 83)	0,0 (0; 33)	0,0 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	2,3 (13,16)	1,1 (9,89)	7,3 (25,80)
Median (Min, Max)	0,0 (-17; 50)	0,0 (-17; 33)	0,0 (-17; 100)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	9,2 (20,14)	8,0 (16,92)	7,9 (17,00)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 83)	0,0 (0; 67)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	5,7 (24,04)	3,3 (18,47)	1,0 (21,63)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 100)	(-50; 67)	(-33; 67)
<b>Schmerz</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	35,8 (32,84)	37,2 (31,68)	33,3 (25,72)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	31,3 (30,87)	35,2 (30,03)	39,2 (26,97)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	-3,1 (28,69)	-1,1 (28,32)	8,8 (28,33)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-83; 67)	0,0 (-33; 83)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	28,8 (28,65)	26,5 (28,16)	32,3 (24,70)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	16,7 (0; 100)	33,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	-4,0 (26,97)	-2,3 (25,48)	5,2 (27,02)
Median (Min, Max)	0,0 (-83; 50)	0,0 (-50; 67)	0,0 (-33; 83)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	34,7 (31,88)	36,3 (31,35)	44,7 (32,42)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)



<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	1,6 (27,59)	1,4 (25,29)	16,7 (31,73)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 50)	0,0 (-83; 50)	16,7 (-33; 67)
<b>Atemnot</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	25,3 (30,43)	15,4 (24,11)	28,8 (21,32)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	0,0 (0; 100)	33,3 (0; 67)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	14,6 (23,58)	13,9 (21,93)	19,6 (16,91)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	33,3 (0; 33)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	-2,1 (22,18)	2,1 (14,59)	-7,8 (18,74)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 33)	0,0 (-33; 33)	0,0 (-33; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	15,2 (25,13)	12,7 (20,13)	29,2 (26,87)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)	33,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	-1,1 (18,86)	1,1 (22,68)	2,1 (30,96)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 33)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-67; 67)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	21,8 (33,02)	22,7 (27,31)	19,3 (16,91)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	16,7 (0; 100)	33,3 (0; 33)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	0,0 (19,72)	12,3 (24,70)	-9,8 (25,72)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 67)	(-33; 67)	(-67; 33)
<b>Schlaflosigkeit</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	28,4 (30,36)	29,3 (32,87)	27,3 (26,50)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 100)	33,3 (0; 67)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	19,3 (28,13)	21,8 (28,12)	29,4 (26,04)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	33,3 (0; 67)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	-6,2 (29,70)	-2,8 (26,77)	-0,0 (23,57)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 100)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-67; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	18,2 (25,13)	22,5 (28,09)	27,1 (32,70)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 100)	16,7 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	0,0 (26,73)	-1,1 (25,95)	-0,0 (34,43)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-67; 67)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	29,9 (32,09)	21,3 (29,17)	24,6 (24,45)
Median (Min, Max)	33,3 (0; 100)	0,0 (0; 100)	33,3 (0; 67)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	2,4 (33,66)	-2,9 (32,07)	2,0 (29,98)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 100)	0,0 (-100; 67)	0,0 (-67; 67)
<b>Appetitlosigkeit</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	19,6 (24,56)	17,5 (24,69)	18,2 (19,86)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	16,7 (0; 67)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	21,6 (26,35)	20,6 (26,05)	19,6 (29,01)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	4,9 (24,78)	2,1 (29,00)	2,0 (27,56)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-67; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	22,2 (29,66)	16,7 (23,57)	27,1 (30,35)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	33,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	8,0 (29,08)	-2,3 (25,09)	12,5 (26,87)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-67; 33)	0,0 (0; 100)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	20,4 (31,04)	18,0 (26,26)	17,5 (23,22)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	5,7 (24,61)	-0,0 (32,96)	2,0 (21,96)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-100; 67)	0,0 (-33; 33)
<b>Obstipation</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	10,7 (22,03)	10,2 (22,64)	18,2 (22,37)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	13,5 (25,09)	6,7 (14,91)	11,8 (20,21)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 67)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	1,4 (22,76)	-2,1 (17,59)	-7,8 (25,08)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-67; 33)	0,0 (-67; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	10,1 (19,52)	2,9 (9,60)	27,1 (32,70)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 33)	16,7 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	0,0 (25,20)	-5,7 (17,97)	8,3 (31,03)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-67; 33)	0,0 (-33; 100)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	14,3 (24,53)	11,3 (20,88)	19,3 (20,23)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)	33,3 (0; 67)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	5,7 (20,95)	3,6 (20,16)	3,9 (33,09)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-67; 67)
<b>Diarrhö</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	14,7 (24,65)	15,0 (26,27)	10,6 (15,89)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 33)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	13,5 (24,28)	12,7 (22,67)	7,8 (18,74)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 67)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	-2,8 (26,48)	-0,0 (28,66)	-2,0 (24,92)
Median (Min, Max)	0,0 (-100; 67)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-33; 67)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	16,2 (29,01)	11,8 (21,53)	16,7 (27,22)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)	0,0 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	0,0 (25,20)	-6,9 (18,64)	4,2 (31,91)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-67; 33)	0,0 (-33; 100)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	8,8 (20,16)	12,7 (22,22)	10,5 (24,98)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-0,8 (21,72)	-5,1 (28,08)	0,0 (35,36)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-33; 100)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; StD: Standardabweichung Quelle: (69GSK, 2022, Tabelle 8.0020)			

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelitems – Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Symptomskalen</b>			
<b>Fatigue</b>			
Woche 7			
n <sup>1</sup>	48	47	17
Responder (%)	21 (44)	14 (30)	8 (47)
Woche 13			
n <sup>1</sup>	29	29	16
Responder (%)	12 (41)	16 (55)	7 (44)
Woche 19			
n <sup>1</sup>	19	27	10
Responder (%)	6 (32)	11 (41)	6 (60)
Woche 25			
n <sup>1</sup>	20	23	7
Responder (%)	7 (35)	9 (39)	5 (71)
Woche 31			
n <sup>1</sup>	15	18	7
Responder (%)	5 (33)	9 (50)	6 (86)
Woche 37			
n <sup>1</sup>	15	13	5
Responder (%)	9 (60)	7 (54)	4 (80)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 11 (73)	14 4 (29)	4 4 (100)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 8 (57)	10 5 (50)	3 3 (100)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 6 (50)	12 4 (33)	4 4 (100)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 7 (64)	11 3 (27)	3 3 (100)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 18 (44)	46 13 (28)	17 5 (29)
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 5 (10)	47 5 (11)	17 2 (12)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 3 (10)	29 3 (10)	16 1 (6)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 3 (16)	27 5 (19)	10 0
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 1 (5)	23 2 (9)	7 1 (14)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 3 (20)	18 1 (6)	7 1 (14)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	13 1 (8)	5 0
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	14 1 (7)	4 1 (25)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 3 (21)	10 0	3 1 (33)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 2 (17)	12 0	4 1 (25)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 2 (18)	11 0	3 1 (33)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 5 (12)	46 4 (9)	17 4 (24)
<b>Schmerz</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 14 (29)	47 17 (36)	17 4 (24)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 9 (31)	29 12 (41)	16 5 (31)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 4 (21)	27 13 (48)	10 4 (40)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 4 (20)	23 8 (35)	7 4 (57)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	18 7 (39)	7 4 (57)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 3 (20)	13 7 (54)	5 2 (40)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	14 6 (43)	4 2 (50)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 6 (43)	10 3 (30)	3 2 (67)



<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 7 (58)	12 4 (33)	4 2 (50)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 5 (45)	11 3 (27)	3 2 (67)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 15 (37)	46 11 (24)	17 3 (18)
<b>Einzelitems</b>			
<b>Atemnot</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 12 (25)	47 3 (6)	17 5 (29)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 5 (17)	29 3 (10)	16 3 (19)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 5 (26)	27 2 (7)	10 5 (50)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 4 (20)	23 1 (4)	7 2 (29)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	18 2 (11)	7 2 (29)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 5 (33)	13 0	5 3 (60)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 5 (33)	14 1 (7)	4 2 (50)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 4 (29)	10 0	3 0

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 3 (25)	12 2 (17)	4 3 (75)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 2 (18)	11 1 (9)	3 2 (67)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 6 (15)	46 4 (9)	17 6 (35)
<b>Schlaflosigkeit</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 18 (38)	47 10 (21)	17 2 (12)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 6 (21)	29 8 (28)	16 3 (19)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 6 (32)	27 7 (26)	10 4 (40)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 7 (35)	23 8 (35)	7 3 (43)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 7 (47)	18 7 (39)	7 3 (43)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 8 (53)	13 4 (31)	5 2 (40)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 7 (47)	14 4 (29)	4 1 (25)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 7 (50)	10 1 (10)	3 3 (100)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 3 (25)	12 1 (8)	4 2 (50)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 3 (27)	11 2 (18)	3 1 (33)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 11 (27)	46 12 (26)	17 3 (18)
<b>Appetitlosigkeit</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 7 (15)	47 8 (17)	17 3 (18)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 5 (17)	29 5 (17)	16 0
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 4 (21)	27 6 (22)	10 1 (10)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 3 (15)	23 5 (22)	7 2 (29)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	18 3 (17)	7 2 (29)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 3 (20)	13 2 (15)	5 3 (60)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 3 (20)	14 4 (29)	4 3 (75)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 4 (29)	10 4 (40)	3 1 (33)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 3 (25)	12 4 (33)	4 1 (25)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 3 (27)	11 3 (27)	3 0

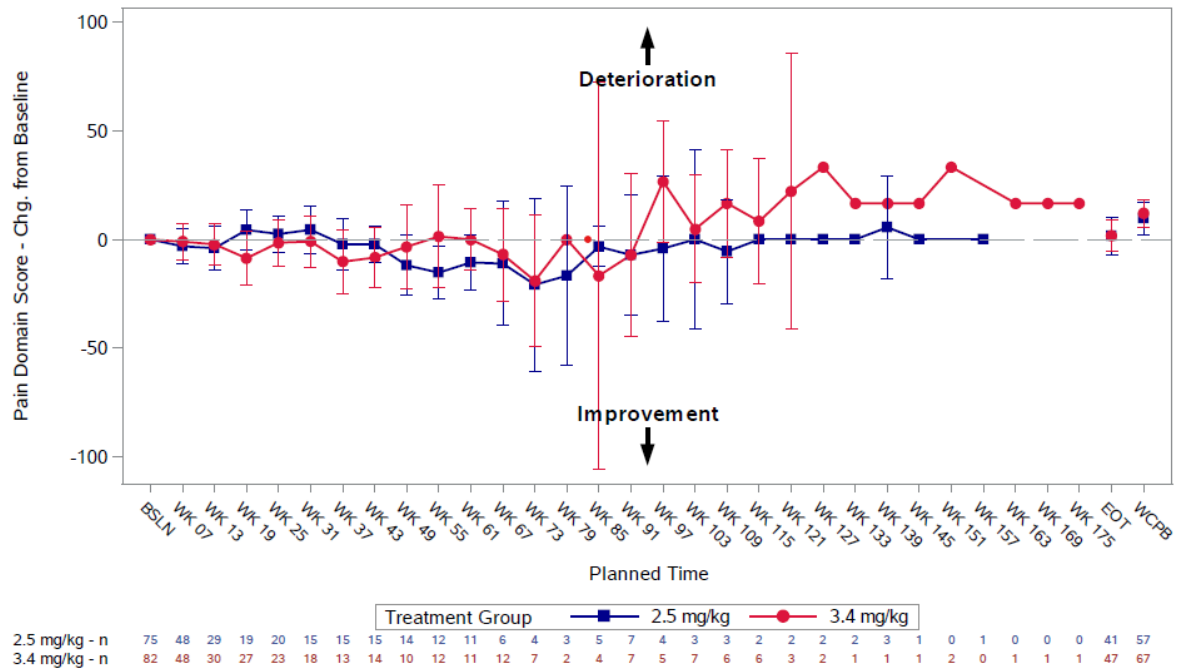
<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 5 (12)	46 10 (22)	17 3 (18)
<b>Obstipation</b>			
Woche 7 Summary score, n <sup>1</sup> Responder (%)	48 6 (13)	47 6 (13)	17 5 (29)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 4 (14)	29 5 (17)	16 2 (13)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 4 (21)	27 3 (11)	10 2 (20)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 3 (15)	23 2 (9)	7 3 (43)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 2 (13)	18 3 (17)	7 3 (43)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 2 (13)	13 2 (15)	5 3 (60)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 3 (20)	14 1 (7)	4 2 (50)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 2 (14)	10 1 (10)	3 3 (100)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 1 (8)	12 1 (8)	4 3 (75)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 1 (9)	11 2 (18)	3 2 (67)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 3 (7)	46 5 (11)	17 4 (24)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Diarrhö</b>			
Woche 7			
n <sup>1</sup>	48	47	17
Responder (%)	9 (19)	9 (19)	4 (24)
Woche 13			
n <sup>1</sup>	29	29	16
Responder (%)	6 (21)	6 (21)	3 (19)
Woche 19			
n <sup>1</sup>	19	27	10
Responder (%)	4 (21)	4 (15)	2 (20)
Woche 25			
n <sup>1</sup>	20	23	7
Responder (%)	5 (25)	5 (22)	4 (57)
Woche 31			
n <sup>1</sup>	15	18	7
Responder (%)	4 (27)	2 (11)	3 (43)
Woche 37			
n <sup>1</sup>	15	13	5
Responder (%)	4 (27)	1 (8)	3 (60)
Woche 43			
n <sup>1</sup>	15	14	4
Responder (%)	4 (27)	0	2 (50)
Woche 49			
n <sup>1</sup>	14	10	3
Responder (%)	2 (14)	0	2 (67)
Woche 55			
n <sup>1</sup>	12	12	4
Responder (%)	3 (25)	0	2 (50)
Woche 61			
n <sup>1</sup>	11	11	3
Responder (%)	2 (18)	0	1 (33)
Behandlungsende			
n <sup>1</sup>	41	46	17
Responder (%)	8 (20)	11 (24)	6 (35)
<sup>1</sup> n: Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quellen: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0040)			

In den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen gab es in der bewertungsrelevanten 2,5 mg/kg KG-Dosisgruppe in allen Items (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö) im Median keine Veränderung von Baseline zum Behandlungsende. Die Analysen der Veränderung zu den einzelnen Visiten ergeben ein ähnliches Bild (Woche 7-13 siehe Tabelle 4-154; Woche 19-175 siehe Modul 5 (<sup>69</sup>GSK, 2022)).

Betrachtet man den Verlauf der EORTC-QLQ C30 Subskalen Schmerz und Fatigue über die Zeit, so zeigen sich Tendenzen zur Verbesserung der Werte für Fatigue (siehe Abbildung 4-53) und Schmerzen (siehe Abbildung 4-52) im Vergleich zu Beginn der Behandlung. Die Interpretation zu den hier dargestellten späteren Zeitpunkten ist eingeschränkt durch die kleinen Stichprobengrößen.

Hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserungen um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline berichten zu Woche 7 und Woche 13 44% bzw. 41% der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantwortet haben, eine Verbesserung in der Subskala Fatigue, welche sich auch zu Behandlungsende bei 44% der Patienten zeigt. Auch in der Subskala Schmerz ist bereits zu Woche 7 und Woche 13 der Anteil an Respondern hoch mit 29% bzw. 31% und liegt zu Behandlungsende schließlich bei einem Anteil von 37%. In der Subskala Schlaflosigkeit ist bei einem hohen Anteil eine Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte zu erkennen mit 38% zu Woche 7 und 21% zu Woche 13. Zu Behandlungsende lag der Anteil an Respondern dann bei 27%. Auch in den weiteren Skalen zeigten sich zu Behandlungsende eine Verbesserung, hier insbesondere zu nennen in der Symptomskala Diarrhö mit einem Anteil von 20%, und Atemnot bei 15% der Patienten.



Note 1: Interval shown represents 95% confident limits around mean at each planned time.  
 Note 2: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-52: EORTC QLQ-C30 Schmerz: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2)

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; KI: Konfidenzintervall

Quelle: (76GSK, 2022, Figure 8.10037)

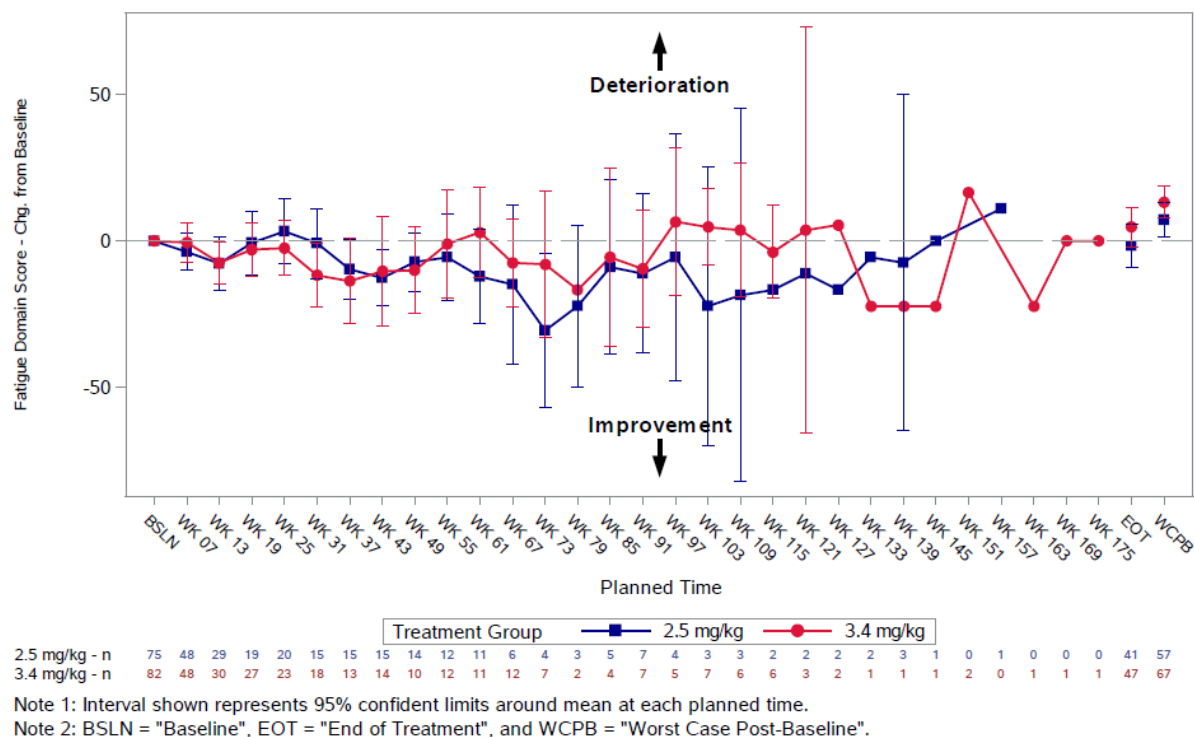


Abbildung 4-53: EORTC QLQ-C30 Fatigue: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2)

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; KI: Konfidenzintervall  
 Quelle: (76GSK, 2022, Figure 8.10038)

#### 4.3.2.3.4.6 Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-156: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist eine Ergänzung zu dem mehrdimensionalen EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Er umfasst 20 Fragen, die sich auf vier myelomspezifische Lebensqualitätsdomänen beziehen: krankheitsbedingte Symptome, Zukunftsperspektive, Körperwahrnehmung und Nebenwirkungen. Drei der vier Domänen sind mehrdimensionale Skalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Zukunftsperspektive). Die Körperwahrnehmung ist eine eindimensionale Skala, die sich mit körperlicher Attraktivität befasst. Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für krankheitsbedingte Symptome und Nebenwirkungen repräsentiert ein hohes Level an Symptomatik oder Problemen, während ein hoher Score für Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung ein positives Ergebnis darstellt.</p> <p>Die Symptomskalen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der</p>



<p>jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt für QLQ-MY20 Domänen-Score nach Visite und zu Behandlungsende und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>• Aktueller Wert zu Baseline und Veränderung des Scores von Baseline in den Symptomskalen; Mittelwert (StD) und Median (Min, Max)</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit MCID <math>\geq 10</math> Punkten Verbesserung (Responder) nach Visite (bis Woche 61) und zum Behandlungsende in den Symptomskalen</li> <li>• Graphische Darstellung der Scores der Skala Krankheitssymptome von Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt; Mittelwert mit 95% KI</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p>
<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; QoL: Quality of life; StD: Standardabweichung</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-157: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-158: Rücklaufquote zum Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Domänenscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Baseline</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	97	99	25
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	72 (74)	82 (83)	20 (80)
<b>Woche 7</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	67	74	20
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	56 (84)	53 (72)	17 (85)
<b>Woche 13</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	42	51	17
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	33 (79)	33 (65)	16 (94)
<b>Woche 19</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	32	44	12
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	21 (66)	30 (68)	10 (83)
<b>Woche 25</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	29	35	10
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	21 (72)	28 (80)	7 (70)
<b>Woche 31</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	24	29	8
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	17 (71)	21 (72)	7 (88)
<b>Woche 37</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	21	23	6
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	16 (76)	15 (65)	5 (83)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Woche 43</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	19	20	5
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	16 (84)	15 (75)	4 (80)
<b>Woche 49</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	18	18	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	15 (83)	11 (61)	3 (75)
<b>Woche 55</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	16	16	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	13 (81)	13 (81)	4 (100)
<b>Woche 61</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	15	15	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	12 (80)	12 (80)	3 (75)
<b>Woche 67</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	12	15	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	7 (58)	13 (87)	0
<b>Woche 73</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	10	12	4
n (%), Patienten mit QLQ-C30 Summenscore <sup>a</sup>	5 (50)	8 (67)	1 (25)
<b>Woche 76-187<sup>b</sup></b>	Nd	Nd	Nd
<b>Behandlungsende</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	95	97	25
n (%), Patienten mit QLQ-MY20 Domänenscore <sup>a</sup>	49 (52)	50 (52)	19 (76)
<p>a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird.</p> <p>B: Nicht dargestellt, da Rücklaufquote zu gering (siehe (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 8.10010))</p> <p>n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Nd: Nicht dargestellt; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module</p>			

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b> <b>Lyophilisat</b>
Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.10010)			

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-MY20 Domänenscore (siehe Tabelle 4-158) zeigen, dass bis zu Woche 13 mehr als 70% der Patienten, die noch in der Studie verblieben waren, den Fragebogen beantworteten. Zu Woche 19 fällt die Rücklaufquote unter 70%. An den folgenden Zeitpunkten (Woche 25-61) liegt die Rücklaufquote, bezogen auf die Patienten, die noch in der Studie waren, jeweils über 70%. Ab Woche 73 liegen die Rücklaufquoten unter 70%. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 bis 187 werden daher nicht dargestellt und können dem Modul 5 entnommen werden (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 8.10010). Zu Behandlungsende beträgt die Rücklaufquote 52%.

Im Folgenden werden für die Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline exemplarisch die Daten zu Woche 7 und Woche 13 sowie zu Behandlungsende dargestellt. Die Analysen zu den nachfolgenden Zeitpunkten können Modul 5 entnommen werden (<sup>69</sup>GSK, 2022). Die Responderanalysen werden zu den Zeitpunkten mit >70% Rücklaufquote sowie ergänzend zur Visite zu Behandlungsende dargestellt. Die Responderanalysen zu weiteren Zeitpunkten sind im Modul 5 beigefügt (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 8.0080).

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Veränderung von Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b> <b>Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Krankheitssymptome</b>			
<i>Baseline</i>			
<b>n</b>	72	82	20
Mittelwert (StD)	29,3 (24,41)	30,1 (24,55)	27,5 (17,43)
Median (Min, Max)	25,0 (0; 100)	25,0 (0; 100)	27,8 (0; 56)
<i>Woche 7</i>			
<b>n</b>	56	53	17
Mittelwert (StD)	27,2 (22,34)	28,5 (21,57)	26,8 (17,92)
Median (Min, Max)	25,0 (0; 100)	22,2 (0; 78)	27,8 (0; 61)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	47	45	16
Mittelwert (StD)	-1,8 (19,73)	-1,0 (17,78)	-2,8 (12,17)
Median (Min, Max)	0,0 (-39; 44)	0,0 (-67; 33)	0,0 (-28; 22)
<i>Woche 13</i>			
n	33	33	16
Mittelwert (StD)	26,9 (24,93)	21,9 (20,31)	26,7 (23,06)
Median (Min, Max)	22,2 (0; 100)	16,7 (0; 83)	22,2 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	28	28	15
Mittelwert (StD)	-1,0 (16,22)	-3,2 (22,95)	1,1 (25,65)
Median (Min, Max)	0,0 (-28; 44)	0,0 (-61; 44)	0,0 (-39; 78)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	27,8 (24,43)	28,9 (21,94)	28,7 (22,93)
Median (Min, Max)	22,2 (0; 89)	25,0 (0; 72)	22,2 (0; 78)
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	39	46	16
Mittelwert (StD)	-0,6 (17,28)	2,5 (18,36)	4,9 (24,50)
Median (Min, Max)	-5,6 (-28; 44)	0,0 (-50; 39)	8,3 (-39; 56)
<b>Nebenwirkungen der Behandlung</b>			
<i>Baseline</i>			
n	72	82	20
Mittelwert (StD)	19,9 (14,89)	18,1 (14,93)	17,3 (10,32)
Median (Min, Max)	14,8 (0; 59)	14,8 (0; 63)	14,8 (0; 44)
<i>Woche 7</i>			
n	56	53	17
Mittelwert (StD)	20,0 (15,41)	18,4 (12,96)	19,4 (14,05)
Median (Min, Max)	16,7 (0; 53)	18,5 (0; 57)	14,8 (0; 50)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	47	45	16
Mittelwert (StD)	1,5 (9,21)	0,4 (13,33)	0,2 (15,49)
Median (Min, Max)	0,0 (-15; 26)	0,0 (-48; 33)	2,0 (-33; 22)
<i>Woche 13</i>			
n	33	33	16
Mittelwert (StD)	20,8 (14,76)	14,4 (14,50)	20,6 (22,41)
Median (Min, Max)	18,5 (0; 57)	10,0 (0; 63)	16,7 (4; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	28	28	15
Mittelwert (StD)	2,0 (10,44)	-1,7 (11,96)	6,8 (23,69)
Median (Min, Max)	3,3 (-22; 22)	0,0 (-26; 30)	0,0 (-15; 85)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	21,8 (15,86)	18,6 (13,44)	18,4 (12,95)
Median (Min, Max)	22,2 (0; 59)	18,5 (0; 52)	14,8 (0; 47)
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	39	46	16
Mittelwert (StD)	4,0 (10,98)	4,0 (12,61)	3,7 (10,75)
Median (Min, Max)	3,7 (-26; 37)	3,7 (-30; 41)	4,8 (-15; 19)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; StD: Standardabweichung Quelle: (69)GSK, 2022, Tabelle 8.0070)			

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen – Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Krankheitssymptome</b>			
Woche 7			
n <sup>1</sup>	47	45	16
Responder (%)	17 (36)	10 (22)	6 (38)
Woche 13			
n <sup>1</sup>	28	28	15
Responder (%)	8 (29)	8 (29)	4 (27)
Woche 19			
n <sup>1</sup>	18	25	10
Responder (%)	5 (28)	9 (36)	4 (40)
Woche 25			
n <sup>1</sup>	19	23	7
Responder (%)	7 (37)	9 (39)	3 (43)
Woche 31			
n <sup>1</sup>	14	18	7
Responder (%)	3 (21)	9 (50)	3 (43)
Woche 37			
n <sup>1</sup>	14	13	5
Responder (%)	4 (29)	6 (46)	2 (40)
Woche 43			
n <sup>1</sup>	15	13	4
Responder (%)	5 (33)	7 (54)	2 (50)
Woche 49			
n <sup>1</sup>	14	10	3
Responder (%)	9 (64)	5 (50)	3 (100)
Woche 55			
n <sup>1</sup>	12	12	4
Responder (%)	7 (58)	3 (25)	2 (50)
Woche 61			
n <sup>1</sup>	11	11	3
Responder (%)	5 (45)	4 (36)	2 (67)
Behandlungsende			
n <sup>1</sup>	39	46	16
Responder (%)	14 (36)	10 (22)	3 (19)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Nebenwirkung der Behandlung</b>			
Woche 7			
n <sup>1</sup>	47	45	16
Responder (%)	5 (11)	6 (13)	4 (25)
Woche 13			
n <sup>1</sup>	28	28	15
Responder (%)	4 (14)	7 (25)	3 (20)
Woche 19			
n <sup>1</sup>	18	25	10
Responder (%)	3 (17)	5 (20)	1 (10)
Woche 25			
n <sup>1</sup>	19	23	7
Responder (%)	1 (5)	4 (17)	0
Woche 31			
n <sup>1</sup>	14	18	7
Responder (%)	0	4 (22)	1 (14)
Woche 37			
n <sup>1</sup>	14	13	5
Responder (%)	0	4 (31)	0
Woche 43			
n <sup>1</sup>	15	13	4
Responder (%)	2 (13)	3 (23)	1 (25)
Woche 49			
n <sup>1</sup>	14	10	3
Responder (%)	0	1 (10)	1 (33)
Woche 55			
n <sup>1</sup>	12	12	4
Responder (%)	1 (8)	0	1 (25)
Woche 61			
n <sup>1</sup>	11	11	3
Responder (%)	2 (18)	1 (9)	0
Behandlungsende			
n <sup>1</sup>	39	46	16
Responder (%)	3 (8)	6 (13)	2 (13)
<sup>1</sup> n=Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline, als auch Wert zum Erhebungszeitpunkt n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0080)			



Die Auswertung der EORTC QLQ-MY20 Fragebögen ergab in der Symptomskala Krankheitssymptome eine leichte mediane Verschlechterung von Baseline zu Behandlungsende (siehe Tabelle 4-159). In der Dimension Nebenwirkungen der Behandlung war eine leichte Verbesserung des Scores von Baseline zu Woche 13 bzw. zu Behandlungsende messbar mit im Median 3,3 Punkten (Spanne -22, 22) bzw. 3,7 Punkten (Spanne -26, 37; siehe Tabelle 4-159).

Die graphische Darstellung der Scores der Dimension Krankheitssymptome über die Zeit (siehe Abbildung 4-54) zeigt, dass im Verlauf der Behandlung ein Trend zu einer Verbesserung zu erkennen ist. Die Einzelwerte und Änderung zu Baseline sind für Woche 7 und 13 in Tabelle 4-159 dargestellt, die Werte zu Woche 61-175 können Modul 5 entnommen werden (siehe (<sup>69</sup>GSK, 2022)).

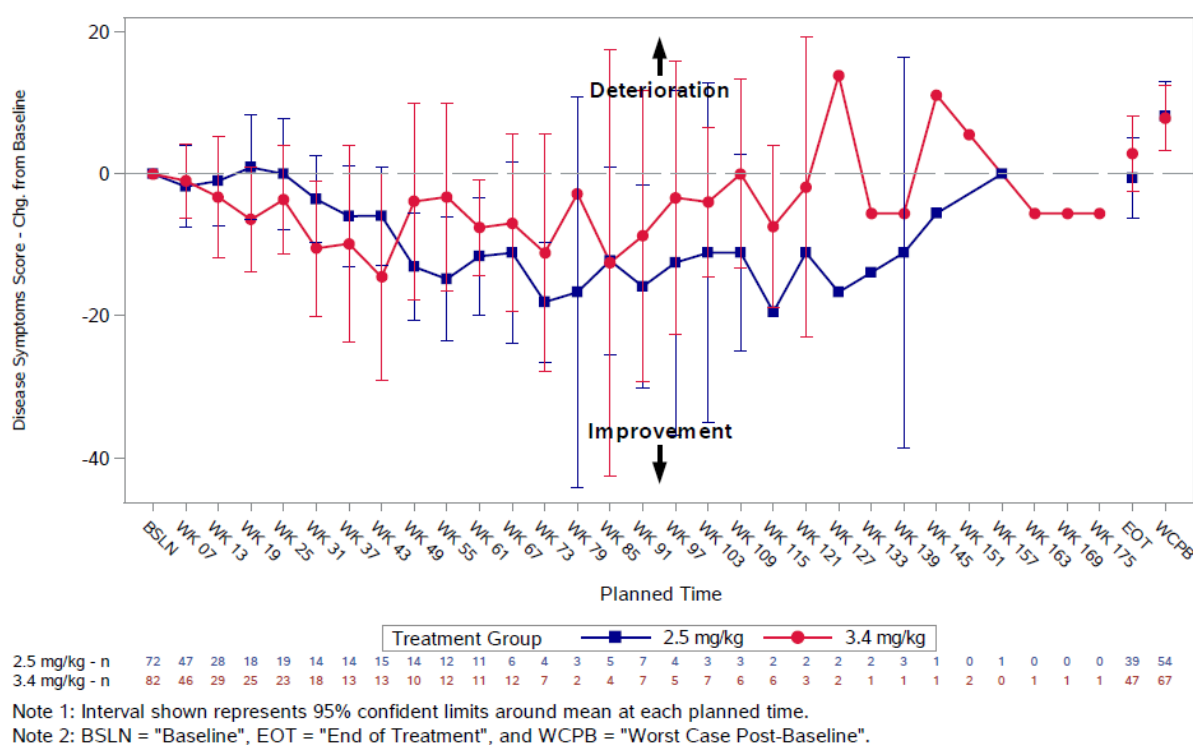


Abbildung 4-54: EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2)

EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module, KI: Konfidenzintervall

Quelle: (<sup>76</sup>GSK, 2022, Figure 8.10043)

Die Responderanalyse zu der klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte zeigt, dass 36% der Patienten, welche noch in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantworteten, zu Behandlungsende eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der Dimension Krankheitssymptome erreichten. In der Domäne Nebenwirkungen der Behandlung zeigte sich bei 8% der Patienten zu Behandlungsende eine klinisch relevante Verbesserung (siehe Tabelle 4-160).

#### 4.3.2.3.4.7 Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen. Dazu gehören fünf funktionale Skalen (körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktionen), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), eine globale Gesundheitszustands/Lebensqualitäts-Skala und sechs einzelne Items (Obstipation, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten). Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für funktionale Skalen und für den globalen Gesundheitszustand/QoL repräsentiert eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Score für Symptomskalen und Einzelitems eine erhöhte Symptomatik darstellt.</p> <p>Die Symptomskalen und Einzelitems zu den Symptomen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen sowie die Skala globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt nach Visite und zum Behandlungsende und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>• Aktueller Wert zu Baseline und Veränderung des Scores von Baseline in den funktionellen Subskalen / Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand; Mittelwert (StD) und Median (Min, Max)</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit MCID <math>\geq 10</math> Punkten Verbesserung (Responder) nach Visite (bis Woche 61) und zum Behandlungsende in den funktionellen Subskalen / Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand</li> <li>• Graphische Darstellung der Scores der Skala Globaler Gesundheitszustand von Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt; Mittelwert mit 95% KI</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis</i> Population.</p>
<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QoL: Quality of life</p>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-162: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30  
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 Summenscore sind in Abschnitt 4.3.2.3.4.5 dargestellt (siehe Tabelle 4-153).

Es erfolgt analog zu Abschnitt 4.3.2.3.4.5 eine Darstellung der Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline mit exemplarischer Darstellung der Daten zu Woche 7 und Woche 13 sowie zu Behandlungsende. Die Analysen zu den weiteren Zeitpunkten können dem Modul 5 entnommen werden (<sup>69</sup>GSK, 2022). Die Responderanalysen werden zu den Zeitpunkten mit >70% Rücklaufquote sowie ergänzend zur Visite zu Behandlungsende dargestellt. Die Responderanalysen zu weiteren Zeitpunkten sind im Modul 5 beigefügt (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 8.0040).

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Veränderung zu Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	54,2 (23,55)	57,0 (22,89)	59,8 (18,83)
Median (Min, Max)	58,3 (0; 92)	58,3 (0; 100)	66,7 (17; 92)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	58,0 (18,36)	56,2 (22,23)	62,7 (19,79)
Median (Min, Max)	58,3 (0; 83)	58,3 (17; 100)	66,7 (8; 83)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	-0,7 (20,47)	-4,1 (18,54)	1,5 (23,80)
Median (Min, Max)	0,0 (-50; 50)	0,0 (-50; 33)	0,0 (-67; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	57,3 (23,18)	65,4 (20,73)	63,0 (22,35)
Median (Min, Max)	58,3 (0; 100)	66,7 (33; 100)	66,7 (17; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	-3,2 (18,42)	6,0 (16,50)	1,0 (14,23)
Median (Min, Max)	0,0 (-42; 25)	8,3 (-17; 50)	0,0 (-17; 33)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	51,9 (23,15)	47,3 (22,17)	55,7 (21,88)
Median (Min, Max)	50,0 (0; 100)	50,0 (8; 100)	66,7 (8; 83)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-8,1 (19,50)	-11,6 (22,46)	-3,9 (15,34)
Median (Min, Max)	0,0 (-50; 33)	-8,3 (-75; 33)	0,0 (-33; 17)
<b>Körperliche Funktion</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	67,4 (25,01)	70,2 (22,67)	80,0 (13,80)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	76,7 (7; 100)	80,0 (47; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	70,9 (23,22)	71,4 (20,67)	74,5 (24,52)
Median (Min, Max)	73,3 (13; 100)	73,3 (13; 100)	86,7 (20; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	4,4 (15,70)	-1,0 (21,93)	-5,5 (24,18)
Median (Min, Max)	3,3 (-33; 67)	0,0 (-40; 67)	0,0 (-60; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	69,3 (25,82)	78,2 (15,77)	68,3 (27,05)
Median (Min, Max)	66,7 (7; 100)	80,0 (47; 100)	73,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	0,7 (14,62)	4,1 (11,19)	-12,5 (23,84)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 27)	0,0 (-13; 40)	-6,7 (-87; 13)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	68,7 (27,02)	67,2 (22,57)	67,7 (24,17)
Median (Min, Max)	73,3 (7; 100)	66,7 (13; 100)	73,3 (7; 100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-0,8 (21,20)	-6,2 (21,29)	-13,3 (24,38)
Median (Min, Max)	0,0 (-40; 67)	-6,7 (-67; 73)	-20,0 (-73; 27)
<b>Rollenfunktion</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	62,0 (34,39)	66,1 (31,15)	72,0 (22,65)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (33; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	63,7 (33,05)	64,2 (29,82)	64,7 (31,11)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	0,3 (33,24)	-6,0 (35,68)	-7,8 (25,08)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-83; 100)	-16,7 (-67; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	64,1 (35,39)	71,6 (25,80)	65,6 (31,90)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	2,3 (33,55)	-0,6 (32,88)	-6,3 (30,96)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-83; 83)	0,0 (-100; 33)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	66,3 (32,18)	61,0 (30,04)	58,8 (30,62)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-0,4 (30,84)	-8,3 (33,66)	-16,7 (30,62)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	-8,3 (-67; 100)	-16,7 (-100; 33)
<b>Emotionale Funktion</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	78,1 (21,74)	77,4 (21,42)	76,9 (17,24)
Median (Min, Max)	83,3 (8; 100)	83,3 (0; 100)	75,0 (33; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	80,0 (20,77)	79,2 (21,92)	75,0 (19,54)
Median (Min, Max)	83,3 (33; 100)	83,3 (8; 100)	75,0 (33; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	1,4 (18,86)	1,4 (27,10)	-4,4 (21,27)
Median (Min, Max)	0,0 (-42; 67)	0,0 (-67; 75)	-8,3 (-42; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	77,8 (27,22)	84,1 (20,96)	72,4 (25,59)
Median (Min, Max)	91,7 (8; 100)	91,7 (0; 100)	79,2 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	-2,0 (23,00)	-0,0 (25,00)	-9,4 (23,35)
Median (Min, Max)	0,0 (-92; 25)	0,0 (-67; 75)	-8,3 (-75; 33)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	75,5 (24,32)	74,5 (21,32)	71,5 (17,42)
Median (Min, Max)	83,3 (0; 100)	75,0 (0; 100)	66,7 (42; 100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-6,7 (24,45)	-6,2 (21,04)	-10,8 (17,37)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 33)	-8,3 (-50; 67)	-8,3 (-33; 33)
<b>Kognitive Funktion</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	76,4 (23,74)	81,9 (19,10)	83,3 (13,61)
Median (Min, Max)	83,3 (0; 100)	83,3 (17; 100)	83,3 (67; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	78,9 (19,29)	81,2 (20,55)	83,3 (19,54)
Median (Min, Max)	83,3 (17; 100)	83,3 (17; 100)	83,3 (33; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	4,5 (20,55)	-2,1 (21,03)	-1,0 (20,81)
Median (Min, Max)	0,0 (-50; 50)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-33; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	76,3 (23,95)	83,8 (15,62)	70,8 (28,22)
Median (Min, Max)	83,3 (17; 100)	83,3 (50; 100)	83,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	2,3 (23,45)	-1,1 (15,39)	-15,6 (27,53)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-50; 17)	-16,7 (-83; 17)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	76,9 (24,72)	74,3 (26,77)	76,3 (13,96)
Median (Min, Max)	83,3 (0; 100)	83,3 (0; 100)	83,3 (50; 100)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-3,3 (25,88)	-11,2 (26,07)	-9,8 (13,25)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-83; 67)	-16,7 (-33; 17)
<b>Soziale Funktion</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	69,8 (29,09)	70,1 (27,43)	72,7 (22,74)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (17; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	74,3 (24,21)	71,5 (25,39)	72,5 (27,60)
Median (Min, Max)	83,3 (0; 100)	66,7 (0; 100)	83,3 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	3,8 (29,02)	1,1 (32,49)	-1,0 (33,58)
Median (Min, Max)	0,0 (-100; 50)	0,0 (-83; 100)	0,0 (-83; 50)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	72,2 (27,85)	76,0 (24,68)	66,7 (26,53)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	83,3 (0; 100)	66,7 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	-4,0 (28,75)	1,7 (28,64)	-7,3 (31,01)
Median (Min, Max)	0,0 (-100; 50)	0,0 (-83; 50)	0,0 (-83; 50)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	72,8 (29,40)	65,0 (28,42)	62,3 (23,47)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-4,1 (26,56)	-10,1 (25,93)	-8,8 (31,80)
Median (Min, Max)	0,0 (-100; 50)	-8,3 (-83; 33)	0,0 (-67; 50)
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>			
<i>Baseline</i>			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	19,1 (30,10)	15,4 (27,31)	18,2 (24,62)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)
<i>Woche 7</i>			
n	57	55	17
Mittelwert (StD)	18,7 (27,47)	13,3 (26,91)	17,6 (23,91)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 67)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	48	47	17
Mittelwert (StD)	-4,9 (25,72)	2,8 (24,90)	0,0 (16,67)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 67)	0,0 (-67; 100)	0,0 (-33; 33)
<i>Woche 13</i>			
n	33	34	16
Mittelwert (StD)	18,2 (26,47)	16,7 (24,96)	25,0 (31,03)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	16,7 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	29	29	16
Mittelwert (StD)	-4,6 (23,10)	4,6 (19,36)	10,4 (20,07)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 33)	0,0 (-33; 67)	0,0 (0; 67)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	18,4 (27,27)	23,3 (32,47)	24,6 (26,86)
Median (Min, Max)	0,0 (0; 100)	0,0 (0; 100)	33,3 (0; 100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b> <b>Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	41	46	17
Mittelwert (StD)	-1,6 (24,67)	12,3 (25,68)	5,9 (21,20)
Median (Min, Max)	0,0 (-100; 67)	0,0 (-33; 100)	0,0 (-33; 33)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; StD: Standardabweichung Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0020)			

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b> <b>Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität</b>			
Woche 7			
n <sup>1</sup>	48	47	17
Responder (%)	13 (27)	8 (17)	5 (29)
Woche 13			
n <sup>1</sup>	29	29	16
Responder (%)	6 (21)	8 (28)	3 (19)
Woche 19			
n <sup>1</sup>	19	27	10
Responder (%)	2 (11)	7 (26)	1 (10)
Woche 25			
n <sup>1</sup>	20	23	7
Responder (%)	1 (5)	7 (30)	1 (14)
Woche 31			
n <sup>1</sup>	15	18	7
Responder (%)	3 (20)	9 (50)	2 (29)
Woche 37			
n <sup>1</sup>	15	13	5
Responder (%)	3 (20)	2 (15)	2 (40)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 2 (13)	14 6 (43)	4 2 (50)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 4 (29)	10 4 (40)	3 2 (67)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 4 (33)	12 2 (17)	4 0
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 3 (27)	11 1 (9)	3 0
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 7 (17)	46 4 (9)	17 3 (18)
<b>Körperliche Funktion</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 13 (27)	47 7 (15)	17 5 (29)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 8 (28)	29 6 (21)	16 1 (6)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 3 (16)	27 7 (26)	10 2 (20)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 4 (20)	23 8 (35)	7 2 (29)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 1 (7)	18 6 (33)	7 3 (43)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	13 7 (54)	5 3 (60)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 3 (20)	14 6 (43)	4 3 (75)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 3 (21)	10 4 (40)	3 2 (67)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 4 (33)	12 3 (25)	4 1 (25)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 3 (27)	11 3 (27)	3 3 (100)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 11 (27)	46 3 (7)	17 3 (18)
<b>Rollenfunktion</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 18 (38)	47 11 (23)	17 4 (24)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 10 (34)	29 7 (24)	16 4 (25)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 5 (26)	27 9 (33)	10 3 (30)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 8 (40)	23 9 (39)	7 4 (57)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 7 (47)	18 7 (39)	7 4 (57)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 7 (47)	13 6 (46)	5 3 (60)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 7 (47)	14 5 (36)	4 2 (50)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 7 (50)	10 4 (40)	3 3 (100)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 5 (42)	12 3 (25)	4 2 (50)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 5 (45)	11 2 (18)	3 2 (67)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 13 (32)	46 13 (28)	17 2 (12)
<b>Emotionale Funktion</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 8 (17)	47 12 (26)	17 3 (18)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 7 (24)	29 6 (21)	16 2 (13)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 6 (32)	27 7 (26)	10 2 (20)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 4 (20)	23 6 (26)	7 1 (14)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	18 4 (22)	7 2 (29)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 2 (13)	13 2 (15)	5 2 (40)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 5 (33)	14 5 (36)	4 0
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 4 (29)	10 2 (20)	3 2 (67)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 4 (33)	12 3 (25)	4 1 (25)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 4 (36)	11 1 (9)	3 2 (67)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 6 (15)	46 5 (11)	17 1 (6)
<b>Kognitive Funktion</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 19 (40)	47 10 (21)	17 6 (35)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 8 (28)	29 7 (24)	16 3 (19)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 5 (26)	27 8 (30)	10 1 (10)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 5 (25)	23 7 (30)	7 1 (14)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 5 (33)	18 3 (17)	7 1 (14)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	13 4 (31)	5 2 (40)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 5 (33)	14 1 (7)	4 0
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 4 (29)	10 3 (30)	3 0
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 4 (33)	12 2 (17)	4 1 (25)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 4 (36)	11 2 (18)	3 1 (33)

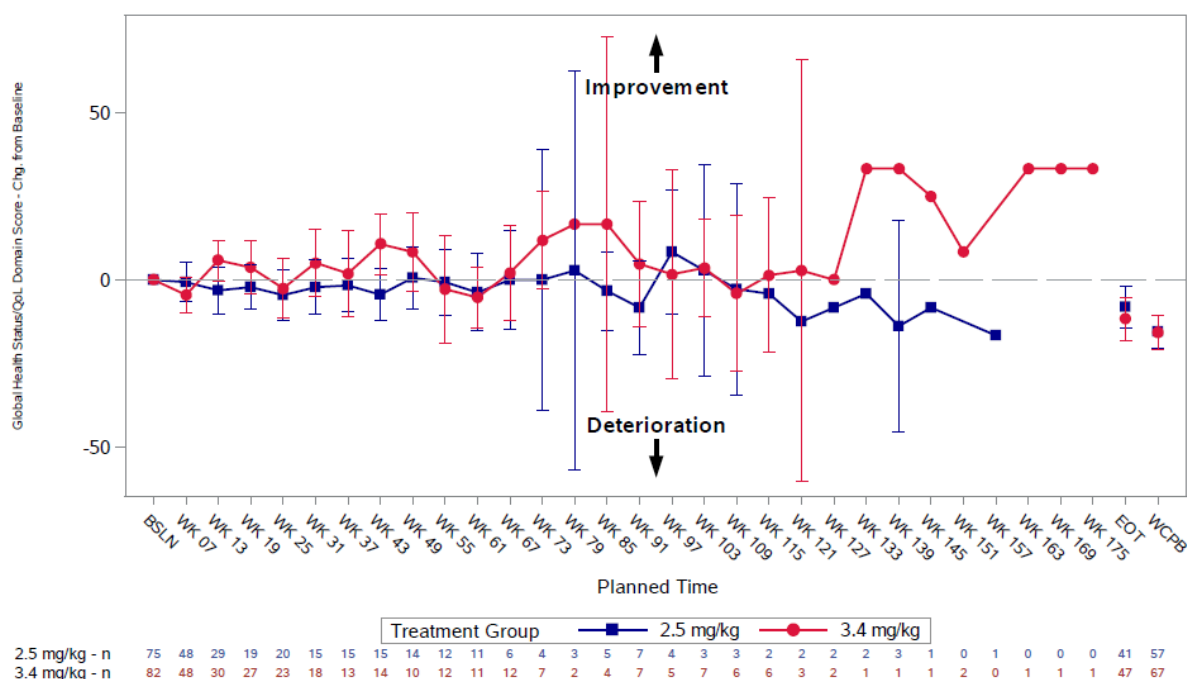
<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 9 (22)	46 7 (15)	17 1 (6)
<b>Soziale Funktion</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 21 (44)	47 18 (38)	17 7 (41)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 9 (31)	29 12 (41)	16 4 (25)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 5 (26)	27 13 (48)	10 2 (20)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 4 (20)	23 14 (61)	7 3 (43)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 5 (33)	18 12 (67)	7 1 (14)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 5 (33)	13 7 (54)	5 3 (60)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	14 9 (64)	4 3 (75)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 4 (29)	10 5 (50)	3 3 (100)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 7 (58)	12 7 (58)	4 3 (75)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 7 (64)	11 4 (36)	3 3 (100)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 10 (24)	46 9 (20)	17 3 (18)



<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	48 11 (23)	47 5 (11)	17 2 (12)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	29 5 (17)	29 2 (7)	16 0
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 4 (21)	27 4 (15)	10 0
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	20 4 (20)	23 3 (13)	7 1 (14)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 3 (20)	18 3 (17)	7 1 (14)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 2 (13)	13 2 (15)	5 0
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 2 (13)	14 3 (21)	4 1 (25)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 2 (14)	10 0	3 1 (33)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 1 (8)	12 2 (17)	4 0
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 2 (18)	11 2 (18)	3 0
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	41 6 (15)	46 1 (2)	17 2 (12)
<sup>1</sup> n: Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0040)			

In der Auswertung des EORTC QLQ-C30 gab es in der bewertungsrelevanten 2,5 mg/kg KG-Dosisgruppe in allen Dimensionen der Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und finanzielle Schwierigkeiten) und dem globalen Gesundheitszustand im Median keine relevante Veränderung von Baseline zu Woche 7, Woche 13 (siehe Tabelle 4-163) sowie Woche 19-61 (nicht dargestellt, siehe Modul 5 (<sup>69</sup>GSK, 2022)) oder zu Behandlungsende.

Im Folgenden ist der Verlauf der Werte von Baseline über die Zeit der relevanten Subskala Globaler Gesundheitsstatus zum finalen Datenschnitt (31.03.2022) dargestellt. Anhand der Grafik ist zu erkennen, dass der Score der EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala im Durchschnitt über die Zeit stabil blieb (siehe Abbildung 4-55). Die Interpretation zu späteren Zeitpunkten ist eingeschränkt durch die kleine Stichprobengröße.



Note 1: Interval shown represents 95% confident limits around mean at each planned time.  
 Note 2: BSLN = "Baseline". EOT = "End of Treatment". and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-55: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität: Veränderung von Baseline und 95% KI (Finale Analyse, DREAMM-2)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;  
 QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module  
 Quelle: (<sup>76</sup>GSK, 2022, Figure 8.10039)

Die Responderanalysen zu den klinisch relevanten Verbesserungen um mindestens 10 Punkte zeigen, dass im Vergleich von Baseline zu Behandlungsende bei einem relevanten Anteil der Patienten, welche zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren und den

Fragebogen beantworteten, klinisch relevante Verbesserungen in verschiedenen Dimensionen der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen vorlagen (siehe Tabelle 4-164). Zu Behandlungsende berichteten 27% der Patienten von einer verbesserten körperlichen Funktion, die Rollenfunktion verbesserte sich bei 32%, die soziale Funktion bei 24%, der globale Gesundheitszustand bei 17% und finanzielle Schwierigkeiten bei 15% der Patienten.

#### 4.3.2.3.4.8 Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-165: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist eine Ergänzung zu dem mehrdimensionalen EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Er umfasst 20 Fragen, die sich auf vier myelomspezifische Lebensqualitätsdomänen beziehen: krankheitsbedingte Symptome, Zukunftsperspektive, Körperwahrnehmung und Nebenwirkungen. Drei der vier Domänen sind mehrdimensionale Skalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Zukunftsperspektive). Die Körperwahrnehmung ist eine eindimensionale Skala, die sich mit körperlicher Attraktivität befasst. Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für krankheitsbedingte Symptome und Nebenwirkungen repräsentiert ein hohes Level an Symptomatik oder Problemen, während ein hoher Score für Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung ein positives Ergebnis darstellt.</p> <p>Die Symptomskalen werden der Dimension Morbidität zugeordnet und die funktionellen Skalen der Domäne Lebensqualität. Die Darstellung erfolgt daher getrennt unter der jeweiligen Domäne.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt für QLQ-MY20 Domänen-Score nach Visite und zu Behandlungsende und Prozentsatz der Patienten mit einem Wert bezogen auf die verbleibenden Patienten in der Studie (Rücklaufquote)</li> <li>• Aktueller Wert zu Baseline und Veränderung des Scores von Baseline in den Funktionsskalen; Mittelwert (StD) und Median (Min, Max)</li> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit MCID <math>\geq 10</math> Punkten Verbesserung (Responder) nach Visite (bis Woche 61) zum Behandlungsende in den einzelnen Funktionsskalen</li> </ul> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Analysis Population</i>.</p>

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;  
 MCID: Minimal Clinically Important Difference; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item  
 Multiple Myeloma Module; QoL: Quality of life; StD: Standardabweichung

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-166: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Rücklaufquote zum QLQ-MY20 Domänenscore sind in Abschnitt 4.3.2.3.4.6 dargestellt (siehe Tabelle 4-158).

Es erfolgt analog zu Abschnitt 4.3.2.3.4.6 eine Darstellung der Analysen der Veränderung der Scores zu Baseline mit exemplarischer Darstellung der Daten zu Woche 7 und Woche 13 sowie zu Behandlungsende. Die Analysen zu den folgenden Zeitpunkten können dem Modul 5 entnommen werden (<sup>69</sup>GSK, 2022). Die Responderanalysen werden zu den Zeitpunkten mit >70% Rücklaufquote sowie ergänzend zur Visite zu Behandlungsende dargestellt. Die Responderanalysen zu weiteren Zeitpunkten sind im Modul 5 beigefügt (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 8.0080).

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20  
Funktionsskalen – Veränderung von Baseline (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Zukunftsperspektive</b>			
<i>Baseline</i>			
n	72	82	20
Mittelwert (StD)	60,6 (24,52)	60,7 (25,91)	53,3 (28,29)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	55,6 (0; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	56	53	17
Mittelwert (StD)	66,9 (24,57)	65,2 (26,78)	63,4 (22,49)
Median (Min, Max)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (22; 89)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	47	45	16
Mittelwert (StD)	2,8 (25,11)	4,2 (29,99)	8,3 (24,51)
Median (Min, Max)	0,0 (-100; 56)	0,0 (-89; 67)	0,0 (-22; 67)
<i>Woche 13</i>			
n	33	33	16
Mittelwert (StD)	65,7 (30,73)	69,4 (22,57)	61,1 (26,91)
Median (Min, Max)	77,8 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	28	28	15
Mittelwert (StD)	-2,0 (24,39)	8,3 (22,55)	-2,2 (27,28)
Median (Min, Max)	0,0 (-67; 44)	0,0 (-44; 67)	0,0 (-67; 67)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	53,7 (26,58)	56,7 (25,32)	59,6 (28,01)
Median (Min, Max)	55,6 (0; 100)	66,7 (0; 100)	66,7 (11; 100)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	39	46	16
Mittelwert (StD)	-9,4 (19,34)	-7,7 (26,69)	3,5 (24,59)
Median (Min, Max)	-11,1 (-67; 33)	-11,1 (-56; 67)	0,0 (-33; 78)
<b>Körperwahrnehmung</b>			
<i>Baseline</i>			
n	72	82	20
Mittelwert (StD)	76,9 (30,46)	72,8 (31,92)	70,0 (37,31)
Median	100,0	66,7	83,3
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 100)
<i>Woche 7</i>			
n	56	53	17
Mittelwert (StD)	81,0 (26,10)	82,4 (26,64)	74,5 (34,42)
Median (Min, Max)	100,0 (0; 100)	100,0 (0; 100)	100,0 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 7)</i>			
n	47	45	16
Mittelwert (StD)	2,8 (22,87)	9,6 (28,09)	4,2 (43,67)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-67; 100)	0,0 (-67; 100)
<i>Woche 13</i>			
n	33	33	16
Mittelwert (StD)	86,9 (20,31)	81,8 (25,13)	75,0 (33,33)
Median (Min, Max)	100,0 (33; 100)	100,0 (0; 100)	100,0 (0; 100)
<i>Veränderung zu Baseline (Woche 13)</i>			
n	28	28	15
Mittelwert (StD)	6,0 (25,75)	6,0 (35,20)	-4,4 (37,52)
Median (Min, Max)	0,0 (-33; 67)	0,0 (-100; 67)	0,0 (-100; 67)
<i>Behandlungsende</i>			
n	49	50	19
Mittelwert (StD)	75,5 (31,01)	79,3 (25,99)	78,9 (27,69)
Median (Min, Max)	100,0 (0; 100)	100,0 (0; 100)	100,0 (0; 100)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<i>Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)</i>			
n	39	46	16
Mittelwert (StD)	-4,3 (30,76)	-0,7 (35,48)	10,4 (41,67)
Median (Min, Max)	0,0 (-100; 33)	0,0 (-100; 67)	0,0 (-33; 100)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; StD: Standardabweichung Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0070)			

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-MY20  
Funktionsskalen – Verbesserung  $\geq 10$  Punkte (Behandlungsende, Finale Analyse) – weitere  
Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	97	99	25
<b>Zukunftsperspektive</b>			
Woche 7			
n <sup>1</sup>	47	45	16
Responder (%)	21 (45)	19 (42)	7 (44)
Woche 13			
n <sup>1</sup>	28	28	15
Responder (%)	10 (36)	13 (46)	4 (27)
Woche 19			
n <sup>1</sup>	18	25	10
Responder (%)	10 (56)	14 (56)	4 (40)
Woche 25			
n <sup>1</sup>	19	23	7
Responder (%)	9 (47)	12 (52)	3 (43)
Woche 31			
n <sup>1</sup>	14	18	7
Responder (%)	7 (50)	11 (61)	2 (29)
Woche 37			
n <sup>1</sup>	14	13	5
Responder (%)	8 (57)	11 (85)	1 (20)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 8 (53)	13 10 (77)	4 3 (75)
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 8 (57)	10 6 (60)	3 1 (33)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 7 (58)	12 8 (67)	4 2 (50)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 5 (45)	11 4 (36)	3 1 (33)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	39 8 (21)	46 8 (17)	16 5 (31)
<b>Körperwahrnehmung</b>			
Woche 7 n <sup>1</sup> Responder (%)	47 9 (19)	45 14 (31)	16 3 (19)
Woche 13 n <sup>1</sup> Responder (%)	28 7 (25)	28 8 (29)	15 3 (20)
Woche 19 n <sup>1</sup> Responder (%)	18 4 (22)	25 7 (28)	10 2 (20)
Woche 25 n <sup>1</sup> Responder (%)	19 5 (26)	23 9 (39)	7 2 (29)
Woche 31 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 3 (21)	18 8 (44)	7 2 (29)
Woche 37 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 5 (36)	13 8 (62)	5 2 (40)
Woche 43 n <sup>1</sup> Responder (%)	15 4 (27)	13 7 (54)	4 1 (25)



<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Woche 49 n <sup>1</sup> Responder (%)	14 4 (29)	10 3 (30)	3 2 (67)
Woche 55 n <sup>1</sup> Responder (%)	12 4 (33)	12 4 (33)	4 2 (50)
Woche 61 n <sup>1</sup> Responder (%)	11 4 (36)	11 4 (36)	3 1 (33)
Behandlungsende n <sup>1</sup> Responder (%)	39 9 (23)	46 11 (24)	16 3 (19)
<sup>1</sup> n=Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline, als auch Wert zum Erhebungszeitpunkt n: Anzahl; N: Gesamtanzahl Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0080)			

Die Auswertung der EORTC QLQ-MY20 Fragebögen ergab in der funktionellen Skala Zukunftsperspektive eine leichte mediane Verschlechterung von Baseline zu Behandlungsende. Der Score der Subskala Körperwahrnehmung veränderte sich im Median von Baseline zu Behandlungsende nicht (siehe Tabelle 4-167). Die Responderanalysen zu der klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte – bezogen auf die Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantworteten – zeigen, dass 21% der Patienten zu Behandlungsende eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der Dimension Zukunftsperspektive erreichten, obgleich im Median eine leichte Verschlechterung in der Dimension von Baseline zu Behandlungsende vorlag. Eine klinisch relevante verbesserte Körperwahrnehmung stellte sich bei 23% der Patienten zu Behandlungsende ein (siehe Tabelle 4-168).

**4.3.2.3.4.9 Lebensqualität – NEI-VFQ-25 – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-169: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Der NEI-VFQ-25 ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der Visus-bezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 25 Sehkraft spezifische Fragen, dargestellt in 11 Subskalen:</p> <p>Allgemeine Sehkraft, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit dem Autofahren, Peripheres Sehen, Farbsehen und Hornhautschmerzen. Außerdem umfasst der NEI-VFQ-25 eine Einzelfrage zum allgemeinen Gesundheitszustand.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Bei Teilnehmern, die eine Verschlechterung ihrer Sehfähigkeit feststellten, konnten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. Weiterhin erfolgte die Erhebung während der Visiten des PFS- und OS-Follow-up. Patienten, welche die Studie abgebrochen haben, wurden bis zu 12 Monate nach Ende der Behandlung oder Auflösung der visuellen Symptome weiter untersucht.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt NEI-VFQ-25 folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt bezogen auf die verbliebenen Patienten in der Studie (Rücklaufquote) für den <i>Composite Score</i> jeweils zu Baseline und zum Behandlungsende</li> <li>• Aktueller Wert des <i>Composite Scores</i> und Veränderung des Werts von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post Baseline</li> <li>• Graphische Darstellung der Scores der Subskala Allgemeines Sehvermögen von Baseline zu jedem Erhebungszeitpunkt; Mittelwert mit 95% KI</li> </ul> <p>Aktueller Wert der einzelnen Subskalen und Veränderung des Werts von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post Baseline sind im klinischen Studienbericht enthalten.</p> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Safety</i> Population</p>
KI: Konfidenzintervall; NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-170: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-171: Rücklaufquote zum Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 Gesamtscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
<b>Baseline</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	95	99	24
n (%), Patienten mit VFQ-25 Composite Score <sup>a</sup>	92 (97)	96 (97)	22 (92)
<b>Behandlungsende</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	95	98	24
n (%), Patienten mit VFQ-25 Composite Score <sup>a</sup>	61 (64)	59 (60)	18 (75)
a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird. N: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.10011)			

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 Gesamtscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
<b>Baseline</b>			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	91,4 (10,50)	91,9 (9,62)	93,5 (6,34)
Median (Min; Max)	95,2 (28; 100)	95,3 (53; 100)	95,9 (75; 100)
<b>Behandlungsende</b>			
n	61	59	18
Mittelwert (StD)	83,8 (15,21)	80,7 (18,64)	82,2 (13,73)
Median (Min; Max)	89,7 (38; 100)	85,3 (22; 100)	86,3 (53; 98)
<b>Veränderung zu Baseline – Behandlungsende</b>			
n	58	59	18
Mittelwert (StD)	-7,8 (14,97)	-11,7 (20,22)	-11,6 (13,45)
Median (Min; Max)	-2,6 (-56; 17)	-5,3 (-70; 47)	-7,9 (-39; 12)
<b>schlechtester Wert Post Baseline</b>			
n	86	94	22
Mittelwert (StD)	72,4 (22,46)	72,5 (21,11)	70,5 (24,58)
Median (Min; Max)	76,3 (15; 99)	73,3 (6; 100)	75,2 (12; 98)
<b>Veränderung zu Baseline – schlechtester Wert Post Baseline</b>			
n	83	92	22
Mittelwert (StD)	-20,0 (22,60)	-19,6 (21,66)	-23,1 (23,8)
Median (Min; Max)	-14,5 (-83; 13)	-18,7 (-91; 36)	-22,8 (-80; 12)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; StD: Standardabweichung Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0100)			

Die Ergebnisse des Visus-bezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens NEI-VFQ-25 (Gesamtscore) ergaben zum finalen Datenschnitt lediglich geringe mediane Verschlechterungen am Ende der Behandlung von -2,6 (Spanne -56; 17) verglichen mit den Werten zu Baseline (siehe Tabelle 4-172).

Weitere Daten zum NEI-VFQ-25 und zu den Subskalen sind im Modul 5 zu finden (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabellen 8.0100, 8.0110). Im Folgenden ist der Verlauf des allgemeinen Sehvermögens (finale Analyse) dargestellt, da diese Subskala von besonderer Relevanz ist. Im Diagramm ist zu erkennen, dass sich über die Zeit im Vergleich zu Baseline eine leichte Verschlechterung im Score der Subskala allgemeines Sehvermögen ergibt (siehe Abbildung 4-56).

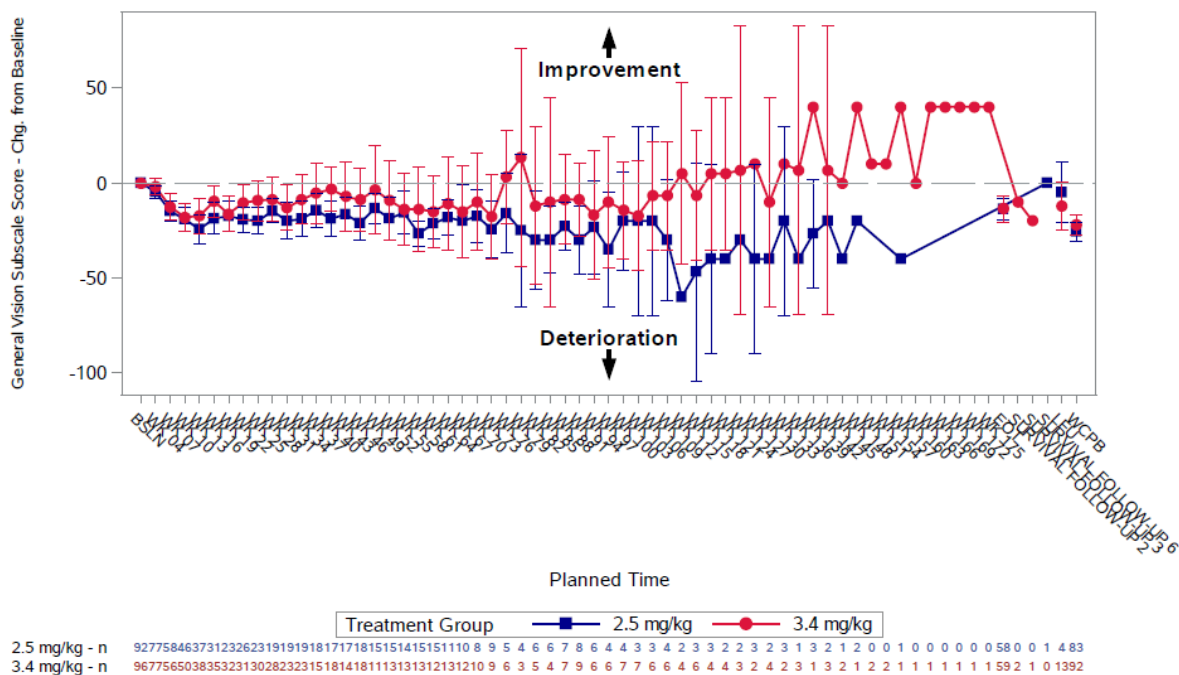


Abbildung 4-56: NEI-VFQ-25 – Veränderung des allgemeinen Sehvermögens von Baseline (95% KI) (Finale Analyse, DREAMM-2)

KI: Konfidenzintervall; NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire

Quelle: (<sup>76</sup>GSK, 2022, Figure 8.10015)

**4.3.2.3.4.10 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-173: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als unerwartetes medizinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stand, unabhängig davon, ob es mit dieser assoziiert oder davon unabhängig war. Jegliche abnormalen Laborbefunde oder anderen Sicherheitsbefunde (z. B. EKG, Messung der Vitalparameter) einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern, wurden als UE gewertet, wenn diese nach dem medizinischen und wissenschaftlichen Urteil des Studienpersonals als klinisch relevant eingestuft wurden. Solche Ereignisse, die mit der Verschlechterung einer chronischen oder intermittierenden Grunderkrankung in Zusammenhang standen, wurden als UE klassifiziert, ausgenommen sie wurden als schwerer als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet bewertet. Das Vorliegen einer „fehlenden Wirksamkeit“ oder „Ausbleiben der erwarteten pharmakologischen Wirkung“ wurde per se nicht als UE oder schwerwiegendes UE (SUE) berichtet, sondern über die Wirksamkeitsbewertung erfasst. Erfüllten die Anzeichen, Symptome und/oder klinischen Folgeerkrankungen infolge mangelnder Wirksamkeit jedoch die UE- oder SUE-Definition, wurden diese als UE oder SUE dokumentiert.</p> <p>In den Auswertungen der UE wurden UE ab Therapiebeginn bis 45 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation berücksichtigt (<i>treatment-emergent adverse events</i>).</p> <p>Dokumentation und Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt nach CTCAE Version 4.03 und Kodierung gemäß der MedDRA nach PT und SOC.</p> <p>Als SUE wurde ein UE definiert, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich war,</li> <li>• lebensbedrohlich war,</li> <li>• eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung zur Folge hatte,</li> <li>• zu einer anhaltenden Behinderung / Invalidität führte,</li> <li>• eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war,</li> <li>• als ein wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde,</li> <li>• mit einer Leberschädigung und Beeinträchtigung der Leberfunktion assoziiert war, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ALT \geq 3 \times ULN</math> und Gesamt-Bilirubin <math>\geq 2 \times ULN</math> oder</li> <li>○ <math>ALT \geq 3 \times ULN</math> und <math>INR &gt; 1,5</math>.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>AESI</i></p> <p>Gemäß Studienprotokoll wurden korneale Ereignisse, Thrombozytopenie und infusionsbedingte Reaktionen als UE von besonderem Interesse definiert. Gemäß RAP wurde Neutropenie als AESI in den Auswertungen ergänzt. Der Schweregrad der UE von besonderem Interesse wurde gemäß CTCAE klassifiziert. Korneale Ereignisse werden zusätzlich anhand einer von GSK entwickelten Klassifizierungsskala bewertet. Diese Skala</p>

umfasst sowohl die Ergebnisse einer Hornhautuntersuchung sowie die Veränderung der Sehschärfe der Patienten. Die GSK-Skala ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Messung	GSK-Skala			
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Befunde der augenärztlichen Untersuchung	Milde oberflächliche Keratopathie (Veränderung gegenüber Baseline)	Moderate punktförmige Keratopathie und/oder milde/fleckförmige Mikrozysten und/oder mildes/fleckförmiges Epithel- oder Stromaödem und/oder subepitheliale Trübung (peripher) und/oder aktive Stroma-Trübung (peripher)	Schwere punktförmige Keratopathie und/oder diffuse Mikrozysten und/oder diffuses Epithel- oder Stromaödem und/oder subepitheliale Trübung (zentral) und/oder aktive Stroma-Trübung (zentral)	Kornealer Ulkus
Sehschärfe <sup>b</sup>	Veränderung um 1 Zeile gegenüber Baseline	Veränderung von 2-3 Zeilen im Vergleich zu Baseline und nicht schlechter als 20/200 <sup>b</sup>	Veränderung von >3 Zeilen im Vergleich zu Baseline und nicht schlechter als 20/200	Schlechter als 20/200 <sup>b</sup>

a: Die Einstufung basiert auf dem schwerwiegendsten Befund. Wenn sich die Augen im Schweregrad unterscheiden, sollte die GSK-Einstufung auf dem stärker betroffenen Auge basieren.

B: Die Veränderung der Sehschärfe sollte auf Hornhautereignisse zurückzuführen sein. Ist die Veränderung des Sehvermögens auf andere Gründe als Hornhautereignisse zurückzuführen, sind die Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung für die Einstufung der Ereignisse maßgeblich.

**Erhebungszeitpunkte:** Die Erhebung der UE erfolgte während der Studie kontinuierlich und bis 45 Tage nach Behandlungsende. Mit der Studienteilnahme im Zusammenhang stehende SUE wurden bis zum OS-Follow-up erhoben. Die Augenuntersuchungen fanden um Screening, alle 3 Wochen mit Beginn zu Woche 4 während der Behandlung, zum Behandlungsende sowie im Rahmen des PFS-Follow-up alle 3 Wochen und OS-Follow-up alle 3 Monate statt.

**Datenanalyse:** Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Anzahl und Prozentsatz der folgenden Kategorien berichtet:

#### Übersicht Gesamthäufigkeiten

- UE (mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ )
- SUE
- UE CTCAE-Grad  $\geq 3$
- UE, die zum Tod führten
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führen
- UE, die zur Dosis Reduktion führen

Studie	Operationalisierung
	<p>Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse werden anhand der Zeitspanne zwischen der letzten Gabe von Belantamab-Mafodotin und dem Tod in zwei Gruppen aufgeteilt: &gt;30 Tage oder ≤30 Tage.</p> <p><u>Übersicht weitere UE-Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC/PT ≥10%</li> <li>• UE mit CTCAE-Grad 3 nach SOC/PT mit Häufigkeit ≥5%</li> <li>• SUE nach SOC/PT mit Häufigkeit ≥5%</li> <li>• Deskriptive Analyse zu UE, die zum Therapieabbruch führen</li> <li>• AESI (jeglichen Grades)<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Augenerkrankung (Keratopathie, Trockene Augen, Verschwommenes Sehen, Photophobie und Augenschmerzen) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keratopathie</li> <li>▪ Trockene Augen</li> <li>▪ Verschwommenes Sehen</li> </ul> </li> <li>○ Korneale Ereignisse (per GSK-Skala<sup>b</sup>)</li> <li>○ Infusionsbedingte Reaktionen</li> <li>○ Thrombozytopenie und damit assoziierte Blutungen</li> <li>○ Neutropenie</li> </ul> </li> </ul> <p>Als Analysepopulation diente die <i>Full-Safety</i> Population</p>
	<p>a: Berichtete PT: Keratopathie – Keratopathie, Keratitis, Ulcerative Keratitis, Infektiöse Keratitis, Mangel an limbalen Stammzellen, Punktierte Keratitis; Trockene Augen – Trockenes Auge, okuläre Beschwerden, Augenjucken; Verschwommenes Sehen – Verschwommenes Sehen, reduzierte Sehschärfe, visuelle Beeinträchtigung, Diplopie; Thrombozytopenie – Thrombozytopenie, verringerte Anzahl an Blutplättchen; Infusionsbedingte Reaktionen – Infusionsbedingte Reaktion, Fieber, Schüttelfrost, Diarrhoe, Übelkeit, Asthenie, Bluthochdruck, Lethargie, Tachykardie; Neutropenie – Neutropenie, verringerte Anzahl an Neutrophilen</p> <p>b: Die GSK-Skala wurde speziell für diese Studie entwickelt, um die Ergebnisse der Augenuntersuchung und die Bewertung der Sehschärfe in einer einzigen Skala zusammenzufassen. Die GSK-Skala setzt sich zusammen aus 2 Komponenten, dem Gesamt-Hornhautgrad, der auf den Hornhautuntersuchungen durch Spaltlampenbefund und der Veränderung der Sehschärfe gegenüber dem Ausgangswert beruht. Der schlechteste dieser beiden Komponenten wird für die Gesamtgrad des Auges ausgewählt. Die Dosierung wurde dann auf der Grundlage der Gesamtgrad des Auges angepasst.</p> <p>AESI: UE von besonderem Interesse; ALT: Alanin Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; INR: International normalization ratio; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RAP: Research and Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*



Tabelle 4-174: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
UE	93 (98)	99 (100)	24 (100)
SUE	43 (45)	53 (54)	15 (63)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	81 (85)	83 (84)	21 (88)
SUE, die zum Tod führten	4 (4)	9 (9)	1 (4)
UE, die zum Therapieabbruch führten	11 (12)	12 (12)	2 (8)
UE, die zu Dosisreduktion führten	34 (36)	44 (44)	14 (58)
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)	61 (62)	19 (79)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabellen 3.0010 und 3.0110)			

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz  $\geq 10\%$  (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe SOC PT</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	70 (74)	76 (77)	23 (96)
Keratopathie	67 (71)	74 (75)	23 (96)
Verschwommenes Sehen	22 (23)	30 (30)	8 (33)
Trockene Augen	14 (15)	19 (19)	5 (21)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	38 (40)	64 (65)	12 (50)
Thrombozytopenie	23 (24)	46 (46)	8 (33)
Anämie	26 (27)	38 (38)	8 (33)
<b>Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	48 (51)	59 (60)	16 (67)
Fatigue	15 (16)	28 (28)	12 (50)
Pyrexie	22 (23)	25 (25)	4 (17)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	45 (47)	58 (59)	9 (38)
Übelkeit	24 (25)	32 (32)	2 (8)
Diarrhoe	12 (13)	15 (15)	4 (17)
Obstipation	12 (13)	9 (9)	4 (17)
<b>Untersuchungen</b>	53 (56)	57 (58)	14 (58)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	21 (22)	24 (24)	6 (25)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (11)	14 (14)	2 (8)
Blut-Kreatinin erhöht	10 (11)	11 (11)	2 (8)
Verminderte Thrombozytenzahl	15 (16)	11 (11)	3 (13)
Verminderte Lymphozytenzahl	13 (14)	10 (10)	2 (8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	43 (45)	54 (55)	11 (46)
Infektion der oberen Atemwege	10 (11)	22 (22)	4 (17)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	38 (40)	52 (53)	15 (63)
Verringerter Appetit	12 (13)	19 (19)	5 (21)
Hyperkalzämie	14 (15)	15 (15)	4 (17)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>SOC</b>			
<b>PT</b>			
<b>N</b>	95	99	24
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	46 (48)	49 (49)	13 (54)
Arthralgie	19 (20)	16 (16)	4 (17)
Rückenschmerzen	13 (14)	13 (13)	6 (25)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	27 (28)	40 (40)	7 (29)
Husten	10 (11)	20 (20)	3 (13)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	26 (27)	31 (31)	8 (33)
Kopfschmerzen	11 (12)	17 (17)	5 (21)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	23 (24)	27 (27)	9 (38)
Infusionsbedingte Reaktion	17 (18)	10 (10)	2 (8)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	13 (14)	17 (17)	5 (21)
Hypertension	10 (11)	10 (10)	2 (8)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	18 (19)	16 (16)	6 (25)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	15 (16)	14 (14)	6 (25)
<b>Herzerkrankungen</b>	12 (13)	12 (12)	1 (4)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	18 (19)	10 (10)	4 (17)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 3.0020)			

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse  
CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<b>SOC</b>			
<b>PT</b>			
<b>N</b>	95	99	24
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	31 (33)	28 (28)	9 (38)
Keratopathie	28 (29)	25 (25)	5 (21)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	30 (32)	49 (49)	8 (33)
Anämie	20 (21)	28 (28)	5 (21)
Thrombozytopenie	18 (19)	29 (29)	4 (17)
Neutropenie	5 (5)	10 (10)	1 (4)
<b>Untersuchungen</b>	30 (32)	27 (27)	2 (8)
verminderte Lymphozytenzahl	12 (13)	7 (7)	1 (4)
verminderte Neutrophilenzahl	5 (5)	4 (4)	1 (4)
verminderte Thrombozytenzahl	5 (5)	5 (5)	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	17 (18)	31 (31)	2 (8)
Pneumonie	7 (7)	13 (13)	1 (4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	16 (17)	21 (21)	7 (29)
Hyperkalzämie	7 (7)	2 (2)	3 (13)
In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad $\geq 3$ dargestellt, welche bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer im 2,5 mg/kg Arm auftraten. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 3.0110; <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 3.0110223)			

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<b>SOC</b>			
<b>PT</b>			
<b>N</b>	95	99	24
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	17 (18)	31 (31)	2 (8)
Pneumonie	7 (7)	5 (5)	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	8 (8)	4 (4)	2 (8)
<b>Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	7 (7)	9 (9)	1 (4)
Pyrexie	7 (7)	3 (3)	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	6 (6)	6 (6)	2 (8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	6 (6)	0	4 (17)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5 (5)	5 (5)	1 (4)
<b>Kardiale Erkrankungen</b>	5 (5)	4 (4)	1 (4)
In der obigen Tabelle sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt, welche bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer im 2,5 mg/kg Arm auftraten. n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 3.0580; <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 3.0580223)			

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führten (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b> PT	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin</b> <b>3,4 mg/kg</b> <b>Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Keratopathie	3 (3)	3 (3)	1 (4)
Herzstillstand	1 (1)	1 (1)	0
Herpes simplex Pneumonie	1 (1)	0	0
Hypoxie	1 (1)	0	0
Infusionsbedingte Reaktion	1 (1)	0	0
Sepsis	1 (1)	0	0
Urin Albumin/Kreatinin Verhältnis erhöht	1 (1)	0	0
Verschwommenes Sehen	1 (1)	0	0
Sehschärfe reduziert	1 (1)	0	0
In der obigen Tabelle sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt, welche bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer im 2,5 mg/kg Arm auftraten. n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PT: Preferred Term Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 3.0130)			

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
<b>AESI</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>			
Personen mit $\geq 1$ UE	20 (21)	16 (16)	4 (17)
Personen mit $\geq 1$ UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	3 (3)	1 (1)	0
Personen mit $\geq 1$ SUE	4 (4)	2 (2)	0
<b>Thrombozytopenie und verminderte Blutplättchen</b>			
Personen mit $\geq 1$ UE	36 (38)	56 (57)	10 (42)
Personen mit $\geq 1$ UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	21 (22)	34 (34)	5 (21)
Personen mit $\geq 1$ SUE	1 (1)	6 (6)	4 (17)
<b>Neutropenie</b>			
Personen mit $\geq 1$ UE	14 (15)	28 (28)	2 (8)
Personen mit $\geq 1$ UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	10 (11)	16 (16)	2 (8)
Personen mit $\geq 1$ SUE	0	3 (3)	0
<b>Korneale Ereignisse</b>			
Personen mit $\geq 1$ Ereignis auf der GSK-Skala	68 (72)	76 (77)	23 (96)
Maximale Klassifizierung nach GSK-Skala			
1	7 (7)	4 (4)	1 (4)
2	13 (14)	21 (21)	4 (17)
3	44 (46)	47 (47)	18 (75)
4	4 (4)	4 (4)	0
<b>Augenerkrankung (CTCAE)</b>			
Personen mit $\geq 1$ UE	70 (74)	76 (77)	23 (96)
Personen mit $\geq 1$ UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	31 (33)	28 (28)	9 (38)
Personen mit $\geq 1$ SUE	1 (1)	0	1 (4)

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
<b>AESI</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Verschwommenes Sehen (CTCAE)			
Personen mit $\geq 1$ UE	24 (25)	36 (36)	10 (42)
Personen mit $\geq 1$ UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	4 (4)	4 (4)	3 (13)
Personen mit $\geq 1$ SUE	0	0	0
Trockenes Auge (CTCAE)			
Personen mit $\geq 1$ UE	17 (18)	25 (25)	6 (25)
Personen mit $\geq 1$ UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	2 (2)	0	0
Personen mit $\geq 1$ SUE	0	0	0
Keratopathie (CTCAE)			
Personen mit $\geq 1$ UE	67 (71)	74 (75)	23 (96)
Personen mit $\geq 1$ UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	29 (30)	25 (25)	5 (21)
Personen mit $\geq 1$ SUE	2 (2)	0	1 (4)
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GSK: GlaxoSmithKline; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabellen 3.0320, 3.0280, 3.0180, 3.0181, 3.0182, 3.0880, 3.0350)</p>			



Tabelle 4-181: Inzidenz, Dauer und Besserung der kornealen Veränderungen und Symptome bei Patienten, die in der Studie DREAMM-2 Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg erhielten (Safety Population)

205678 (DREAMM-2)	GSK-Skala		CTCAE Bewertung		
	Korneale Ereignisse (n=95)	Verschlechterung der Sehschärfe <sup>a</sup> (n=95)	Keratopathie (n=95)	Verschwommenes Sehen (n=95)	Trockenes Auge (n=95)
Alle Schweregrade, n (%)	68 (72)	51 (54) <sup>b</sup>	67 (71)	24 (25)	17 (18)
Grad 1	7/95 (7)	-	11/95 (12)	9/95 (9)	9/95 (9)
Grad 2	13/95 (14)	-	27/95 (28)	11/95 (12)	6/95 (6)
Grad 3	44/95 (46)	-	28/95 (29)	4/95 (4)	2/95 (2)
Grad 4	4/95 (4)	-	1/95 (1)	0/95	0/95
Mediane Dauer bis zum Auftreten (Spanne), Tage	36,0 (19-143) <sup>b</sup>	63,0 (20-506)	28,0 (9-143)	51,5 (6-339)	43,0 (12-630)
Mediane Dauer des ersten Ereignisses (Spanne), Tage	96,0 (8-358) <sup>b</sup>	54,0 (8-320)	120,0 (8-858)	43,0 (6-895)	42,0 (5-617)
<b>Ergebnis der Ereignisse, n/N (%)</b>					
Genesen/gelöst	63/95 (66) <sup>c</sup>	11/51 (27) <sup>d</sup>	31/67 (46)	17/24 (71)	13/17 (76)
Genesen/gelöst mit Folgeschäden	-	-	11/67 (16)	0/24	1/17 (6)
in Genesung/Auflösung	-	-	3/67 (4)	1/24 (4)	0/17
nicht genesen/gelöst	25/95 (26) <sup>c</sup>	30/51 (73) <sup>d</sup>	22/67 (33)	6/24 (25)	3/17 (18)
<b>Ergriffene Maßnahmen, n/N (%)<sup>e</sup></b>					
Studienbehandlung abgebrochen	3/68 (4)	-	3/67 (4)	2/24 (8)	0/17
Dosisreduktion	18/68 (26)	-	27/67 (40)	2/24 (8)	1/17 (6)
Dosis nicht verändert	60/68 (88)	-	60/67 (90)	18/24 (75)	14/17 (82)
Dosisverschiebung wegen Ereignis	45/68 (66)	-	45/67 (67)	8/24 (33)	4/17 (24)

a: Basierend auf der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA): Bestimmung des Sehvermögens anhand der Snellen-Tafel  
 CTCAE v4.03: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03

b:  $\geq$ Grad 2 Ereignisse

c: zu Studienende, Post-hoc Analyse

d: Anzahl der Patienten mit nicht behobenem Ereignis am Ende der Behandlungsexposition oder mit Beginn des Ereignisses nach Behandlungsexposition (Behandlungsende definiert als Datum der letzten Infusion plus 20 Tage)

e: Die Patienten können in mehr als einer Kategorie für „Ergriffene Maßnahmen“ aufgeführt werden.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GSK: GlaxoSmithKline; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl

Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabellen 3.0201, 3.0202, 3.0250, 3.0180, 3.0181, 3.0182, 3.0912, 3.0911, 3.60100, 3.12851)

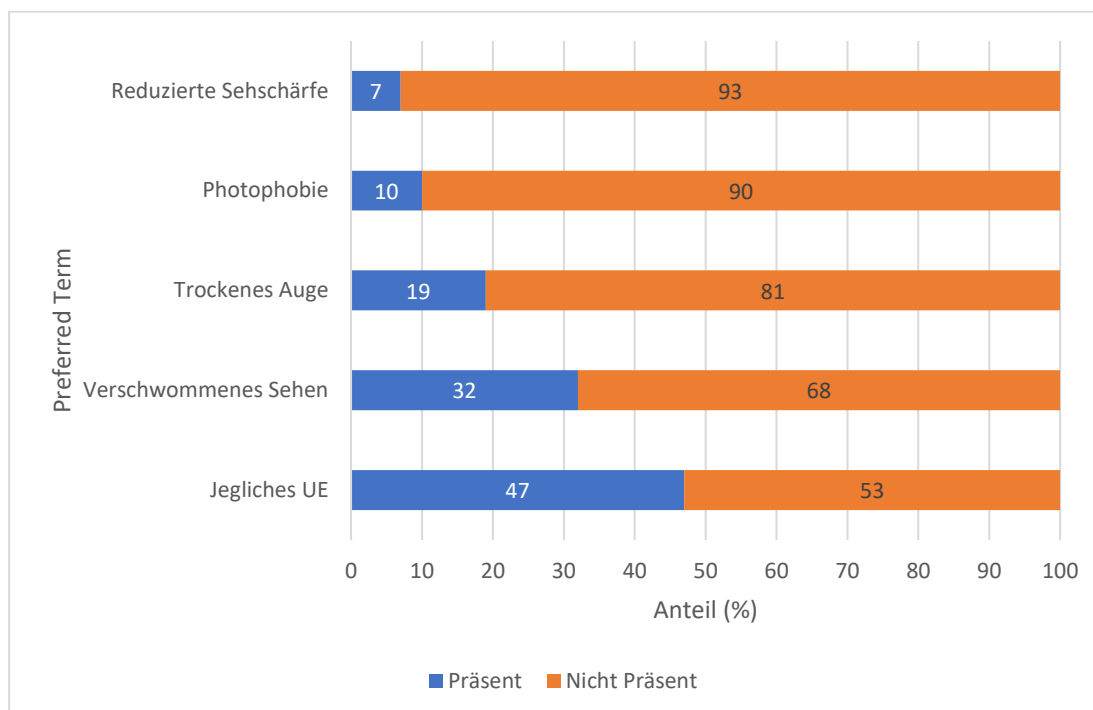


Abbildung 4-57: Übersicht der Symptome (Inzidenz  $\geq$  5%) bei Patienten mit Keratopathie (gemäß GSK-Skala) im 2,5 mg/kg KG Belantamab-Mafodotin-Studienarm (Finale Analyse, DREAMM-2)

Quelle: Eigene Abbildung auf Basis der Tabelle 3.75001 (<sup>76</sup>GSK, 2022, Tabelle 3.75001)

## **Unerwünschte Ereignisse**

### ***Gesamtraten***

Im Verlauf der Studie traten bei 93 Patienten (98%) im 2,5 mg/kg KG-Studienarm unerwünschte Ereignisse auf (siehe Tabelle 4-175). Bei 45% der Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und bei 85% unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$  auf. Es wurden bei 4% der Patienten SUE, die zum Tod führten, dokumentiert. Bei 11 Patienten (12%) traten UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Bei 36% der Patienten musste die Dosis reduziert werden und bei 54% der Patienten traten UE auf, die zur Unterbrechung oder Verzögerung der Therapie führten.

### ***UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT***

Die Auswertung der UE nach SOC und PT ergab, dass UE in der SOC Augenerkrankungen mit 74% (70 Patienten) am häufigsten auftraten (siehe Tabelle 4-176). Folgend in der Häufigkeit waren UE in der SOC Untersuchungen mit 56% (53 Patienten), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit 51% (48 Patienten), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (48%, 46 Patienten), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (47%, 45 Patienten), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (45%, 43 Patienten) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit 40% (38 Patienten). Die Auswertung getrennt nach PT zeigt, dass in der SOC Augenerkrankungen das Ereignis Keratopathie (71%) am häufigsten auftrat, gefolgt von verschwommenem Sehen (23%) und trockenen Augen (15%). Thrombozytopenie und Anämie traten bei 24% bzw. 27% der Patienten als hämatologische UE ebenfalls häufig auf.

### ***UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$***

Die Auswertung der UE mit CTCAE-Grad  $\geq$  Grad 3 nach SOC ergab, dass UE in der SOC Augenerkrankungen mit 33% (31 Patienten) am häufigsten auftraten, gefolgt von der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und der SOC Untersuchungen mit jeweils 32% (30 Patienten). Die häufigsten PT waren Keratopathie (29%), Anämie (21%), Thrombozytopenie (19%) und verminderte Lymphozytenzahl (13%). Die unerwünschten Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$ , sind damit hauptsächlich hämatologischer Natur (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (32%) mit den PT Anämie (21%), Thrombozytopenie (19%), verminderte Lymphozytenzahl (13%), Neutropenie (5%) [siehe Tabelle 4-177]) und als solche den Patienten sowie den behandelnden Onkologen aus den vorangegangenen Therapielinien bekannt. Einzig das häufige Auftreten kornealer unerwünschter Ereignisse (im Sinne einer Keratopathie, 29% UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unter der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin ist abweichend von anderen Therapien unter dieser Behandlung zu beobachten. Als Keratopathien lassen sich Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels (MECs, *Microcyst-like epithelial changes*) beschreiben. Keratopathien können sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch verlaufen. Diese Nebenwirkungen sind bereits von anderen Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) -enthaltenden Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten bekannte UE und wurden unter Therapie mit anderen MMAF-enthaltenden Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten berichtet (<sup>77</sup>Eaton, et al., 2015). Es konnte gezeigt werden, dass nach jetzigem Wissensstands durch engmaschige augenärztliche

Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen und, falls befundgemäß indiziert, Dosisanpassungen, Therapiepausen bzw. Abbruch der Therapie sich die Veränderungen an der Hornhaut meist auflösen bzw. normalisieren (<sup>72</sup>Farooq, et al., 2020).

### ***SUE mit Häufigkeit $\geq 5\%$***

SUE traten am häufigsten in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (18%) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (8%) auf. Als häufigste PT wurden Pneumonie und Pyrexie bei jeweils lediglich 7% der Patienten gemeldet.

### ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Als AESI wurden Augenerkrankung, Infusionsbedingte Reaktionen, Thrombozytopenie, verminderte Blutplättchen, Neutropenie und korneale Ereignisse (per GSK-Skala) im RAP bzw. CSR definiert. Die Auswertung zu den AESI sind in der Übersicht in Tabelle 4-180 dargestellt.

### ***Korneale Ereignisse***

Die häufigsten unter Belantamab-Mafodotin dokumentierten UE waren in der Regel vorübergehende Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels des Auges. Diese kornealen Ereignisse im Sinne einer Keratopathie (CTCAE-Bewertung) traten in der 2,5 mg/kg Kohorte bei 71% der Patienten auf. Für 29% der Patienten dieser Kohorte wurde Keratopathie als CTCAE-Schweregrad 3 berichtet und für 4% als CTCAE-Schweregrad 4. Die per GSK-Skala erhobenen kornealen Ereignisse entsprechen in der Häufigkeit dem Bericht nach CTCAE mit 72%. Für 46% der 2,5 mg/kg Kohorte wurden korneale Ereignisse als Grad 3 und für 4% als Grad 4 (per GSK-Skala) eingestuft.

Eine ophthalmologisch diagnostizierte Keratopathie ging allerdings nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen, wie verschwommenes Sehen und/oder trockenen Augen einher: In der 2,5 mg/kg Kohorte berichteten 47% der Patienten mit Keratopathie (gemäß GSK-Skala) über okulare Symptome. Die häufigsten der von Patienten mit Keratopathie berichteten Symptome waren verschwommenes Sehen (32%) und trockene Augen (19%) (siehe Abbildung 4-57). In der Regel ging der ophthalmologische Befund der Keratopathie der klinischen Symptomatik zudem voraus: Während der erste Nachweis eines kornealen Ereignisses per GSK-Skala im Median nach 36 Tagen (Spanne 19-143) erfolgte, veränderte sich die Sehschärfe im Median erst nach 63 Tagen (Spanne 20-506; siehe Tabelle 4-181).

Ebenso hielt die Keratopathie mit im Median 96 Tagen länger an als die Einschränkung des Sehvermögens, das sich bereits nach medianen 54 Tagen (Spanne 8-320) wieder besserte. Eine post-hoc-Analyse zeigte, dass die kornealen UE zu Studienende (letzte Visite) bei 66% (63 Patienten) der Patienten wieder aufgelöst/genesen waren (siehe Tabelle 4-181). Da sich die Hornhaut im Normalfall wieder regeneriert, wird grundsätzlich erwartet, dass sich die Ereignisse bei ausreichender *Follow-up*-Zeit auflösen (<sup>72</sup>Farooq, et al., 2020).

Die unerwünschten Ereignisse an der Kornea waren generell durch Dosismodifikationen bzw. Therapieunterbrechungen und supportive Maßnahmen gut handhabbar, welche auch in der FI als Mitigationstrategien empfohlen werden (<sup>72</sup>Farooq, et al., 2020;<sup>75</sup>Lonial, et al., 2021).

Korneale Veränderungen waren folglich die häufigste Ursache für Dosisverschiebungen oder Dosisreduktionen. In der 2,5 mg/kg-Kohorte traten bei 66% der Patienten mit kornealen Ereignissen Dosisverzögerungen auf, und bei 26% der Patienten mit kornealen Ereignissen kam es zu Dosisreduktionen. Insgesamt brachen lediglich 4% der Patienten mit kornealen Ereignissen die Behandlung aufgrund von kornealen Ereignissen ab. Ein dauerhafter Verlust des Sehvermögens wurde nicht berichtet. Zur Minimierung des Risikos des Auftretens von kornealen Nebenwirkungen wird empfohlen, täglich Augentropfen (konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel) anzuwenden (<sup>62</sup>GSK, 2020).

#### *Weitere AESI*

Thrombozytopenie-Ereignisse, die unter die AESI-Kategorie fallen, waren neben den kornealen Ereignissen die häufigsten mit Belantamab-Mafodotin assoziierten UE. 38% der Patienten hatten mindestens ein UE dieser Kategorie. Bei 22% der Patienten wurden unter dieser AESI-Kategorie CTCAE-Grad  $\geq 3$  UE gemeldet, während lediglich bei 1% der Patienten diese UE als SUE eingestuft wurde. Eine Thrombozytopenie wird häufig bei Patienten mit RRMM festgestellt und Patienten mit bestehender Thrombozytopenie  $\leq$  Grad 2 konnten in die Studie eingeschlossen werden: 10% der Patienten wiesen zu Baseline eine Thrombozytopenie auf. Ebenso werden neutropene Ereignisse oft bei dieser Patientenpopulation mit fortgeschrittenem RRMM assoziiert und Patienten mit Neutropenie  $\leq$  Grad 2 waren zur Teilnahme in der Studie zugelassen. Ein Anteil von 15% der Patienten erfuhr UE, die unter der AESI Kategorie Neutropenie gemeldet wurden, während der Studie; es traten keine Dosisreduktionen oder Abbrüche wegen eines solchen UEs auf. Infusionsbedingte Reaktionen im Sinne eines AESI traten bei 21% der Patienten auf, die meisten der UE waren dabei von Grad 1 und Grad 2 (18%).

#### **Zusammenfassung**

Belantamab-Mafodotin weist ein handhabbares Verträglichkeitsprofil auf. Die in Verbindung mit der Behandlung auftretenden kornealen Ereignisse sind transient und zumeist reversibel und sind durch entsprechende ophthalmologische Kontrollen und falls indiziert, durch Dosisanpassung, Therapiepausen oder Abbruch der Therapie gut behandelbar. Entsprechende Empfehlungen zum Monitoring und dem Umgang mit diesem UE sind in der FI aufgeführt und über entsprechendes von GSK zur Verfügung gestelltes Schulungsmaterial den Ärzten und Patienten zugänglich (<sup>1</sup>GSK, 2022; <sup>62</sup>GSK, 2020; <sup>63</sup>GSK, 2020). Die meisten weiteren UE, die unter der Therapie auftreten, waren von hämatologischer Natur und können ebenso häufig bei RRMM-Patienten mit vorherigen Therapielinien beobachtet werden.

#### 4.3.2.3.4.11 Sicherheit – OSDI – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-182: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – OSDI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Der OSDI-Fragebogen bewertet die Häufigkeit von trockenen Augen aber auch deren Auswirkung auf die Sehkraft. Er umfasst 12 Items und besteht aus drei Subskalen (Okuläre Symptome: 3 Items, Visuelle Funktion: 6 Items und umweltbedingte Auslöser: 6 Items. Ein hoher Score entspricht starken Beeinträchtigungen, eine Verringerung des Scores ab Baseline entspricht dementsprechend einer Verbesserung.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt. Bei Teilnehmern, die eine Verschlechterung ihrer Sehfähigkeit feststellten, konnten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. Weiterhin erfolgte die Erhebung während der Visiten des PFS- und OS-Follow-up. Patienten, welche die Studie abgebrochen haben, wurden bis zu 12 Monate nach Ende der Behandlung oder Auflösung der visuellen Symptome weiter untersucht.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt OSDI folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert für den Gesamtscore zum Erhebungszeitpunkt bezogen auf die verbliebenen Patienten in der Studie (Rücklaufquote) jeweils zu Baseline und zum Behandlungsende</li> <li>• Veränderung von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post Baseline für den Gesamtscore und die einzelnen Subskalen mit Mittelwert (StD) und Median (Min, Max)</li> </ul> <p>Aktueller Wert der einzelnen Subskalen und Veränderung des Werts von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post Baseline nach Visite sind im klinischen Studienbericht enthalten.</p> <p>Als Analysepopulation dient die <i>Full-Safety</i> Population</p>
OS: Gesamtüberleben; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PFS: Progressionsfreies Überleben; StD: Standardabweichung	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-183: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit – OSDI – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-184: Rücklaufquote zum Endpunkt Sicherheit – OSDI (Gesamtscore, Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
<b>Baseline</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	95	99	24
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	92 (97)	96 (97)	22 (92)
<b>Behandlungsende</b>			
n (%), verbleibende Patienten in der Studie	95	98	24
n (%), Patienten mit OSDI Gesamtscore <sup>a</sup>	61 (64)	59 (60)	18 (75)
a: Der Prozentsatz wird berechnet, indem die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Studie verbleibenden Patienten im Nenner angegeben wird. N: Anzahl; N: Gesamtanzahl; OSDI: Ocular Surface Disease Index Quelle: ( <sup>76</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.10011)			

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI-Gesamtscore (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b> <b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
<b>Baseline Wert</b>			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	10,7 (15,53)	7,8 (10,50)	4,3 (4,70)
Median	4,5	2,8	2,3
(Min; Max)	(0; 83)	(0; 54)	(0; 15)
<b>Behandlungsende</b>			
n	61	59	18
Mittelwert (StD)	23,1 (23,86)	24,3 (23,50)	17,8 (12,76)
Median	14,6	14,6	17,4
(Min; Max)	(0; 91)	(0; 81)	(0; 50)
<b>Veränderung zu Baseline – Behandlungsende</b>			
n	58	59	18
Mittelwert (StD)	12,6 (20,78)	16,9 (23,77)	14,4 (12,03)
Median	2,8	8,3	15,2
(Min; Max)	(-21; 70)	(-54; 75)	(-6; 42)
<b>schlechtester Wert Post Baseline</b>			
n	86	94	22
Mittelwert (StD)	36,7 (30,98)	36,1 (28,12)	39,3 (29,07)
Median	28,6	31,9	35,4
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	(2; 100)
<b>schlechtester Wert Post Baseline – Veränderung zu Baseline</b>			
n	83	92	22
Mittelwert (StD)	26,9 (29,61)	28,2 (28,49)	35,0 (29,02)
Median	18,8	24,0	35,4
(Min; Max)	(-17; 100)	(-45; 94)	(-5; 92)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; Std: Standardabweichung Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0130)			



Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – OSDI-Subskalen (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<b>N</b>	95	99	24
<b>Item Score: Okulare Symptome</b>			
<b>Baseline Wert</b>			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	8,7 (13,36)	9,5 (12,97)	5,3 (7,52)
Median	0,0	8,3	4,2
(Min; Max)	(0; 67)	(0; 67)	(0; 33)
<b>Behandlungsende</b>			
n	61	59	18
Mittelwert (StD)	21,6 (23,59)	22,2 (21,53)	20,4 (15,45)
Median	16,7	16,7	16,7
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 83)	(0; 50)
<b>Veränderung zu Baseline – Behandlungsende</b>			
n	58	59	18
Mittelwert (StD)	12,6 (23,32)	14,3 (20,47)	15,7 (16,39)
Median	4,2	8,3	8,3
(Min; Max)	(-17; 100)	(-33; 67)	(0; 50)
<b>schlechtester Wert Post Baseline</b>			
n	86	94	22
Mittelwert (StD)	36,1 (31,35)	36,2 (29,04)	37,1 (27,30)
Median	25,0	33,3	33,3
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 100)
<b>schlechtester Wert Post Baseline – Veränderung zu Baseline</b>			
n	83	92	22
Mittelwert (StD)	27,6 (29,50)	26,4 (29,67)	31,8 (28,01)
Median	16,7	25,0	25,0
(Min; Max)	(-8; 100)	(-50; 100)	(0; 100)
<b>Item Score: Visus-bezogene Funktion</b>			
<b>Baseline Wert</b>			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	12,9 (20,91)	8,4 (14,86)	3,3 (5,83)
Median	4,2	4,2	0,0
(Min; Max)	(0; 92)	(0; 88)	(0; 21)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe</b>			
<b>Behandlungsende</b>			
n	61	59	18
Mittelwert (StD)	28,4 (31,51)	29,8 (32,02)	20,9 (15,75)
Median	16,7	20,0	20,4
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 50)
<b>Veränderung zu Baseline – Behandlungsende</b>			
n	58	59	18
Mittelwert (StD)	15,7 (30,45)	21,4 (33,47)	17,6 (14,56)
Median	4,6	12,5	20,0
(Min; Max)	(-42; 83)	(-88; 100)	(-8; 50)
<b>schlechtester Wert Post Baseline</b>			
n	86	94	22
Mittelwert (StD)	45,9 (37,91)	44,0 (36,04)	49,4 (35,41)
Median	35,0	32,3	52,1
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 100)
<b>schlechtester Wert Post Baseline – Veränderung zu Baseline</b>			
n	83	92	22
Mittelwert (StD)	33,7 (38,05)	35,8 (37,18)	46,1 (33,38)
Median	18,8	25,0	52,1
(Min; Max)	(-35; 100)	(-60; 100)	(-5; 95)
<b>Item Score: Umweltbedingte Faktoren</b>			
<b>Baseline Wert</b>			
n	89	95	22
Mittelwert (StD)	8,4 (19,72)	4,3 (9,85)	5,9 (14,24)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 50)	(0; 63)
<b>Behandlungsende</b>			
n	57	58	16
Mittelwert (StD)	13,5 (23,48)	13,8 (23,83)	7,8 (14,42)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 88)	(0; 50)
<b>Veränderung zu Baseline – Behandlungsende</b>			
n	53	58	16
Mittelwert (StD)	3,9 (11,55)	9,2 (21,92)	4,7 (15,80)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min; Max)	(-42; 38)	(-33; 83)	(-25; 42)

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
<b>schlechtester Wert Post Baseline</b>			
n	86	93	22
Mittelwert (StD)	26,8 (32,26)	30,5 (33,00)	29,9 (28,86)
Median (Min; Max)	16,7 (0; 100)	16,7 (0; 100)	25,0 (0; 100)
<b>schlechtester Wert Post Baseline – Veränderung zu Baseline</b>			
n	80	90	22
Mittelwert (StD)	19,1 (29,06)	26,2 (31,82)	24,1 (32,40)
Median (Min; Max)	8,3 (-25; 100)	16,7 (-42; 100)	16,7 (-38; 92)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; StD: Standardabweichung Quelle: ( <sup>69</sup> GSK, 2022, Tabelle 8.0140)			

Verglichen zu Baseline zeigte sich im OSDI-Gesamtscore eine leichte Verschlechterung um im Median 2,8 Punkte (Spanne: -21, -70) im 2,5 mg/kg KG-Behandlungsarm. Die mittlere Veränderung des OSDI-Gesamtscores bezogen auf den schlechtesten Wert gegenüber dem Ausgangswert betrug im Median 18,8 Punkte (Spanne: -17-100; siehe Tabelle 4-185).

In den einzelnen Subskalen okuläre Symptome und Visus-bezogene Funktion war ebenfalls eine leichte Verschlechterung, um im Median 4,2 bzw. 4,6 Punkte von Baseline zu Behandlungsende zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-186). Über die Zeit betrachtet zeigt sich verglichen zu Baseline zu Beginn der Behandlung zunächst eine leichte Verschlechterung der Subskala Visus-bezogene Funktionen, die sich im weiteren Behandlungsverlauf fortlaufend verbesserte, aber bis zum Studienende die Ausgangswerte nicht ganz erreichte (siehe Abbildung 4-58). Der Item-Score zu umweltbedingten Faktoren blieb im Vergleich von Baseline zu Behandlungsende im Median stabil (siehe Tabelle 4-186).

Weitere Daten zum OSDI-Gesamtscore und zu den Subskalen sind im Modul 5 zu finden (<sup>69</sup>GSK, 2022, Tabellen 8.0130, 8.0140). Im Folgenden ist der Verlauf der Visus-bezogenen Funktionen dargestellt.

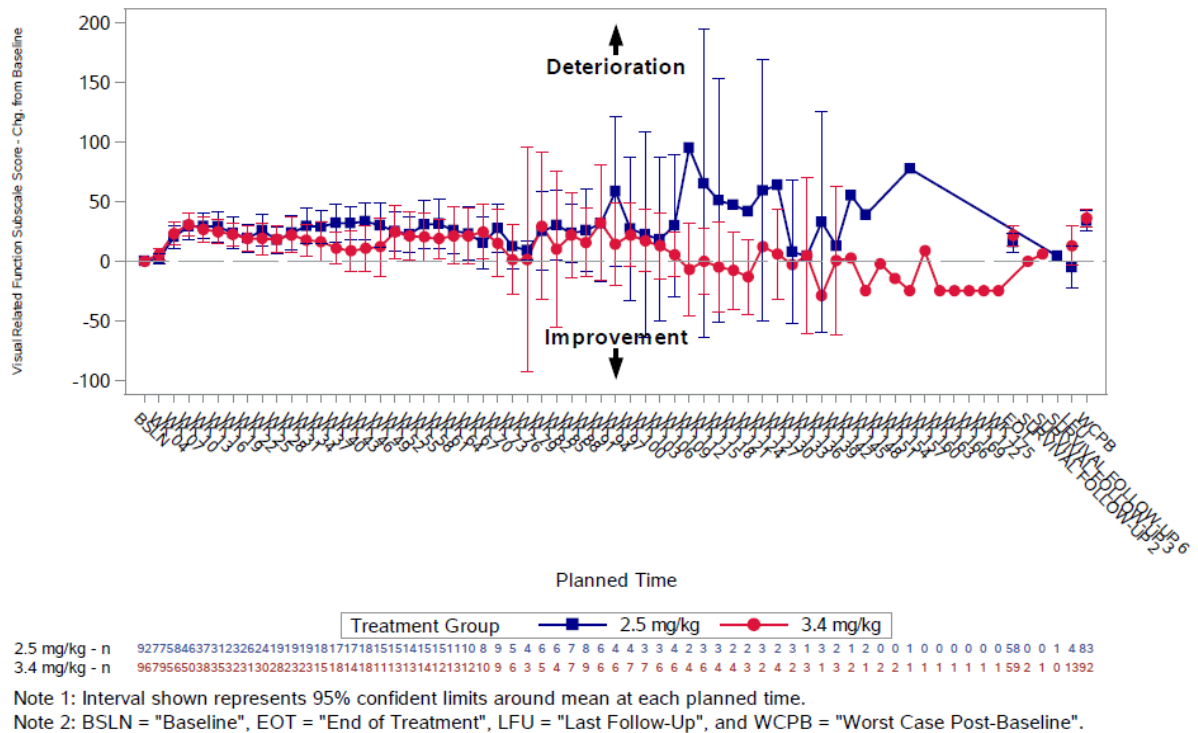


Abbildung 4-58: OSDI – Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen von Baseline (95% KI) (Finale Analyse, DREAMM-2)

KI: Konfidenzintervall; OSDI: Ocular Surface Disease Index

Quelle: (76GSK, 2022, Figure 8.10023)

**4.3.2.3.4.12 Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-187: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung					
205678 (DREAMM-2)	Der PRO-CTCAE Fragebogen ist ein Instrument zur Messung und Evaluation von symptomatischer Toxizität bei Patienten mit Krebserkrankungen in Klinischen Studien. Es ist eine Ergänzung zum CTCAE Klassifizierungssystem, welches zur standardisierten Einordnung von Nebenwirkungen bei Krebstherapeutika genutzt wird. Der PRO-CTCAE enthält eine Sammlung aus 124 Items, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren. Für jedes Item wird die Häufigkeit, die Schwere und die Beeinträchtigung mit 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt.					
	Antwortskala	Kategorien				
		0	1	2	3	4
	Häufigkeit	Niemals	selten	gelegentlich	häufig	fast durchgehend
	Schwere	keine	mild	moderat	schwer	sehr schwer
Beeinträchtigung	überhaupt nicht	etwas	geringfügig	ziemlich stark	sehr stark	
<p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Fragebogen wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1) sowie während der Behandlung alle 3 Wochen ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Teilnehmern ausgefüllt.</p> <p><b>Datenanalyse:</b> Basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 wurden für den Endpunkt PRO-CTCAE folgende Analysen durchgeführt und im Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einem Score &gt;0 und einem maximalen Score von 3 oder 4 für jedes Itemattribut (Schweregrad, Häufigkeit, Beeinträchtigung). Die Anteile basieren auf der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten. Patienten mit fehlenden Antworten werden von der Analyse ausgeschlossen. Analysiert wurden, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2.4.3 beschrieben, 13 Symptome und deren Ausprägungen.</li> </ul> <p>Die Analyse zum PRO-CTCAE basieren auf der <i>Full-Safety</i> Population.</p>						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PRO: Patient-reported outcome						

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-188: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<b>205678 (DREAMM-2)</b>	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE – Maximum Post-Baseline Score (Finale Analyse) – weitere Untersuchungen

<b>205678 (DREAMM-2)</b>  <b>Behandlungsgruppe PRO-CTCAE Punkte</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>N</b>	95	99	24
<b>Verschwommenes Sehen</b>			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	84	92	22
>0, n (%)	59 (70)	67 (73)	19 (86)
3+4, n (%)	28 (33)	28 (30)	5 (23)
Beeinträchtigung, n	59	67	19
>0, n (%)	50 (85)	60 (90)	17 (89)
3+4, n (%)	28 (47)	26 (39)	6 (32)
<b>Schüttelfrost</b>			
Häufigkeit, n	84	92	22
>0, n (%)	43 (51)	42 (46)	13 (59)
3+4, n (%)	8 (10)	5 (5)	1 (5)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>  <b>Behandlungsgruppe PRO-CTCAE Punkte</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
Schweregrad, n	43	42	13
>0, n (%)	39 (91)	36 (86)	12 (92)
3+4, n (%)	5 (12)	5 (12)	1 (8)
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
<b>Obstipation</b>			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	84	92	22
>0, n (%)	42 (50)	47 (51)	17 (77)
3+4, n (%)	10 (12)	10 (11)	2 (9)
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
<b>Appetitlosigkeit</b>			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	84	92	22
>0, n (%)	60 (71)	65 (71)	16 (73)
3+4, n (%)	13 (15)	14 (15)	2 (9)
Beeinträchtigung, n	60	65	16
>0, n (%)	45 (75)	41 (63)	13 (81)
3+4, n (%)	14 (23)	12 (18)	3 (19)
<b>Fatigue</b>			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	84	92	22
>0, n (%)	81 (96)	87 (95)	21 (95)
3+4, n (%)	33 (39)	35 (38)	8 (36)

<b>205678 (DREAMM-2)</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg</b>	<b>Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat</b>
<b>Behandlungsgruppe PRO-CTCAE Punkte</b>			
Beeinträchtigung, n	81	87	21
>0, n (%)	76 (94)	86 (99)	20 (95)
3+4, n (%)	37 (46)	38 (44)	12 (57)
<b>Schmerzen</b>			
Häufigkeit, n	84	92	22
>0, n (%)	79 (94)	80 (87)	20 (91)
3+4, n (%)	48 (57)	49 (53)	17 (77)
Schweregrad, n	79	80	20
>0, n (%)	78 (99)	80 (100)	19 (95)
3+4, n (%)	34 (43)	37 (46)	10 (50)
Beeinträchtigung, n	78	80	19
>0, n (%)	71 (91)	74 (93)	19 (100)
3+4, n (%)	37 (47)	31 (39)	11 (58)
<b>Herzrasen</b>			
Häufigkeit, n	84	92	22
>0, n (%)	37 (44)	37 (40)	14 (64)
3+4, n (%)	4 (5)	6 (7)	2 (9)
Schweregrad, n	37	37	14
>0, n (%)	35 (95)	33 (89)	14 (100)
3+4, n (%)	2 (5)	5 (14)	1 (7)
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
<b>Mund/Halsschmerzen</b>			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	84	92	22
>0, n (%)	28 (33)	25 (27)	8 (36)
3+4, n (%)	7 (8)	3 (3)	2 (9)
Beeinträchtigung, n	28	25	9
>0, n (%)	18 (64)	11 (44)	4 (44)
3+4, n (%)	6 (21)	0	1 (11)



205678 (DREAMM-2)  Behandlungsgruppe PRO-CTCAE Punkte	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
<b>Übelkeit</b>			
Häufigkeit, n	84	92	22
>0, n (%)	48 (57)	52 (57)	11 (50)
3+4, n (%)	13 (15)	12 (13)	5 (23)
Schweregrad, n	48	52	11
>0, n (%)	47 (98)	50 (96)	11 (100)
3+4, n (%)	11 (23)	8 (15)	1 (9)
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
<b>Nasenbluten</b>			
Häufigkeit, n	84	92	22
>0, n (%)	23 (27)	33 (36)	6 (27)
3+4, n (%)	1 (1)	7 (8)	3 (14)
Schweregrad, n	23	33	6
>0, n (%)	22 (96)	33 (100)	6 (100)
3+4, n (%)	1 (4)	4 (12)	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
<b>Kurzatmigkeit</b>			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	84	92	22
>0, n (%)	60 (71)	58 (63)	17 (77)
3+4, n (%)	5 (6)	9 (10)	1 (5)
Beeinträchtigung, n	60	58	17
>0, n (%)	52 (87)	51 (88)	15 (88)
3+4, n (%)	9 (15)	12 (21)	2 (12)

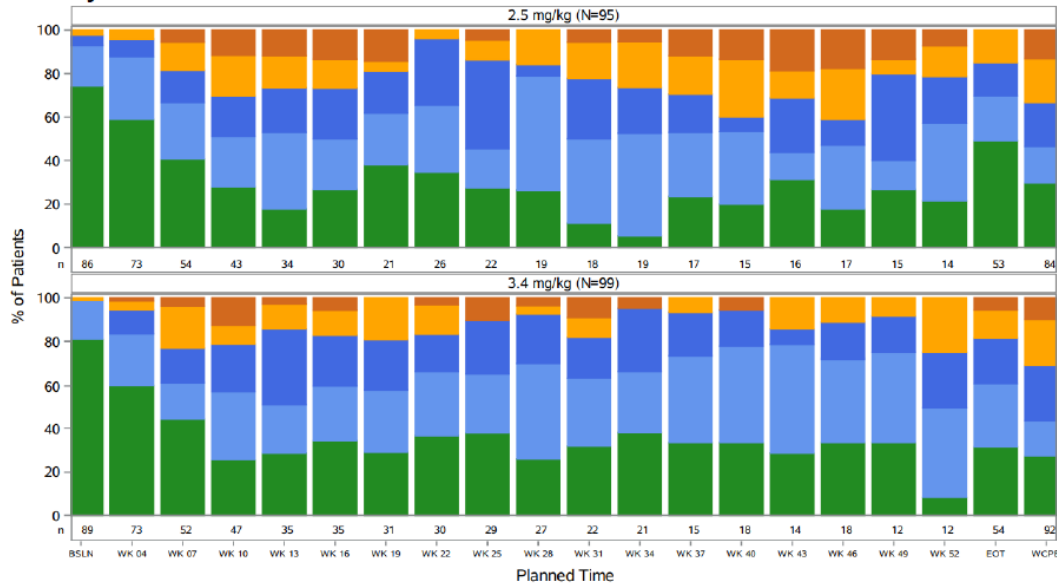
205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe PRO-CTCAE Punkte	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
<b>Erbrechen</b>			
Häufigkeit, n	84	92	22
>0, n (%)	21 (25)	28 (30)	5 (23)
3+4, n (%)	3 (4)	5 (5)	1 (5)
Schweregrad, n	21	28	6
>0, n (%)	20 (95)	28 (100)	5 (83)
3+4, n (%)	3 (14)	6 (21)	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
<b>Tränende Augen</b>			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	84	92	22
>0, n (%)	50 (60)	59 (64)	19 (86)
3+4, n (%)	8 (10)	11 (12)	1 (5)
Beeinträchtigung, n	50	59	19
>0, n (%)	38 (76)	44 (75)	14 (74)
3+4, n (%)	11 (22)	9 (15)	2 (11)
n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; NE: nicht erhoben, da nicht Teil des Erhebungsinstruments Quelle: (69GSK, 2022, Tabelle 8.0090)			

Die Auswertung des maximalen Post-Baseline Scores des PRO-CTCAE (siehe Tabelle 4-189) zeigt, dass von den Patienten mit Auswertung im 2,5 mg/kg KG-Studienarm häufig „Verschwommenes Sehen“ als mindestens moderat vom Schweregrad empfunden wurde (33%) und von diesen Patienten von 47% als mindestens ziemlich starke Einschränkung empfunden wurde. Ebenso wurde von 39% „Fatigue“ als mindestens moderat vom Schweregrad empfunden und von diesen Patienten von 46% als mindestens ziemlich starke Einschränkung empfunden. Unter dem Begriff „Schmerzen“ wurde von 57% von der Frequenz als mindestens häufig gemeldet, davon mit einem mindestens moderaten Schweregrad von 43% und einer mindestens ziemlich starken Einschränkung von 47%.

Gestapelte Balkendiagramme wurden erstellt, um die Verteilung der Antworten über die Zeit darzustellen. Im Allgemeinen zeigte „Verschwommenes Sehen“ ab Woche 7 eine zunehmende Beeinträchtigung und Schwere gegenüber dem Ausgangswert, aber schien sich dann unter der

Behandlung zu stabilisieren (siehe Abbildung 4-59). In Übereinstimmung mit dem EORTC QLQ-C30 zeigte sich bei „Fatigue“ im Laufe der Zeit ein Trend zur Verbesserung mit einem höheren Anteil an Patienten, die ab etwa Woche 7 keine oder nur geringe Müdigkeit angaben (siehe Abbildung 4-60).

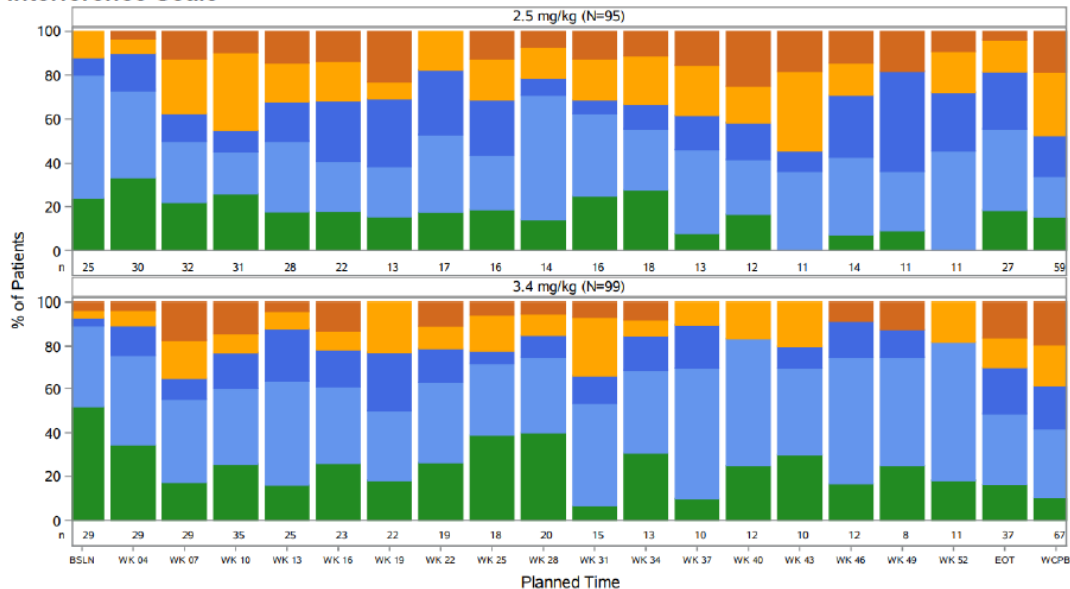
**Severity Scale**



Response ■ None ■ Mild ■ Moderate ■ Severe ■ Very Severe

Note 1: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

**Interference Scale**



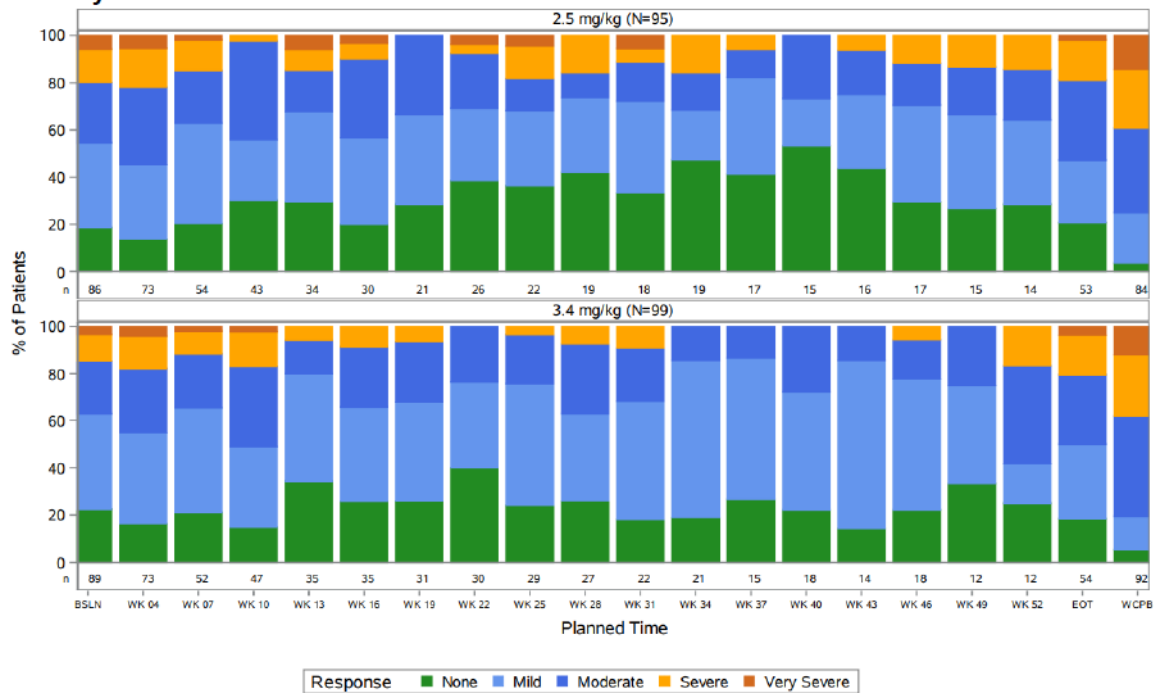
Response ■ Not At All ■ A Little Bit ■ Somewhat ■ Quite A Bit ■ Very Much

Note 1: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-59: PRO-CTCAE Ergebnisse für „Verschwommenes Sehen“; Schweregrad (oben) und Beeinträchtigung (unten)

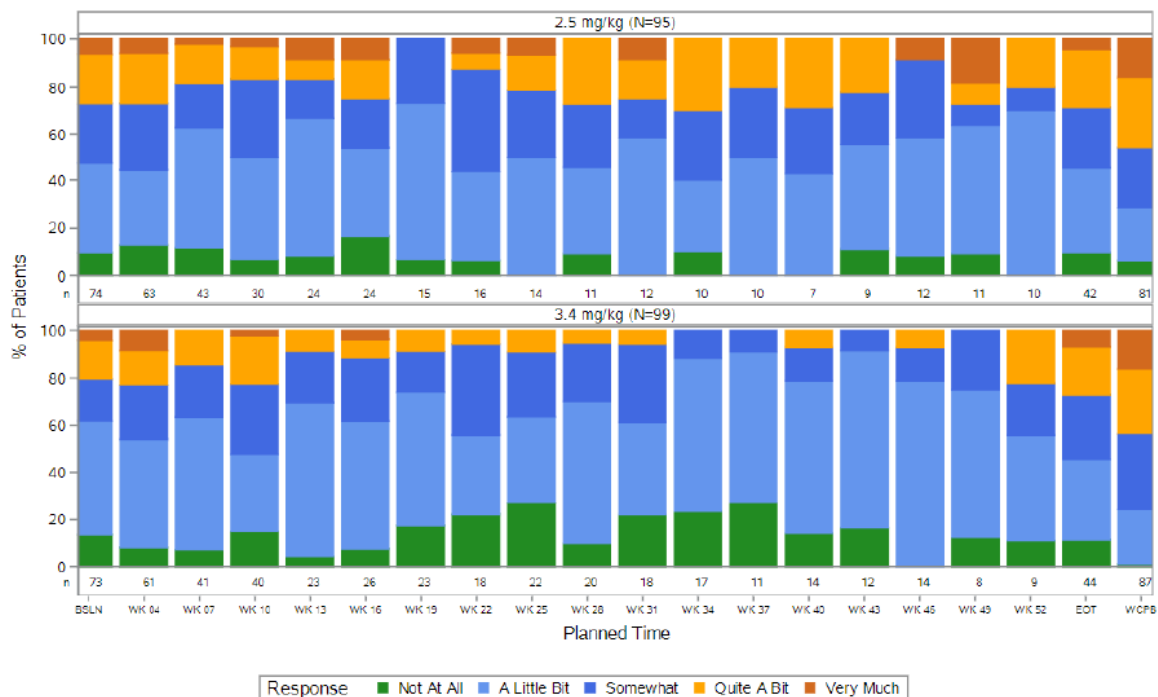
Quelle: (<sup>69</sup>GSK, 2022, Figure 8.0010)

**Severity Scale**



Note 1: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

**Interference Scale**



Note 1: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-60: PRO-CTCAE Ergebnisse für „Fatigue“; Schweregrad (oben) und Beeinträchtigung (unten)

Quelle: (69)GSK, 2022, Figure 8.0010)

**4.3.2.3.4.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.14.***

Nicht zutreffend

**4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Studie	Datenquelle
DREAMM-2	Studienbericht ( <sup>68</sup> GSK, 2019; <sup>69</sup> GSK, 2022)
	Registereinträge ( <sup>64</sup> ClinicalTrials.gov, 2018; <sup>65</sup> EU-CTR, 2018; <sup>66</sup> ICTRP, 2018; <sup>67</sup> ICTRP, 2018)
	Publikationen und weitere Quellen ( <sup>70</sup> CENTRAL, 2018; <sup>71</sup> CENTRAL, 2018; <sup>72</sup> Farooq, et al., 2020; <sup>73</sup> Ferron-Brady, et al., 2021; <sup>74</sup> Lonial, et al., 2020; <sup>75</sup> Lonial, et al., 2021)

**Studienberichte:**

1. 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) (205678 - Study Report). 18.11.2019. (<sup>68</sup>GSK, 2019)

2. 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). 10. Oktober 2022. (<sup>69</sup>GSK, 2022)

**Studienregistereinträge:**

- clinicaltrials.gov: NCT03525678 (<sup>64</sup>ClinicalTrials.gov, 2018)
- EU-CTR: EU-CTR 2017-004810-25 (<sup>65</sup>EU-CTR, 2018)
- ICTRP: (<sup>66</sup>ICTRP, 2018;<sup>67</sup>ICTRP, 2018)

**Publikationen:**

1. CENTRAL; EU-CTR, E. U. Clinical Trials Register. Open-label, randomized study of two doses of GSK2857916 in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have failed prior treatment with an anti-CD38 antibody. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004810-25-GB> [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01906829/full>.
2. CENTRAL, ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525678> [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01659557/full>.
3. Farooq AV; Simona Degli E; Rakesh P; Praneetha T; Sagar L; Ajay K N, et al. Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study. 2020.
4. Ferron-Brady G; Rathi C; Collins J; Struemper H; Opalinska J; Visser S, et al. Exposure-Response Analyses for Therapeutic Dose Selection of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110(5): 1282-92.
5. Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2020; 21(2): 207-21.
6. Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer.* 2021; 127(22): 4198-212.

**4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens****4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Bei Belantamab-Mafodotin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Der medizinische Zusatznutzen von Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V für Belantamab-Mafodotin bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als

belegt (<sup>2</sup>EC, 2020). Die Basis für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Belantamab-Mafodotin bildet damit die Studie 205678 (DREAMM-2).

Gemäß § 5 Absatz 8 VerfO G-BA ist für die Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz heranzuziehen (<sup>78</sup>G-BA, 2023). Die systematische Recherche für dieses Dossier hat für das zu bewertende Anwendungsgebiet mit der Studie DREAMM-3 zudem eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird.

Die erneute Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin erfolgt daher sowohl auf der Basis der Daten der zulassungsrelevanten Teilpopulation 5L+ des primären Datenschnitts vom 12.09.2022 zur Studie DREAMM-3 als auch auf Basis der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie DREAMM-2, zu welcher der finale Datenschnitt vom 31.03.2022 nun vorliegt. Dies war auch Teil der Vorgabe des G-BA zur Befristung des Beschlusses zur ersten Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin.

Bei der Studie DREAMM-2 handelt es sich um eine offene, multizentrische, Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin als Monotherapie in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG oder 3,4 mg/kg KG bei Patienten mit RRMM. Die Bewertung des Verzerrungspotentials gibt auf Basis der Studiendokumente keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder Verletzung des ITT-Prinzips. Es konnten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, welche die Aussagesicherheit der Ergebnisse einschränken könnte. Da die Studie unverblindet durchgeführt wurde, ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene nicht adäquat und wurde entsprechend nicht berücksichtigt.

Bei der Studie DREAMM-3 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin als Monotherapie in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG im Vergleich zu Pom/Dex bei Patienten mit RRMM. Die Bewertung des Verzerrungspotentials gibt auf Basis der Studiendokumente Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential. Die Studienpopulation DREAMM-3 wurde für das Dossier auf die Zielpopulation gemäß Zulassung/FI zugeschnitten (Teilpopulation 5L+). Dies führte dazu, dass den bewertungsrelevanten Ergebnissen eine geringe Patientenzahl zugrunde liegt (gesamt: N = 44, Belantamab-Mafodotin: N = 29, Pom/Dex: N = 15). Da das Kriterium zur Selektion der Zielpopulation für dieses Nutzendossier, die nur 13,5% (n=44) der insgesamt eingeschlossenen Patienten (N=325) umfasst, bei der Randomisierung nicht Bestandteil der Stratifizierung war, ist die Wahrung der Randomisierung nicht gewährleistet.

Die herangezogenen Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 untersuchen jeweils patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 erläutert. Es ist zu berücksichtigen, dass die jeweils betrachtete Patientenpopulation dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich (DREAMM-3) für den medizinischen Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin trotz der hohen Studienqualität (Evidenzstufe 1b) und der validen, patientenrelevanten Endpunkte durch die nach Zuschritt auf die Zielpopulation sehr kleine Patientenzahl als niedrig einzuschätzen. Die Aussagekraft der Nachweise aus der zweiarmigen Studie DREAMM-2 ist durch das offene Studiendesign und den fehlenden Komparator eingeschränkt. Dementsprechend wird als Wahrscheinlichkeit für das Ausmaß des Zusatznutzens von einem **Anhaltspunkt** ausgegangen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*



Im Folgenden werden die finalen Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) und die Ergebnisse der primären Analyse für die gemäß Zulassung relevanten Teilpopulation 5L+ der Studie 207495 (DREAMM-3) zusammenfassend dargestellt. Auf dieser Basis wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eingestuft.

### **DREAMM-2:**

Da die zugelassene Dosis von Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG) beträgt, beschränkt sich die Darstellung und Ableitung des Zusatznutzens aus der Studie DREAMM-2 auf diese Dosis. Zum Zeitpunkt der Einreichung zur Neubewertung nach Fristablauf waren für die Studie DREAMM-2 insgesamt Daten aus vier Datenschnitten verfügbar (Primäre Analyse: 21.06.2019, 90 Tage Update: 20.09.2019, 13 Monate Update: 31.01.2020, Finale Analyse: 31.03.2022). Die Ergebnisse aus den ersten drei Datenschnitten wurden bereits in dem Nutzendossier zur Erstbewertung dargestellt (<sup>3</sup>GSK, 2020). In diesem Dossier werden die Daten der finalen Analyse vom 31.03.2022 präsentiert. Die wichtigsten Ergebnisse der finalen Analyse sind in der Tabelle 4-190 für die einzelnen Endpunkte zusammengefasst.

### **DREAMM-3:**

Für die Studie DREAMM-3 liegen Ergebnisse aus dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 vor. Die DREAMM-3-Studienpopulation wurde für das Dossier auf die Teilpopulation 5L+, entsprechend der Zulassung (FI), zugeschnitten. Dies führt dazu, dass den bewertungsrelevanten Ergebnissen eine geringe Patientenzahl zugrunde liegt (gesamt: N=44, Belantamab-Mafodotin: N=29, Pom/Dex: N=15).

Die wichtigsten Ergebnisse der primären Analyse der zulassungsrelevanten Teilpopulation 5L+ sind in der Tabelle 4-190 für die einzelnen Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 4-190: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2 (Finale Analyse) und DREAMM-3 (Teilpopulation 5L+, Primäre Analyse)

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
<b>Mortalität, Schätzwert (95% KI)</b>				
Gesamtüberleben in Monaten	Median: 15,3 (9,9; 18,9) PoS 6: 72% (62; 80) PoS 12: 57% (46; 66)	Median: 9,5 (5,1; NBB) PoS 6: 55% (36; 71) PoS 12: 48% (29; 65)	Median: NBB (9,5; NBB) PoS 6: 93% (59; 99) PoS 12: 77% (43; 92)	HR: 2,02 (0,52; 7,85) <sup>6</sup> p=0,304 <sup>6</sup>  HR: 2,33 (0,60; 8,98) <sup>7</sup> p=0,210 <sup>7</sup>
<b>Morbidität, Schätzwert (95% KI)</b>				
Gesamtansprechrates	Anteil: 32% (22,9; 42,2)	Anteil: 21% (8,0; 39,7)	Anteil: 60% (32,3; 83,7)	Inverses RR: 2,90 (1,27; 6,61)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
Klinische Verbesserungsrate	Anteil: 36% (26,6; 46,5)	Anteil: 28% (12,7; 47,2)	Anteil: 60% (32,3; 83,7)	Inverses RR: 2,18 (1,06; 4,47)
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten	n (≥PR)=31 Median: 1,5 (1,0; 2,1)	n (≥PR)=6 Median: 0,8 (0,7; 12,5)	n (≥PR)=9 Median: 1,4 (0,7; 2,1)	Inverses HR: 1,10 (0,23; 5,15) p=0,846
Zeit bis zum Besten Ansprechen in Monaten	Nicht erhoben	n (≥PR)=6 Median: 2,4 (0,8; 12,5)	n (≥PR)=9 Median: 1,4 (0,7; 3,1)	Inverses HR: 1,43 (0,31; 6,57) p=0,644
Dauer des Ansprechens in Monaten	n (≥PR)=31 Median: 12,5 (4,2; 19,3)	n (≥PR)=6 Median: NBB (2,1; NBB)	n (≥PR)=9 Median: 8,2 (2,1; NBB)	Inverses HR: 0,47 (0,04; 5,68) p=0,549
Progressions-freies Überleben in Monaten	Median: 2,8 (1,6; 3,6)	Median: 2,6 (1,4; 5,7)	Median: 9,3 (3,5; NBB)	HR: 2,89 (0,91; 9,20) <sup>6</sup> p=0,063 <sup>6</sup>  HR: 3,01 (0,94; 9,66) <sup>7</sup> p=0,055 <sup>7</sup>
Progressions-freies Überleben 2 in Monaten	Nicht erhoben	Median: 5,7 (3,1; 13,7)	Median: 13,5 (8,6; NBB)	HR: 1,74 (0,63; 4,77) p=0,277
MRD-Negativität	n=14 (sCR/CR/VGPR) <sup>1</sup> Anteil : 36% (12,8; 64,9) n=9 (sCR/CR) <sup>1</sup> Anteil: 44% (13,7; 78,8)	Nicht auswertbar <sup>8</sup>		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Auswahl)				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Fatigue				
Verbesserung um ≥10 Punkte	n <sup>2</sup> =41 Responder <sup>3</sup> : 18 (44)	Responder: 13 (45) Median: 1,4 (0,8; NBB)	Responder: 8 (53) Median: 2,0 (0,8; NBB)	Inverses HR: 0,81 (0,23; 2,84) p=0,7622

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
<i>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	NB	Responder: 18 (62) Median: 1,7 (1,0; 4,2)	Responder: 7 (47) Median: 2,1 (0,7; NBB)	HR: 0,56 (0,16; 1,97) p=0,3620
Schmerz				
<i>Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	n <sup>2</sup> =41 Responder <sup>3</sup> : 15 (37)	Responder: 13 (45) Median: 2,7 (1,4; NBB)	Responder: 9 (60) Median: 1,4 (0,7; 6,3)	Inverses HR: 1,44 (0,47; 4,39) p=0,5094
<i>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	NB	Responder: 11 (38) Median: 4,3 (1,1; NBB)	Responder: 6 (40) Median: 8,0 (0,7; NBB)	HR: 0,54 (0,15; 1,88) p=0,3265
EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen (Auswahl)				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Krankheitssymptome				
<i>Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	n <sup>2</sup> =39 Responder <sup>3</sup> : 14 (36)	Responder: 11 (38) Median: 9,9 (1,0; NBB)	Responder: 9 (60) Median: 1,8 (0,7; 4,2)	Inverses HR: 0,93 (0,29; 2,92) p=0,9395
<i>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</i>	NB	Responder: 17 (59) Median: 1,7 (1,3; 5,0)	Responder: 7 (47) Median: 9,3 (1,4; NBB)	HR: 0,84 (0,26; 2,68) p=0,7641

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
<b>EQ-5D VAS (nur DREAMM-3)</b>				
	-	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Verbesserung um ≥15% <sup>9</sup>	Nicht erhoben	Responder: 4 (14) Median: NBB (6,9; NBB)	Responder: 7 (47) Median: 7,0 (2,8; NBB)	Inverses HR: 3,55 (0,80; 15,77) p=0,0804
Verschlechterung um ≥15% <sup>9</sup>	Nicht erhoben	Responder: 8 (28) Median: 20,7 (1,6; 20,7)	Responder: 5 (33) Median: 13,9 (2,9; NBB)	HR: 0,65 (0,13; 3,28) p=0,5966
<b>Lebensqualität</b>				
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Auswahl)</b>				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
<b>Globaler Gesundheitszustand/LQ</b>				
Verbesserung um ≥10 Punkte	n <sup>2</sup> =41 Responder <sup>3</sup> : 7 (17)	Responder: 10 (34) Median: NBB (1,0; NBB)	Responder: 8 (53) Median: 3,6 (0,7; NBB)	Inverses HR: 1,00 (0,27; 3,67) p=0,9858
Verschlechterung um ≥10 Punkte	NB	Responder: 16 (55) Median: 2,3 (1,0; 9,1)	Responder: 9 (60) Median: 2,5 (0,8; 9,1)	HR: 0,38 (0,02; 6,20) p=0,4846
<b>FACT-GP5 (nur DREAMM-3)</b>				
	-	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Verschlechterung um ≥15% <sup>9</sup>	Nicht erhoben	Responder: 13 (45) Median: 1,5 (1,1; NBB)	Responder: 9 (64) Median: 1,5 (0,7; 5,6)	HR: 0,49 (0,13; 1,89) p=0,2937
<b>PGI-Items (nur DREAMM-3)</b>				
	-	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
<b>PGIS</b>				
Verschlechterung um ≥15% <sup>9</sup>	Nicht erhoben	Responder: 7 (24) Median: 12,4 (1,7; NBB)	Responder: 6 (40) Median: 13,9 (2,9; 13,9)	HR: 1,60 (0,29; 8,86) p=0,5881
Permanente Verschlechterung um ≥15% <sup>9</sup>		Responder: 1 (3) Median: NBB (6,9; NBB)	Responder: 1 (7) Median: NBB	HR: >999,99 (<0,01; NBB) p=0,3865

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
PGIC				
<i>Positive Responder</i>	Nicht erhoben	Responder: 10 (34) Median: 4,3 (1,4; 5,7)	Responder: 13 (87) Median: 1,6 (1,4; 1,7)	Inverses HR: 1,30 (0,42; 3,99) p=0,6533
<i>Negative Responder</i>		Responder: 10 (34) Median: 4,4 (1,7; NBB)	Responder: 4 (27) Median: NBB (4,2; NBB)	Inverses HR: 1,28 (0,32; 5,18) 0,7299
NEI-VFQ-25 (nur DREAMM-2)				
	Veränderung zu Baseline an EoT	-		
Gesamtscore	n=58 mediane Veränderung: -2,6 (Min: -56; Max:17)	Nicht erhoben		
<b>Sicherheit, n (%)</b>	<b>N=95<sup>4</sup></b>	<b>N=29<sup>5</sup></b>	<b>N=14<sup>5</sup></b>	<b>N=29<sup>5</sup> / N=14<sup>5</sup></b>
Jegliche UE	93 (98)	28 (97)	13 (93)	HR: 0,99 (0,51; 1,93) p=0,9971
SUE	43 (45)	13 (45)	5 (36)	HR: 2,18 (0,76; 6,29) p=0,1402
UE CTCAE ≥3	81 (85)	20 (69)	12 (86)	HR: 0,90 (0,44; 1,85) p=0,7634
SUE, die zum Tod führten	4 (4)	2 (7)	1 (7)	HR: 0,94 (0,09; 10,38) p=0,9606
UE, die zum Therapieabbruch führten	11 (12)	1 (3)	2 (14)	HR: 0,31 (0,03; 3,52) p=0,3169
UE, die zu Dosisreduktion führten	34 (36)	5 (17)	6 (43)	HR: 0,52 (0,16; 1,73) p=0,2809
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)	12 (41)	8 (57)	HR: 1,03 (0,41; 2,61) p=0,9528

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
OSDI				
	Veränderung zu Baseline an EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Gesamtscore	n=58 mediane Veränderung: 2,8 (Min: -21; Max: 70)	-	-	-
Verbesserung um $\geq 15\%$ <sup>9</sup>	NB	Responder: 4 (14) Median: NBB (NBB; NBB)	Responder: 1 (7) Median: NBB (NBB; NBB)	Inverses HR: 0,59 (0,05; 7,38) p=0,6789
Verschlechterung um $\geq 15\%$ <sup>9</sup>	NB	Responder: 11 (38) Median: 3,0 (1,4; NBB)	Responder: 8 (57) Median: 4,2 (0,8; NBB)	HR: 1,07 (0,31; 3,67) p=0,9169
<p><sup>1</sup> Patienten mit VGPR/CR/sCR bzw. sCR/CR und MRD-Analyse</p> <p><sup>2</sup> Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt (Behandlungsende)</p> <p><sup>3</sup> Responder = Verbesserung <math>\geq 10</math> Punkte (MCID)</p> <p><sup>4</sup> Full-Safety Population</p> <p><sup>5</sup> Safety-Population</p> <p><sup>6</sup> Analysen basierend auf den beiden Stratifizierungsfaktoren „ISS Stadium“ und „Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie“ entsprechend den Angaben aus dem zentralen Interactive Response Technology (IRT) System sowie dem Stratifizierungsfaktor „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet.</p> <p><sup>7</sup> Analysen basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet.</p> <p><sup>8</sup> Endpunkt in der Studie erhoben, aber aufgrund zu geringer Fallzahl mit vorliegenden MRD-Daten (n=3) nicht ausgewertet.</p> <p><sup>9</sup> <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensionen – Visual Analog Scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; LQ: Lebensqualität; MCID: Minimum Clinically Important Difference; MRD: Minimal Residual Disease; NB: Nicht berichtet; NBB: Nicht berechenbar; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PGI: Patient Global Impression; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; Pom/Dex: Pomalidomid/Dexamethason; PoS 6/12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6/12 Monaten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die erneute Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin im zugelassenen Anwendungsgebiet. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Belantamab-Mafodotin umfasst Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Vortherapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD® und einem mAK-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (<sup>1</sup>GSK, 2022).

Die Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin besteht aus älteren, multimorbiden chronisch kranken Patienten mit RRMM im fortgeschrittenen Stadium mit einer hohen progressions- als auch therapiebedingten Krankheitslast und schlechter Prognose. Remissionen zeigen in diesem Krankheitsstadium häufig eine kurze Dauer und das Ansprechen auf die zur Verfügung stehenden Behandlungen ist sehr heterogen (<sup>4</sup>Gandhi, et al., 2019; <sup>5</sup>Chari, et al., 2019). Daher ist der Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die in diesem späten Krankheitsstadium wirksam sind und die ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen, hoch. Ziel der Behandlung von Patienten mit symptomatischem RRMM ist es, eine bestmögliche Remission mit zügiger Kontrolle der Symptome zu erreichen, um eine Normalisierung der Myelom-bedingten Komplikationen bei größtmöglichem Erhalt der Lebensqualität und Beachtung der Patientenwünsche zu erzielen. Dabei soll eine zusätzliche Belastung der Patienten durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen, soweit möglich, vermieden werden. Das langfristige Ziel der Therapie ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (<sup>6</sup>DGHO, 2018; <sup>7</sup>AWMF, 2022). Belantamab-Mafodotin, mit einem einzigartigen Wirkmechanismus, stellt für die stark vortherapierten RRMM-Patienten eine wirksame und notwendige Erweiterung der Therapiemöglichkeiten dar.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin wurde in der zweiarmigen, offenen Phase-II-Studie 205678 (DREAMM-2) und der zulassungsrelevanten Teilpopulation 5L+ der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie 207495 (DREAMM3) untersucht. Die Studien beinhalten Endpunkte aus den patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

### ***Mortalität:***

DREAMM-2: Mit dem finalen Datenschnitt vom 31.03.2022 (Finale Analyse) beträgt das mediane OS 15,3 Monate [95% KI: 9,9; 18,9]. Ein Anteil von 57% der Patienten sind ein Jahr nach Behandlungsbeginn noch am Leben (Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten [95% KI]: 0,57 [0,46; 0,66]). Die Analyse getrennt nach Kategorie des Ansprechens zeigt, dass Patienten welche gemäß IRC-Bewertung nach IMWG-Kriterien auf die Therapie mit  $\geq$  PR oder  $\geq$  MR ansprechen, ein deutlich verlängertes medianes OS aufweisen. Das OS beträgt 30,7 Monate (95% KI: 18,9; NBB) im Falle von  $\geq$  PR und 35,3 Monate (95% KI: 19,6; NBB) bei Vorliegen von  $\geq$  MR.

DREAMM-3: Zum primären Datenschnitt vom 12.09.2022 (Primäre Analyse) beträgt das mediane OS für die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ im Belantamab-Mafodotin-Arm

9,5 Monate (95% KI: 5,1; NBB). Im Vergleich zur Behandlung mit Pom/Dex ist das HR nicht signifikant unterschiedlich (HR: 2,02; 95% KI: 0,52; 7,85,  $p=0,304$ ). Die Analyse basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, ergibt mit HR: 2,33 (95% KI: 0,60; 8,98,  $p=0,2107$ ) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Die Analyse des OS getrennt nach Kategorie des Ansprechens zeigt, dass Patienten, die mit Belantamab-Mafodotin behandelt wurden und auf die Therapie mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR ansprechen, zum primären Datenschnitt ein deutlich verlängertes medianes OS aufweisen. Das mediane OS beträgt zum primären Datenschnitt 18,7 Monate (95% KI: 4,9; NBB) im Falle von  $\geq$ PR und ist nicht erreicht (95% KI: 4,9; NBB) bei Vorliegen von  $\geq$ MR. Unter Behandlung mit Pom/Dex ist bei Vorliegen von  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR das mediane OS jeweils nicht erreicht (95% KI: 9,5; NBB). Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Analyse und der noch nicht erlangten Datenreife zum primären Datenschnitt kann das OS nicht abschließend bewertet werden. Die finale Analyse steht noch aus.

Insgesamt ist, verglichen mit klinischen Studiendaten (<sup>5</sup>Chari, et al., 2019) und auch Daten aus dem Versorgungsalltag (<sup>4</sup>Gandhi, et al., 2019;<sup>8</sup>Costa, et al., 2019) bei ähnlich stark vorbehandelten Patienten (dreifach refraktär und vier vorangegangene Therapien), die Verlängerung der Überlebenszeit unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin – insbesondere für Patienten mit Ansprechen – als klinische bedeutsamer Fortschritt zu beurteilen.

### **Morbidität:**

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Endpunkte Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Progressionsfreies Überleben, MRD-Negativitätsrate sowie Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen und für DREAMM-3 zusätzlich der Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS.

### **Ansprechen:**

DREAMM-2: Die Gesamtansprechrates in der Studie 205678 (DREAMM-2) betrug 32% (mindestens PR). Insgesamt 2% der Patienten erreichten im Verlauf der Studie ein stringentes, komplettes Ansprechen, 7% ein komplettes Ansprechen, weitere 9% ein sehr gutes partielles Ansprechen und 13% ein partielles Ansprechen. Bei 4% der Patienten zeigte sich ein minimales Ansprechen und bei 28% der Patienten wurde eine stabilisierte Erkrankung beobachtet. Somit profitierten 64% der Patienten von einem insgesamt guten Ansprechen unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin. Die Zeit bis zum Ansprechen (PR oder besser) bezogen auf Patienten mit Ansprechen betrug im Median 1,5 Monate (95% KI: 1,0; 2,1) und das Ansprechen dauerte 12,5 Monate an (95% KI: 4,2; 19,3).

DREAMM-3: Die Gesamtansprechrates in der Studie DREAMM-3 für die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ betrug zum primären Datenschnitt im Belantamab-Mafodotin-Arm 21% (mindestens PR) und im Pom/Dex-Arm 60%. Unter Pom/Dex-Behandlung erreichten 13% der Patienten ein sehr gutes partielles Ansprechen und 47% ein partielles Ansprechen. Weitere 27% der Patienten wiesen eine stabile Erkrankung auf. Kein Patient erreichte ein komplettes Ansprechen. Insgesamt profitierten 87% der Patienten von einem Ansprechen mit



Pom/Dex-Therapie. Im Vergleich erreichten im Belantamab-Mafodotin-Arm insgesamt 3% der Patienten ein stringentes, komplettes Ansprechen, 3% ein komplettes Ansprechen, weitere 10% ein sehr gutes partielles Ansprechen und 7% ein partielles Ansprechen. Bei 7% zeigte sich ein minimales Ansprechen und bei 45% der Patienten wurde eine stabilisierte Erkrankung beobachtet. Insgesamt profitierten 72% der Patienten von einem insgesamt guten Ansprechen unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin.

Die Zeit bis zum Ansprechen (PR oder besser) bezogen auf Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR betrug im Belantamab-Mafodotin-Arm im Median 0,8 Monate (95% KI: 0,7; 12,5) und die Dauer des Ansprechens wurde zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (12.09.2022) noch nicht erreicht (95% KI: 2,1; NBB). Insgesamt 4 der 6 Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR wurden in diesem Behandlungsarm zensiert, da diese sich noch im *Follow-up* ohne Ereignis befanden. Im Pom/Dex-Arm war die mediane Zeit bis zum Ansprechen etwas länger mit 1,4 Monaten (95% KI: 0,7; 2,1) und das Ansprechen dauerte im Median 8,2 Monate (95% KI: 2,1; NBB) an. Im Pom/Dex-Arm waren zum primären Datenschnitt 2 der 9 Patienten mit Ansprechen  $\geq$ PR im *Follow-up* und wurden zensiert. Der Vergleich der Behandlungsgruppen ergibt, bezogen auf die Zeit bis zum Ansprechen, keinen signifikanten Unterschied mit inversem HR: 1,10 (95% KI: 0,23; 5,15;  $p=0,846$ ). Auch die Dauer des Ansprechens unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen mit HR: 0,47 (95% KI: 0,04; 5,68,  $p=0,549$ ). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Dauer des Ansprechens unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin länger anhält als mit Pom/Dex. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten pro Behandlungsarm mit Ereignis und des noch laufenden *Follow-up* ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.

In der Gesamtschau wird durch die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin bei einem Teil der Patienten ein gutes Ansprechen erreicht. Die Zeit bis zum Ansprechen ist kurz. Patienten, die auf Belantamab-Mafodotin ansprechen, profitieren von einer langanhaltenden Response.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS):*

DREAMM-2: Bezogen auf die *Full-Analysis* Population betrug die Länge der medianen progressionsfreien Überlebenszeit zum finalen Datenschnitt 2,8 Monate (95% KI: 1,6; 3,6). Die Analyse des PFS getrennt nach IRC-beurteiltem Ansprechen ergibt, dass Patienten mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR ein längeres medianes PFS mit jeweils 13,8 Monaten (95% KI: 7,5; 20,0) aufweisen als Patienten mit SD oder PD/NE mit 2,2 Monaten (95% KI: 1,6; 3,0) bzw. 0,8 Monaten (95% KI: 0,7; 0,8).

DREAMM-3: Zum primären Datenschnitt betrug das mediane PFS für die relevante Teilpopulation 5L+ im Belantamab-Mafodotin-Studienarm 2,6 Monate (95% KI: 1,4; 5,7). Die 6-monatige PFS-Rate beträgt 31% (95% KI: 14; 49). Im Pom/Dex-Arm betrug das mediane PFS 9,3 Monate (95% KI: 3,5; NBB) mit einer 6-monatigen PFS-Rate von 63% (95% KI: 32; 83). Der Vergleich der Behandlungsarme zeigt keinen signifikanten Unterschied im PFS mit einem HR: 2,89 (95% KI: 0,91; 9,20;  $p=0,063$ ) bzw. basierend auf der Analyse mit den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet, mit einem HR: 3,01 (95% KI: 0,94; 9,66,  $p=0,055$ ). Die Analyse des PFS getrennt nach

Prüfarzt-beurteiltem Ansprechen zeigt, dass Patienten mit  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR in beiden Behandlungsarmen zum primären Datenschnitt ein längeres medianes PFS aufweisen als Patienten mit SD oder PD/NE. Im Belantamab-Mafodotin-Studienarm ist bei Vorliegen von  $\geq$ PR der Median nicht erreicht (95% KI: 2,8; NBB) und bei  $\geq$ MR beträgt das mediane PFS 10,3 Monate (95% KI: 2,8; NBB), während bei Patienten mit SD das mediane PFS 2,1 Monate (95% KI: 1,4; 5,7) und mit PD/NE 1,0 Monate (95% KI: 0,7; 1,0) beträgt. Im Pom/Dex-Arm beträgt das mediane PFS bei Vorliegen von  $\geq$ PR oder  $\geq$ MR jeweils 9,3 Monate (95% KI: 2,8; NBB), während bei Patienten mit SD das mediane PFS 4,2 Monate (95% KI: 3,8; NBB) und mit PD/NE 1,1 Monate (95% KI: NBB; NBB) beträgt. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien des Ansprechens, ist die Aussagekraft eingeschränkt. Dennoch ergeben sich aus der Analyse Hinweise darauf, dass bei Ansprechen  $\geq$ MR mit Belantamab-Mafodotin das PFS deutlich verlängert wird.

In der Gesamtschau zeigt sich in beiden Studien bei einem Ansprechen auf die Therapie mit Belantamab-Mafodotin ein verlängertes PFS, was im Hinblick auf die regelhaft schnell auftretenden Rezidive beim mehrfach vorbehandelten RRMM-Patienten als Fortschritt zu bewerten ist.

#### *Minimal Residual Disease (MRD):*

DREAMM-2: Von 14 Patienten im 2,5 mg/kg KG-Studienarm lagen zur finalen Analyse Daten zur MRD-Negativität vor. Fünf dieser Patienten (36%), welche VGPR als bestes Ansprechen zeigten, erreichten eine MRD-Negativität bis zu einem Wert von  $10^{-5}$  (eine Myelomzelle auf 100.000 normaler Plasmazellen detektiert mittels NGS). Vier dieser Patienten (44%), welche sCR als bestes Ansprechen zeigten, waren MRD-negativ. Da das Vorliegen einer MRD-Negativität zu einem langen PFS als auch zu einem langen OS führen kann, erzeugt die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin somit bei einem Teil der behandelten Patienten sehr tiefe Remissionen.

DREAMM-3: Der Endpunkt MRD-Negativität wurde in der Studie erhoben, aber aufgrund zu geringer Fallzahl mit vorliegenden MRD-Daten (n=3) nicht ausgewertet.

#### *EORTC Symptomskalen und Einzelitems:*

Die zügige Kontrolle der Symptome und das Erreichen einer Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen ist beim Multiplen Myelom, neben der bestmöglichen Remission, eines der Hauptziele der Behandlung (<sup>6</sup>DGHO, 2018). Die symptombezogenen Skalen bzw. Einzelitems des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfassen die Symptomatik der Patienten und wurden entsprechend der Domäne Morbidität zugeordnet. Für die Studie DREAMM-2 wurden Responderanalysen mit einer Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (entspricht der MCID) zu Behandlungsende durchgeführt. Für die Studie DREAMM-3 wurden *Time-to-Event*-Analysen mit den Response-Kriterien „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“, „Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ durchgeführt. Im folgenden Abschnitt werden ausgewählte Ereignisse zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 dargestellt.

DREAMM-2: Hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserungen um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline, berichten bereits zu Woche 7 und Woche 13 44% bzw. 41% der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantwortet haben, eine Verbesserung für das beim RRMM besonders belastende Symptom Fatigue, welche sich auch zu Behandlungsende bei 44% zeigt. Auch in der Subskala Schmerz ist bereits zu Woche 7 und Woche 13 der Anteil an Respondern hoch mit 29% bzw. 31% und liegt zu Behandlungsende schließlich bei einem Anteil von 37%. Die Responderanalyse zu der klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte im EORTC QLQ-MY20 zeigt, dass ein hoher Anteil von 36% der Patienten, welche noch in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantworteten, zu Behandlungsende eine klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der Dimension Krankheitssymptome erreichte. In der Domäne Nebenwirkungen der Behandlung zeigte sich bei 8% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung zu Behandlungsende.

Insgesamt verbesserten sich bei einem relevanten Anteil der Patienten die sehr belastenden Symptome der Erkrankung wie Fatigue und Schmerz bzw. gesamthaft Krankheitssymptome während der Therapie mit Belantamab-Mafodotin, was den Erfolg der Therapie und den Nutzen für den Patienten bestätigt.

DREAMM-3: Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte, ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und der permanenten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im gesamten Beobachtungszeitraum haben 13 Patienten (45%) im Belantamab-Mafodotin-Arm eine erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz erfahren. Bei 11 Patienten (38%) im Belantamab-Mafodotin-Arm ist eine erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte in der EORTC QLQ-MY20 Symptomskala Krankheitssymptome im gesamten Beobachtungszeitraum aufgetreten.

*EQ-5D VAS (DREAMM-3):*

Mit dem EQ-5D VAS beurteilten die Patienten in der Studie DREAMM-3 ihren aktuellen Gesundheitsstatus. Die *Time-to-Event*-Analysen zeigen, dass eine erste klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 28% vs. 33% der Patienten im Pom/Dex-Arm nach im Median 20,7 Monaten bzw. 13,9 Monaten eintritt. Eine permanente klinisch relevante Verschlechterung konnte lediglich bei einem Probanden im Pom/Dex-Arm festgestellt werden. Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite, ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite und der permanenten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite für den EQ-5D VAS zeigen jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Gesundheitszustand der Patienten unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin bzw. Pom/Dex stabil bleibt.

## ***Lebensqualität***

### *EORTC Funktionsskalen:*

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bei den mehrfach vortherapierten Myelom-Patienten neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens von zentraler Bedeutung. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 eingesetzt. Die funktionellen Skalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurden der Domäne Lebensqualität zugeordnet. Für die Studie DREAMM-2 wurden Responderanalysen mit dem Kriterium „Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“ (entspricht der MCID) zu Behandlungsende durchgeführt. Für die Studie DREAMM-3 wurden *Time-to-Event*-Analysen mit den Response-Kriterien „Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte“, „Erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Permanente Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ durchgeführt.

DREAMM-2: In den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen berichteten zu Behandlungsende 27% der in der Studie verbliebenen Patienten, die den Fragebogen beantworteten, von einer klinisch relevant verbesserten körperlichen Funktion, die Rollenfunktion verbesserte sich bei 32%, die soziale Funktion bei 24%, der globale Gesundheitszustand bei 17% und finanzielle Schwierigkeiten bei 15% der Patienten.

Die Auswertung der EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen zeigte anhand der Responderanalyse, bezogen auf die Patienten, welche noch in der Studie verblieben waren und den Fragebogen beantworteten, dass in beiden funktionellen Domänen relevante Verbesserungen auftraten mit einem Anteil von 21% in der Domäne Zukunftsperspektive und bei 23% der Patienten in der Domäne Körperwahrnehmung. In der Gesamtschau ergibt sich bei einem relevanten Anteil eine klinisch relevante Verbesserung in den funktionellen Skalen unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin.

DREAMM-3: Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte, ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und der permanenten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte in den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-MY20 Funktionsskalen ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

### *FACT-GP5 (DREAMM-3):*

Mit dem FACT-GP5, ein einzelnes Item aus dem FACT-G, beurteilten die Patienten in der Studie DREAMM-3, wie belastend die Nebenwirkungen der Behandlung sind. Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite, ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

**PGI-Items (DREAMM-3):**

Mit dem PGI-Item PGIS beurteilten die Patienten in der Studie DREAMM-3 den aktuellen Schweregrad ihrer Symptome. Mit dem zweiten Item, dem PGIC, wurden die Patienten gebeten, alle Veränderungen ihrer Krankheitssymptome seit Beginn der Studie zu bewerten.

**PGIS:** Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verschlechterung, permanenten Verschlechterung und ersten klinisch relevanten Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im PGIS ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die *Time-to-event*-Analysen zeigen, dass eine klinisch relevante Verschlechterung bei 24% bzw. 40% der Patienten im Median nach 12,4 Monaten bzw. 13,9 Monaten eintritt. Eine permanente klinisch relevante Verschlechterung konnte lediglich bei einem Probanden pro Behandlungsarm festgestellt werden. Die *Time-to-event*-Analysen deuten darauf hin, dass der Schweregrad der Symptome unter Therapie mit Belantamab-Mafodotin bzw. Pom/Dex bei einem Großteil der Patienten stabil bleibt.

**PGIC:** Die *Time-to-event*-Analysen zum PGIC (Positive Responder und Negative Responder) ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

**NEI-VFQ-25 (DREAMM-2):**

Der Einfluss von Belantamab-Mafodotin auf die Visus-bezogene Lebensqualität wurde in der Studie DREAMM-2 anhand des Fragebogens NEI-VFQ-25 erhoben. Diese Bewertung beinhaltet beispielsweise die Fähigkeit, eine Zeitung zu lesen oder im Dunkeln oder tagsüber Auto zu fahren. Die Ergebnisse des Visus-bezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens NEI-VFQ-25 ergaben nur geringe numerische Verschlechterungen am Ende der Behandlung verglichen mit den Werten zur Baseline und deuten damit darauf hin, dass durch aufgrund ophthalmologischer Nebenwirkungen keine relevante Beeinträchtigung der Visus-bezogenen Lebensqualität festzustellen ist.

**Sicherheit:****Unerwünschte Ereignisse:**

Belantamab-Mafodotin weist ein handhabbares Verträglichkeitsprofil auf. In der Studie DREAMM-2 waren die am häufigsten erfassten UE Keratopathie (71%), gefolgt von verschwommenem Sehen (23%) und trockenen Augen (15%). Thrombozytopenie und Anämie traten bei 24% bzw. 27% der Patienten als hämatologische UE ebenfalls häufig auf. Die Studie DREAMM-3 zeigte für die Teilpopulation 5L+ bezüglich der Sicherheit keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale. Die am häufigsten auftretenden UE waren in der Studie DREAMM-3 unter Behandlung mit Belantamab-Mafodotin hauptsächlich hämatologischer Natur mit Thrombozytopenie (34%) und Anämie (28%) sowie den Augenerkrankungen zuzuordnen; mit Katarakt sowie verschwommenen Sehen (jeweils 14%). Unter Therapie mit Pom/Dex traten häufig die UE Thrombozytopenie (43%), Anämie (29%), Neutropenie (29%), COVID-19 (29%), Katarakt (21%), verringerte Neutrophilenzahl und peripheres Ödem (jeweils 21%) auf. Die Analyse der Inzidenzen ergaben im Vergleich zu Pom/Dex einen signifikanten Unterschied zugunsten von Belantamab-Mafodotin bei dem UE Neutropenie. Dieser signifikante Unterschied war auch bei Neutropenie mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zugunsten von

Belantamab-Mafodotin festzustellen. Neutropenie ist gemäß der FI zu Pomalidomid bei Patienten mit RRMM unter Pom/Dex-Behandlung eine der am häufigsten berichtete hämatologischen Nebenwirkungen (45,3%), neben Anämie (45,7%) und Thrombozytopenie (27%) und damit ein bekanntes UE (<sup>9</sup>BMS, 2022). Neuropathien wurden während der Studie nicht in erhöhter Rate gemeldet.

Die Ergebnisse für die Teilpopulation 5L+ der Studie DREAMM-3 zu den UE bestätigen damit das aus der Phase-II-Studie DREAMM-2 bekannte und in der FI ausgewiesene Sicherheitsprofil von Belantamab-Mafodotin (<sup>1</sup>GSK, 2022). Die in Verbindung mit der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin auftretenden kornealen UE sind in der Regel von CTCAE-Grad 1 oder 2, und treten vorübergehend auf. Diese UE sind zumeist reversibel und lassen sich, durch ein entsprechendes engmaschiges Monitoring durch einen Ophthalmologen und die behandelnden Hämatologen/Onkologen überwachen. Falls indiziert ist durch Dosisanpassung, Therapiepausen oder Abbruch der Therapie eine Auflösung/Genesung des Ereignisses zu erreichen. Die meisten weiteren UE, die unter der Therapie mit Belantamab-Mafodotin auftreten, waren von hämatologischer Natur, die üblicherweise gut handhabbar sind und nicht zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Diese UE werden häufig bei Patienten mit RRMM auf Basis der vorherigen Therapielinien beobachtet.

#### *OSDI:*

Mit dem OSDI bewerteten die Patienten in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 zusätzlich die Häufigkeit von trockenen Augen und ihre Sehfähigkeit (<sup>10</sup>Schiffman, et al., 2000).

DREAMM-2: Über die Zeit zeigte sich verglichen zur Baseline im OSDI zu Beginn der Behandlung zunächst eine leichte Verschlechterung der sehbezogenen Funktionen, die sich im weiteren Behandlungsverlauf fortlaufend verbesserte, und bis zum Studienende die Ausgangswerte fast wieder erreichte. Dies lässt darauf schließen, dass die unter der Behandlung beobachteten UE hinsichtlich Sehfähigkeit über den Beobachtungszeitraum transient auftreten und zumeist reversibel sind.

DREAMM-3: Die *Time-to-event*-Analysen zu der ersten klinisch relevanten Verschlechterung, permanenten klinisch relevanten Verschlechterung und ersten klinisch relevanten Verbesserung um jeweils  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite im OSDI-Gesamtscore ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine erste klinisch relevante Verschlechterung tritt bei 38% bzw. 57% nach 3 Monaten bzw. 4,2 Monaten auf. Eine klinisch relevante permanente Verschlechterung trat bei zwei bzw. einem Patienten auf.

#### **Fazit**

Im vorliegenden Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin für das zugelassene Anwendungsgebiet untersucht. Bei Belantamab-Mafodotin handelt es sich um ein Orphan Drug, sodass der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt gilt.

Die in diesem Nutzendossier vorgelegten finalen Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-2 zeigen eine lange Überlebenszeit mit einem medianen OS von 15,3 Monaten. Insbesondere für Patienten mit Ansprechen ( $\geq$ MR) wird die Überlebenszeit deutlich auf 35,3 Monate verlängert. Die Gesamtansprechrates beträgt insgesamt 32%. Die Zeit bis zum Ansprechen (bezogen auf Patienten  $\geq$ PR) ist kurz mit im Median 1,5 Monaten und die Dauer des Ansprechens betrug im Median 12,5 Monate. Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erzeugt bei einem Teil der Patienten sehr tiefe Remissionen, was anhand der MRD-Negativitätsrate von 36% (bezogen auf Patienten mit  $\geq$ VGPR und MRD-Daten) gezeigt wurde. Weiterhin ist insgesamt eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Symptomatik anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bei einem relevanten Anteil der Patienten erkennbar und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte gezeigt werden. Die finalen Ergebnisse zu den UE bestätigen das handhabbare Verträglichkeitsprofil von Belantamab-Mafodotin.

Mit den primären Ergebnissen aus der Studie DREAMM-3 wurden zusätzlich direkt vergleichende Daten gegenüber der Standardtherapie Pom/Dex für die zugelassene Teilpopulation 5L+ vorgelegt. Aufgrund des Zuschnitts auf die Teilpopulation 5L+ ergibt sich eine geringe Fallzahl, welche unter anderem die Aussagekraft der Ergebnisse stark einschränkt. Die Studienergebnisse zum primären Datenschnitt zeigen für die Teilpopulation 5L+ im Vergleich zu Pom/Dex keine signifikanten Unterschiede im medianen OS. Für Patienten mit Ansprechen ( $\geq$ MR) unter Belantamab-Mafodotin zeigt sich, wie auch in der Studie DREAMM-2, ein deutlich verlängertes medianes OS (Median nicht erreicht). Einschränkend ist zu ergänzen, dass das OS aufgrund der noch nicht erlangten Datenreife zum primären Datenschnitt nicht abschließend bewertbar ist. Die Zeit bis zum Ansprechen unter Belantamab-Mafodotin (bezogen auf Patienten  $\geq$ PR) ist kurz mit 0,8 Monaten und die Dauer des Ansprechens erscheint länger anzuhalten als mit Pom/Dex (Median nicht erreicht vs. 8,2 Monate). Die *Time-to-Event*-Analysen zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex. Die Analysen zu den UE zeigen keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale und bestätigen das handhabbare Verträglichkeitsprofil von Belantamab-Mafodotin. Im Vergleich zu Pom/Dex zeigt sich beim UE Neutropenie ein signifikanter Vorteil zugunsten von Belantamab-Mafodotin.

In der Gesamtschau entsprechen die beobachteten Effekte einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Die Zulassung bestätigt eine positive Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Entsprechend wird Belantamab-Mafodotin als Monotherapie zur Behandlung dieser Patientenpopulation in der deutschen S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie empfohlen (<sup>7</sup>AWMF, 2022). Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ist ein **Anhaltspunkt** auf einen **nicht-quantifizierbaren** Zusatznutzen ableitbar.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-191: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit 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	Nicht quantifizierbar

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet „BLENREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapielinien 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“ liegen Daten aus der zulassungsbegründeten Phase-II-Studie DREAMM-2 vor als auch Daten aus der direkt vergleichenden Studie DREAMM-3 vor. Für das Nutzendossier wird neben den DREAMM-3 Daten auch auf Daten der Studie DREAMM-2 zurückgegriffen, da es sich um die zulassungsrelevante Studie handelt und es Teil der Auflage der Befristung war, die finalen Studiendaten mit diesem Nutzendossier vorzulegen.

Die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Belantamab-Mafodotin erfolgte unter „besonderen Bedingungen“. Zu den spezifischen Maßnahmen, die der Zulassungsinhaber nach der Zulassung innerhalb eines festgelegten Zeitraums abschließen muss, zählt die Vorlage der Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie DREAMM-3 bis Juli 2024. In der DREAMM-3 Studie wird Belantamab-Mafodotin in der Monotherapie gegen Pomalidomid und Dexamethason, ein zugelassenes Standardregime, verglichen.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. GSK, GlaxoSmithKline. EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels BLENREP; Stand 12.10.2022 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blenrep>.

2. EC, European Commission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 25.8.2020 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene

---

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Leiden "BLENREP - Belantamab Mafodotin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates 2020.

3. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a - Modul4A Belantamab-Mafodotin 2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4048/2020-09-14\\_Modul4A\\_Belantamab-Mafodotin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4048/2020-09-14_Modul4A_Belantamab-Mafodotin.pdf).

4. Gandhi UH; Cornell RF; Lakshman A; Gahvari ZJ; McGehee E; Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *J Leukemia*. 2019; 33(9): 2266-75.

5. Chari A; Vogl DT; Gavriatopoulou M; Nooka AK; Yee AJ; Huff CA, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *J New England Journal of Medicine*. 2019; 381(8): 727-38.

6. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom 2018. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#litID0EX4CI>.

7. AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom Version 1.0 - Februar 2022 2022. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples Myelom/LL Multiples Myelom Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf).

8. Costa L; Hari P; Kumar S; Tang S; Gandhi U; Shah J, et al. Overall Survival of Triple Class Refractory, Penta-Exposed Multiple Myeloma (MM) Patients Treated with Selinexor Plus Dexamethasone or Conventional Care: A Combined Analysis of the STORM and Mammoth Studies. *Blood*. 2019; 134: 3125-.

9. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. EPAR - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Imnovid, INN-pomalidomide; Stand 10.01.2022 2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_de.pdf).

10. Schiffman RM; Christianson MD; Jacobsen G; Hirsch JD; Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *J Archives of ophthalmology*. 2000; 118(5): 615-21.

11. iOM, iOMedico AG. MYRIAM Myeloma Registry Platform Quartely Report Database cut: 30.09.2022 2023 20.03.2023.

12. BMJ, Bundesministeriums der Justiz. AMNutzenV Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. Zuletzt geändert durch Art 13 G v 982019 I 1202: BMJ; 2010.

13. Driscoll JJ; Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009; 15(5): 401-5.

14. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008; 13 Suppl 2: 19-21.

15. CBER, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.

16. CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use. . Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Draft 2016 (EMA/CHMP/205/95 Rev.5) 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/03/WC500203320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf).

17. EMA, European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5) 2017 13.01.2023. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).

18. GSK, GlaxoSmithKline. 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) (205678 Amendment 06). 2021 19.11.2021.

19. GSK, GlaxoSmithKline. Statistical Analysis Plan (SAP) - Amendment 2; A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 3). 2022 19.08.2022.

20. Kumar S; Paiva B; Anderson KC; Durie B; Landgren O; Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. 2016; 17(8): e328-e46.
21. Lonial S; Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(2): 258-68.
22. Durie BGM; Jacobson J; Barlogie B; Crowley J. Magnitude of Response With Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(10): 1857-63.
23. Landgren O; Devlin S; Boulad M; Mailankody S. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. *J Bone marrow transplantation*. 2016; 51(12): 1565-8.
24. Munshi NC; Avet-Loiseau H; Rawstron AC; Owen RG; Child JA; Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017; 3(1): 28-35.
25. Perrot A; Lauwers-Cances V; Corre J; Robillard N; Hulin C; Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018; 132(23): 2456-64.
26. Daniele P; Mamolo C; Cappelleri JC; Bell T; Neuhof A; Tremblay G, et al. Response rates and minimal residual disease outcomes as potential surrogates for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *PLoS One*. 2022; 17(5): e0267979.
27. Dimopoulos MA; Moreau P; Terpos E; Mateos MV; Zweegman S; Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021; 32(3): 309-22.
28. Kumar SK; Callander NS; Adekola K; Anderson L; Baljevic M; Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(12): 1685-717.
29. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin

2020 15.12.2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4049/2020-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Belantamab-Mafodotin\\_D-582.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4049/2020-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Belantamab-Mafodotin_D-582.pdf).

30. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason)) 2022 15.09.2022. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5614/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-812\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5614/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_BAnz.pdf).

31. EQRF, EuroQol Research Foundation. . EQ-5D-3L User Guide, Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument; Version 6.0 Updated December 2018 2021. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>.

32. Hurst NP; Kind P; Ruta D; Hunter M; Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). Br J Rheumatol. 1997; 36(5): 551-9.

33. König HH; Ulshöfer A; Gregor M; von Tirpitz C; Reinshagen M; Adler G, et al. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002; 14(11): 1205-15.

34. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel 2022 01.04.2022. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Idecabtagen\\_vicleucel-D-779.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf).

35. Aaronson NK; Ahmedzai S; Bergman B; Bullinger M; Cull A; Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1993; 85(5): 365-76.

36. Proskorovsky I; Lewis P; Williams CD; Jordan K; Kyriakou C; Ishak J, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. J Health quality of life outcomes. 2014; 12(1): 35.

37. Cocks K; Cohen D; Wisløff F; Sezer O; Lee S; Hippe E, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in

assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *J European Journal of Cancer*. 2007; 43(11): 1670-8.

38. Cella DF; Tulsky DS; Gray G; Sarafian B; Linn E; Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993; 11(3): 570-9.

39. Mangione CM. The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25) (Version 2000) 2000 19.08.2020. Available from: [https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/2019-06/manual\\_cm2000.pdf](https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/2019-06/manual_cm2000.pdf).

40. Mangione CM. National Eye institute visual function questionnaire field test investigators. Development of the 25-item national Eye institute visual function questionnaire. *J Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 1050-8.

41. Revicki DA; Rentz AM; Harnam N; Thomas VS; Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(2): 712-7.

42. Orr P; Rentz AM; Margolis MK; Revicki DA; Dolan CM; Colman S, et al. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(6): 3354-9.

43. Lindblad AS; Clemons TE. Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to progression to advanced age-related macular degeneration, vision loss, and lens opacity: AREDS Report no. 14. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(9): 1207-14.

44. Suñer IJ; Bressler NM; Varma R; Dolan CM; Ward J; Turpcu A. RESPONSIVENESS OF THE NATIONAL EYE INSTITUTE VISUAL FUNCTION QUESTIONNAIRE-25 TO VISUAL ACUITY GAINS IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA: Evidence From the RIDE and RISE Trials. *Retina*. 2017; 37(6): 1126-33.

45. Dougherty BE; Nichols JJ; Nichols KK. Rasch analysis of the ocular surface disease index (OSDI). *J Investigative ophthalmology visual science*. 2011; 52(12): 8630-5.

46. Basch E; Reeve BB; Mitchell SA; Clauser SB; Minasian LM; Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106(9): dju244.

47. Mitchell SA; Lang K; Nichols C; Clauser SB; Federico V; Lalla D, et al. Validation of the NCI patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) in women receiving treatment for metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15\_suppl): 9144-.

48. Dueck AC; Mendoza TR; Mitchell SA; Reeve BB; Castro KM; Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol*. 2015; 1(8): 1051-9.

49. NCI, National Cancer Institute - Division of Cancer Control & Population Sciences. PRO-CTCAE Measurement System - Overview 2022. Available from: <https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae/overview.html>.

50. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for 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) - Amendment 02, 02.03.2022. 2022

51. GSK, GlaxoSmithKline. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V - Belantamab-Mafodotin (BLENREP). 2021 05.01.2021.

52. GSK, GlaxoSmithKline. PRO-CTCAE Item-Auswahl und Rationale - Studie 207495 (DREAMM-3) 2023 30.03.2023.

53. ClinicalTrials.gov. Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) 2020 April 2. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162210>.

54. EU-CTR, E. U. Clinical Trials Register. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants wit 2020; 2018-004252-38. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004252-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38).



55. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide Plus Lowdose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) [Internet]. 2019 [cited 2023 01.02.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210>.

56. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple My [Internet]. 2020 [cited 2023 01.02.2023]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004252-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38).

57. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM-3) - Clinical Study Report. 2023 17.02.2023.

58. CENTRAL, ClinicalTrials.gov. Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210> [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02003998/full>.

59. CENTRAL, EU-CTR, E. U. Clinical Trials Register. A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-NL> [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02169120/full>.

60. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Lowdose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 3); Protocol Amendment 5. 2022 07.09.2022.

61. GSK, GlaxoSmithKline. DREAMM-3 Übersicht der AESI PTs 2023 17.03.2023].

62. GSK, GlaxoSmithKline. BLENREP (Belantamab-Mafodotin) Wichtige Sicherheitsinformationen zur Minimierung des Risikos kornealer Nebenwirkungen Schulungsmaterial für den behandelnden Ophthalmologen 2020. Available from: [https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Blenrep-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-2\\_Broschuere-Ophthalmologe.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Blenrep-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-2_Broschuere-Ophthalmologe.pdf?__blob=publicationFile&v=3).

63. GSK, GlaxoSmithKline. BLENREP (Belantamab-Mafodotin) Leitfaden für Patienten und betreuende Personen 2020. Available from: [https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Blenrep-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-1\\_Patientenbroschuere.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Blenrep-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1_Patientenbroschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=2).

64. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody 2018 June 18. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525678>.

65. EU-CTR, E. U. Clinical Trials Register. 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) 2018; 2017-004810-25. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004810-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25).

66. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody. 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 [Internet]. 2018 [cited 2023 01.02.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525678>.

67. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. Open-label, randomized study of two doses of GSK2857916 in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have failed prior treatment with an anti-CD38 antibody. 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 [Internet]. 2018 [cited 2023 01.02.2023]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004810-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25).

68. GSK, GlaxoSmithKline. 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) (205678 - Study Report). 2019 18.11.2019.

69. GSK, GlaxoSmithKline. 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) (205678 - Study Report) 2022 10.10.2022.

70. CENTRAL, EU-CTR., E. U. Clinical Trials Register. Open-label, randomized study of two doses of GSK2857916 in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have failed prior treatment with an anti-CD38 antibody. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004810-25-GB> [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01906829/full>.

71. CENTRAL, ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525678> [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01659557/full>.

72. Farooq AV; Simona Degli E; Rakesh P; Praneetha T; Sagar L; Ajay K N, et al. Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study2020.

73. Ferron-Brady G; Rathi C; Collins J; Struemper H; Opalinska J; Visser S, et al. Exposure-Response Analyses for Therapeutic Dose Selection of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110(5): 1282-92.

74. Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2020; 21(2): 207-21.

75. Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer.* 2021; 127(22): 4198-212.

76. GSK, GlaxoSmithKline. Zusatzanalysen DREAMM-2; Finaler Datenschnitt 2022.
77. Eaton JS; Miller PE; Mannis MJ; Murphy CJ. Ocular Adverse Events Associated with Antibody-Drug Conjugates in Human Clinical Trials. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(10): 589-604.
78. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2023; Verfahrensordnung Stand: 4. Februar 2023 2023 22.02.2023]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO\\_2022-10-20\\_iK\\_2023-02-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf).

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	("Belantamab Mafodotin" OR "belantamab-mafodotin") [All Fields]	112
2	Belantamab [All Fields]	117
3	Blenrep [All Fields]	116
4	"GSK 2857916" [All Fields]	2
5	GSK-2857916 [All Fields]	112
6	GSK2857916 [All Fields]	119
7	(2050232-20-5 OR "2050232 20 5") [All Fields]	3
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	131
9	„multiple myeloma“ [Mesh]	46.714
10	"Plasmacytoma"[Mesh]	8.842
11	(multiple* AND myelom*) [All Fields]	61.355
12	((("plasma cell" or plasmacell) AND myelom*) [All Fields]	7.961
13	(myelomatoses or myelomatosis) [All Fields]	60.567
14	((kahler* AND disease*) or morbus kahler*) [All Fields]	1.371
15	(plasmacytom* or plasmocytom* or plasmazytom* or plasmozytom*) [All Fields]	11.986
16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	71.834
17	#8 and #16	112

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(EMB.EXACT.EXPLODE("belantamab") OR EMB.EXACT.EXPLODE("belantamab mafodotin"))	501
2	all(belantamab or blenrep or "Belantamab Mafodotin")	510
3	all("gsk 2857916" OR gsk2857916 OR "2050232 20 5")	509
4	S3 OR S2 OR S1	553
5	(EMB.EXACT.EXPLODE("multiple myeloma"))	102.780
6	EMB.EXACT.EXPLODE("Plasmacytoma")	17.351
7	all(multiple* near/3 myelom*)	111.137
8	all(("plasma cell" or plasmacell) near/3 myelom*)	4.923
9	all(myelomatos?s)	1.192
10	all((kahler* near/2 disease*) or morbus kahler*)	394
11	all(plasm?ytom*)	20.458
12	S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	124.699
13	S12 AND S4	481

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library (Search Manager)	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab or Blenrep	63
2	"GSK 2857916" OR GSK*2857916 OR GSK2857916 OR 2050232*20*5	34
3	#1 or #2	66
4	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2.095
5	MeSH descriptor: [Plasmacytoma] explode all trees	91
6	(multiple* AND myelom*)	6.139
7	(("plasma cell" or plasmacell) and myelom*)	909
8	(myelomatoses or myelomatosis)	40
9	((Kahler* and disease*) or morbus kahler*)	103
10	(plasmacytom* or plasmocytom* or plasmazytom* or plasmozytom*)	341
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6.388
12	#3 and #11	64

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	("Belantamab Mafodotin" OR "belantamab-mafodotin") [All Fields]	112
2	Belantamab [All Fields]	117
3	Blenrep [All Fields]	116
4	"GSK 2857916" [All Fields]	2
5	GSK-2857916 [All Fields]	112
6	GSK2857916 [All Fields]	119
7	(2050232-20-5 OR "2050232 20 5") [All Fields]	3
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	131
9	„multiple myeloma“ [Mesh]	46.714
10	"Plasmacytoma"[Mesh]	8.842
11	(multiple* AND myelom*) [All Fields]	61.355
12	((("plasma cell" or plasmacell) AND myelom*) [All Fields]	7.961
13	(myelomatoses or myelomatosis) [All Fields]	60.567
14	((kahler* AND disease*) or morbus kahler*) [All Fields]	1.371
15	(plasmacytom* or plasmocytom* or plasmazytom* or plasmozytom*) [All Fields]	11.986
16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	71.834
17	#8 and #16	112

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(EMB.EXACT.EXPLODE("belantamab") OR EMB.EXACT.EXPLODE("belantamab mafodotin"))	501
2	all(belantamab or blenrep or "Belantamab Mafodotin")	510
3	all("gsk 2857916" OR gsk2857916 OR "2050232 20 5")	509
4	S3 OR S2 OR S1	553
5	(EMB.EXACT.EXPLODE("multiple myeloma"))	102.780
6	EMB.EXACT.EXPLODE("Plasmacytoma")	17.351
7	all(multiple* near/3 myelom*)	111.137
8	all(("plasma cell" or plasmacell) near/3 myelom*)	4.923
9	all(myelomatos?s)	1.192
10	all((kahler* near/2 disease*) or morbus kahler*)	394
11	all(plasm?ytom*)	20.458
12	S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	124.699
13	S12 AND S4	481

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library (Search Manager)	
<b>Datum der Suche</b>	03.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab or Blenrep	63
2	"GSK 2857916" OR GSK*2857916 OR GSK2857916 OR 2050232*20*5	34
3	#1 or #2	66
4	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2.095
5	MeSH descriptor: [Plasmacytoma] explode all trees	91
6	(multiple* AND myelom*)	6.139
7	(("plasma cell" or plasmacell) and myelom*)	909
8	(myelomatoses or myelomatosis)	40
9	((Kahler* and disease*) or morbus kahler*)	103
10	(plasmacytom* or plasmocytom* or plasmazytom* or plasmozytom*)	341
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6.388
12	#3 and #11	64

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2023
<b>Suchstrategie</b>	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
<b>Treffer</b>	<b>46</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2023
<b>Suchstrategie</b>	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
<b>Treffer</b>	<b>17</b>

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	ICTRP Search Portal (who.int)
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2023
<b>Suchstrategie</b>	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
<b>Treffer</b>	<b>101 Records for 70 Trials</b>

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2023
<b>Suchstrategie</b>	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
<b>Treffer</b>	<b>46</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2023
<b>Suchstrategie</b>	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
<b>Treffer</b>	<b>17</b>

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	ICTRP Search Portal (who.int)
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2023
<b>Suchstrategie</b>	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
<b>Treffer</b>	<b>101 Records for 70 Trials</b>

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-192: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ID	Publikation	Ausschlussgrund
1	Anti-BCMA Therapy Endorsed, despite Eye Toxicity. Cancer Discov. 2020; 10(10): Of2.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
2	Banerjee R; Midha S; Kelkar AH; Goodman A; Prasad V; Mohyuddin GR. Synthetic control arms in studies of multiple myeloma and diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2022; 196(5): 1274-7.	E3 – Endpunkte
3	Cancanelli L; Rivano M; Di Spazio L; Chiumente M; Mengato D; Messori A. Survival in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma: Indirect Comparison of Six New Treatments. Hematol Rep. 2023; 15(1): 57-65.	E4 – Design/Studientyp
4	Davis JA; Shockley A; Hashmi H. The emergence of b-cell maturation antigen (BCMA) targeting immunotherapy in multiple myeloma. J Oncol Pharm Pract. 2022; 28(4): 960-8.	E4 – Design/Studientyp
5	Gil-Sierra MD; Briceño-Casado MDP. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma. J Oncol Pharm Pract. 2022; 28(6): 1375-80.	E4 – Design/Studientyp
6	Iftikhar A; Ahmad M; Pachika P; Razzaq F; Ali MAA; Farrukh H, et al. Novel therapies for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a review of clinical trials. Blood. 2020; 136(SUPPL 1): 43-4.	E4 – Design/Studientyp
7	Martino M; Paviglianiti A. An update on B-cell maturation antigen-targeted therapies in Multiple Myeloma. Expert Opin Biol Ther. 2021; 21(8): 1025-34.	E4 – Design/Studientyp
8	Musto P; La Rocca F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. Expert Rev Hematol. 2020; 13(4): 331-49.	E4 – Design/Studientyp

ID	Publikation	Ausschlussgrund
9	Nct. A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05461209">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05461209</a> . 2022.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
10	Neupane K; Wahab A; Masood A; Faraz T; Bahram S; Ehsan H, et al. Profile and Management of Toxicity of Selinexor and Belantamab Mafodotin for the Treatment of Triple Class Refractory Multiple Myeloma. <i>J Blood Med</i> . 2021; 12: 529-50.	E4 – Design/Studientyp
11	Offidani M; Corvatta L; Morè S; Olivieri A. Belantamab Mafodotin for the Treatment of Multiple Myeloma: An Overview of the Clinical Efficacy and Safety. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2021; 15: 2401-15.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
12	Rodriguez-Otero P; Ayers D; Cope S; Davies FE; Delforge M; Mojebi A, et al. Matching adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes for idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) versus selinexor + dexamethasone and belantamab mafodotin in relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2021; 62(10): 2482-91.	E4 – Design/Studientyp
13	Sheikh S; Lebel E; Trudel S. Belantamab mafodotin in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Future Oncol</i> . 2020; 16(34): 2783-98	A1 – Unvollständige Studieninformationen
14	Weisel K; Hopkins TG; Fecteau D; Bao W; Quigley C; Jewell RC, et al. DREAMM-3: a phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM/DEX) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Blood</i> . 2019; 134.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
15	Weisel K; Strauss J; Moreau P; Sule N; Fecteau D; He Z, et al. Dreamm-3: phase III, open-label, randomized study of single-belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Hemasphere</i> . 2020; 4: 925-6.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
16	Belantamab mafodotin opens new treatment perspective for multiple myeloma. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2021; 44(7-8): 428-9.	E4 – Design/Studientyp
17	Barilà G; Rizzi R; Zambello R; Musto P. Drug conjugated and bispecific antibodies for multiple myeloma: Improving immunotherapies off the shelf. <i>Pharmaceuticals</i> . 2021; 14(1): 1-19.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
18	Castella M; de Larrea CF; Martín-Antonio B. Immunotherapy: A novel era of promising treatments for multiple myeloma. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2018; 19(11).	E4 – Design/Studientyp
19	Cho S-F; Lin L; Xing L; Li Y; Yu T; Anderson KC, et al. BCMA-targeting therapy: Driving a new era of immunotherapy in multiple myeloma. <i>Cancers</i> . 2020; 12(6): 1-29.	E4 – Design/Studientyp
20	Davies F; Rodriguez-Otero P; Weisel K; Delforge M; Mojebi A; Cope S, et al. A systematic literature review to assess efficacy of treatments in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients. <i>HemaSphere</i> . 2020; 4: 476.	E4 – Design/Studientyp
21	Jadoon Y; Siddiqui MA. Immunotherapy in multiple myeloma. <i>Cancer Treatment and Research Communications</i> . 2021; 29.	E4 – Design/Studientyp



ID	Publikation	Ausschlussgrund
22	Khattak ZE; Hashmi H; Khan SI; Aamir S; Arif U; Khan AI, et al. Dawn of a new era of antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers for treatment of multiple myeloma: a systematic review of literature. <i>Annals of Hematology</i> . 2021; 100(9): 2155-72.	E4 – Design/Studientyp
23	Markham A. Belantamab Mafodotin: First Approval. <i>Drugs</i> . 2020; 80(15): 1607-13.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
24	Mickevicius T; Pink AE; Bhogal M; O'Brart D; Robbie SJ. Dupilumab-Induced, Tralokinumab-Induced, and Belantamab Mafodotin-Induced Adverse Ocular Events-Incidence, Etiology, and Management. <i>Cornea</i> . 2022.	E4 – Design/Studientyp
25	Neupane K; Ehsan H; Wahab A; Masood A; Ahmed TF; Bahram S, et al. Profile and management of toxicity of selinexor and belantamab mafodotin for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A systematic review. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021; 39(15 SUPPL).	A1 – Unvollständige Studieninformationen
26	Ni B; Hou J. Promising therapeutic approaches for relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Hematology (United Kingdom)</i> . 2022; 27(1): 343-52.	E4 – Design/Studientyp
27	Nolan R; Holle LM. Belantamab mafodotin-blmf for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Drug Topics</i> . 2021; 165(2): 32.	E4 – Design/Studientyp
28	Rodríguez-Otero P; San-Miguel J; Anderson LD, Jr.; Lonial S; Truppel-Hartmann A; Sanford J, et al. SUBSEQUENT ANTI-MYELOMA THERAPY AFTER IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) TREATMENT IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM THE KARMMA STUDY. <i>HemaSphere</i> . 2022; 6(SUPPL 2): 22-3.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
29	Routledge D. Belantamab mafodotin. <i>Drugs of the Future</i> . 2020; 45(12): 865-75.	E4 – Design/Studientyp
30	Sankawa Y. Belantamab mafodotin opens up new treatment perspective for multiple myeloma. <i>Acta Haematologica</i> . 2021; 144(5): 592-3.	E4 – Design/Studientyp

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-193: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

ID	Publikation	Ausschlussgrund
1	Anti-BCMA Therapy Endorsed, despite Eye Toxicity. <i>Cancer Discov</i> . 2020; 10(10): Of2.	A1 – Unvollständige Studieninformationen

<b>ID</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
2	Baines AC; Ershler R; Kanapuru B; Xu Q; Shen G; Li L, et al. FDA Approval Summary: belantamab Mafodotin for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <i>Clinical cancer research</i> . 2022; 28(21): 4629-33.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
3	Banerjee R; Midha S; Kelkar AH; Goodman A; Prasad V; Mohyuddin GR. Synthetic control arms in studies of multiple myeloma and diffuse large B-cell lymphoma. <i>Br J Haematol</i> . 2022; 196(5): 1274-7.	E3 - Endpunkte
4	Cancanelli L; Rivano M; Di Spazio L; Chiumente M; Mengato D; Messori A. Survival in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma: Indirect Comparison of Six New Treatments. <i>Hematol Rep</i> . 2023; 15(1): 57-65.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
5	Ctri. Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14). <a href="https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042713">https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042713</a> . 2022.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
6	Davis JA; Shockley A; Hashmi H. The emergence of b-cell maturation antigen (BCMA) targeting immunotherapy in multiple myeloma. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2022; 28(4): 960-8.	E4 – Design/Studientyp
7	Euctr ES. Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14). <a href="https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004151-16-ES">https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004151-16-ES</a> . 2021.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
8	Euctr NL. A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma. <a href="https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-NL">https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004252-38-NL</a> . 2020.	E4 – Design/Studientyp
9	Euctr SE. Platform Study of GSK2857916 as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM. <a href="https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001138-32-SE">https://trialssearchwhooint/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001138-32-SE</a> . 2019.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
10	Gil-Sierra MD; Briceño-Casado MDP. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2022; 28(6): 1375-80.	E4 – Design/Studientyp
11	Hulcrantz M; Kleinman D; Ghataorhe P; McKeown A; He W; Ling T, et al. Exploring Alternative Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin on Safety and Efficacy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: DREAMM-14. <i>Blood</i> . 2021; 138: 1645-.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
12	Hulcrantz M; Kleinman D; Ghataorhe P; McKeown A; He W; Ling T, et al. EXPLORING ALTERNATIVE DOSING REGIMENS OF SINGLE-AGENT BELANTAMAB MAFODOTIN ON SAFETY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: DREAMM-14. <i>Hemasphere</i> . 2022; 6: 3501-2.	A1 – Unvollständige Studieninformationen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ID	Publikation	Ausschlussgrund
13	Hultcrantz M; Kleinman D; Ghataorhe P; McKeown A; He W; Ling T, et al. Exploring alternative dosing regimens of single-agent belantamab mafodotin on safety and efficacy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: DREAMM-14. Journal of clinical oncology. 2022; 40(16).	A1 – Unvollständige Studieninformationen
14	Iftikhar A; Ahmad M; Pachika P; Razzaq F; Ali MAA; Farrukh H, et al. Novel therapies for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a review of clinical trials. Blood. 2020; 136(SUPPL 1): 43-4.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
15	Lonial S; Nooka A; Thulasi P; Badros AZ; Jeng BH; Callander NS, et al. Characterization of ocular adverse events in patients receiving belantamab mafodotin for ≥12 months: post-hoc analysis of dreamm-2 study in relapsed/refractory multiple myeloma. Hemasphere. 2021; 5(SUPPL 2): 486-7.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
16	Lonial S; Nooka AK; Thulasi P; Badros AZ; Jeng BH; Callander NS, et al. Management of belantamab mafodotin-associated corneal events in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Blood Cancer J. 2021; 11(5): 103.	E3 - Endpunkte
17	Martino M; Paviglianiti A. An update on B-cell maturation antigen-targeted therapies in Multiple Myeloma. Expert Opin Biol Ther. 2021; 21(8): 1025-34.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
18	Musto P; La Rocca F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. Expert Rev Hematol. 2020; 13(4): 331-49.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
19	Nct. Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200</a> . 2019.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
20	Nct. Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210</a> . 2019.	E4 – Design/Studientyp
21	Nct. Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05064358">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05064358</a> . 2021.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
22	Nct. A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05461209">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05461209</a> . 2022.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
23	Neupane K; Wahab A; Masood A; Faraz T; Bahram S; Ehsan H, et al. Profile and Management of Toxicity of Selinexor and Belantamab Mafodotin for the Treatment of Triple Class Refractory Multiple Myeloma. J Blood Med. 2021; 12: 529-50.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
24	Nooka A; Lonial S; Grosicki S; Hus M; Song K; Facon T, et al. SYNERGISTIC EFFECTS OF LOW DOSE BELANTAMAB MAFODOTIN IN COMBINATION WITH A GAMMASECRETASE INHIBITOR (NIROGACESTAT) IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): DREAMM-5 STUDY. Hemasphere. 2022; 6: 1590-1591.	A1 – Unvollständige Studieninformationen

ID	Publikation	Ausschlussgrund
25	Nooka AK; Weisel K; van de Donk NW; Routledge D; Otero PR; Song K, et al. Belantamab mafodotin in combination with novel agents in relapsed/refractory multiple myeloma: DREAMM-5 study design. <i>Future Oncol.</i> 2021; 17(16): 1987-2003.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
26	Offidani M; Corvatta L; Moravcsik S; Olivieri A. Belantamab Mafodotin for the Treatment of Multiple Myeloma: An Overview of the Clinical Efficacy and Safety. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2021; 15: 2401-15.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
27	Richardson P; Holkova B; Jackson N; Netherway T; Paul S; Ferron-Brady G, et al. Dreamm-5 platform trial: belantamab mafodotin in combination with novel agents in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Hemasphere.</i> 2020; 4: 936-37.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
28	Richardson PG; Biswas S; Holkova B; Jackson N; Netherway T; Bao W, et al. Dreamm-5: platform trial evaluating belantamab mafodotin (a BCMA-directed immuno-conjugate) in combination with novel agents in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Blood.</i> 2019; 134.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
29	Richardson PG; Biswas S; Holkova B; Jackson N; Netherway T; Paul S, et al. DREAMM-5 platform trial: belantamab mafodotin in combination with novel agents in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Journal of clinical oncology.</i> 2020; 38(15).	A1 – Unvollständige Studieninformationen
30	Richardson PG; Nooka A; Quach H; Trudel S; Routledge D; Song K, et al. DREAMM-5 platform trial: belantamab mafodotin (BELAMAF) in combination with four different novel agents in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Blood.</i> 2020; 136(SUPPL 1): 1-2.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
31	Richardson PG; Trude S; Callander N; Nooka A; Song K; Uttervall K, et al. Dreamm-5 platform trial: belantamab mafodotin (belamaf) in combination with five different novel agents in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (rrmm). <i>Hemasphere.</i> 2021; 5(SUPPL 2): 803.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
32	Rodriguez-Otero P; Ayers D; Cope S; Davies FE; Delforge M; Mojebi A, et al. Matching adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes for idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) versus selinexor + dexamethasone and belantamab mafodotin in relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2021; 62(10): 2482-91.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
33	Sheikh S; Lebel E; Trudel S. Belantamab mafodotin in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Future Oncol.</i> 2020; 16(34): 2783-98.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
34	Tzogani K; Penttil K; L��h��teenvuo J; Lapvetelinen T; Lopez Anglada L; Prieto C, et al. EMA Review of Belantamab Mafodotin (Blenrep) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <i>Oncologist.</i> 2021; 26(1): 70-76.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
35	Wahab A; Rafae A; Mushtaq K; Masood A; Ehsan H; Khakwani M, et al. Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <i>Front Oncol.</i> 2021; 11: 678634.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
36	Wang B; Wu C; Zhong Q; Ling L; Wu Z; Yu B, et al. Belantamab mafodotin for the treatment of multiple myeloma. <i>Drugs Today (Barc).</i> 2021; 57(11): 653-63.	E4 – Design/Studientyp

ID	Publikation	Ausschlussgrund
37	Weisel K; Hopkins TG; Fecteau D; Bao W; Quigley C; Jewell RC, et al. DREAMM-3: a phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM/DEX) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Blood</i> . 2019; 134.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
38	Weisel K; Richardson PG; Trudel S; Callander N; Nooka A; Song K, et al. DREAMM-5 platform trial: belantamab Mafodotin (GSK2857916; belamaf; BLENREP) in combination with five different novel agents in patients (Pts) with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <i>Oncology research and treatment</i> . 2021; 44(SUPPL 2): 204-2055.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
39	Weisel K; Strauss J; Moreau P; Sule N; Fecteau D; He Z, et al. Dreamm-3: phase III, open-label, randomized study of single-belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Hemasphere</i> . 2020; 4: 925-926.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
40	Belantamab mafodotin opens new treatment perspective for multiple myeloma. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2021; 44(7-8): 428-9.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
41	Barila G; Rizzi R; Zambello R; Musto P. Drug conjugated and bispecific antibodies for multiple myeloma: Improving immunotherapies off the shelf. <i>Pharmaceuticals</i> . 2021; 14(1): 1-19.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
42	Besemer B; Cohen AD; Trudel S; Lonial S; Libby E; Lee HC, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and High-Risk (HR) cytogenetics. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2020; 43: 98.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
43	Castella M; de Larrea CF; MartÃ-n-Antonio B. Immunotherapy: A novel era of promising treatments for multiple myeloma. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2018; 19(11).	A1 – Unvollständige Studieninformationen
44	Cho S-F; Lin L; Xing L; Li Y; Yu T; Anderson KC, et al. BCMA-targeting therapy: Driving a new era of immunotherapy in multiple myeloma. <i>Cancers</i> . 2020; 12(6): 1-29.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
45	Cohen AD; Lee HC; Trudel S; Abdallah A-O; Callander N; Libby E, et al. MM-250: Impact of Prolonged Dose Delays on Response with Belantamab Mafodotin (Belamaf; GSK2857916) Treatment in the DREAMM-2 Study: 13-Month Follow-Up. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2020; 20: S304-S5.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
46	Cohen AD; Trudel S; Lonial S; Libby E; Lee HC; Besemer B, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) and high-risk (HR) cytogenetics. <i>HemaSphere</i> . 2020; 4: 478.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
47	Davies F; Rodriguez-Otero P; Weisel K; Delforge M; Mojebi A; Cope S, et al. A systematic literature review to assess efficacy of treatments in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients. <i>HemaSphere</i> . 2020; 4: 476.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
48	Eliason L; Correll J; Martin M; Cardellino A; Opalinska J; Piontek T, et al. Patient-reported experiences during and following treatment with belantamab mafodotin (BELAMAF) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the DREAMM-2 study. <i>Blood</i> . 2020; 136(SUPPL 1): 1.	A1 – Unvollständige Studieninformationen

ID	Publikation	Ausschlussgrund
49	Eliason L; Correll J; Martin M; Cardellino A; Opalinska J; Piontek T, et al. Patient-reported experiences during and following treatment with belantamab mafodotin (BELAMAF) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the DREAMM-2 study. HemaSphere. 2021; 5(SUPPL 1): 34.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
50	Ferron-Brady G; Rathi C; Collins J; Struemper H; Opalinska J; Jewell RC. Exposure-response (E-R) for ocular safety endpoints for belantamab mafodotin (BELAMAF), A B-cell maturation antigen (BCMA)-targeting agent, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the DREAMM-2 study. Blood. 2020; 136(SUPPL 1): 20-1.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
51	Hultcrantz M; Kleinman D; Ghataorhe P; McKeown A; He W; Ling T, et al. MM-470 Exploring Alternative Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin on Safety and Efficacy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): DREAMM-14. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022; 22: S425.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
52	Jadoon Y; Siddiqui MA. Immunotherapy in multiple myeloma. Cancer Treatment and Research Communications. 2021; 29.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
53	Khattak ZE; Hashmi H; Khan SI; Aamir S; Arif U; Khan AI, et al. Dawn of a new era of antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers for treatment of multiple myeloma: a systematic review of literature. Annals of Hematology. 2021; 100(9): 2155-72.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
54	Kortüm M; Lee HC; Cohen AD; Chari A; Hultcrantz M; Nooka AK, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment. Oncology Research and Treatment. 2020; 43: 102.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
55	Lee HC; Cohen AD; Chari A; Hultcrantz M; Nooka AK; Callandar N, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment. HemaSphere. 2020; 4: 461-2.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
56	Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. MM-219: Pivotal DREAMM-2 Study: Single-Agent Belantamab Mafodotin (Belamaf; GSK2857916) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Refractory to Proteasome Inhibitors and Immunomodulatory Agents, and Refractory and/or Intolerant to Anti-CD38 Monoclonal Antibodies (mAbs), Including Subgroups with Renal Impairment (RI) and High-Risk (HR) Cytogenetics. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020; 20: S301-S2.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
57	Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. Pivotal DREAMM-2 study: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) refractory to proteasome inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 monoclonal antibodies (mAbs). Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(15).	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
58	Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin in relapsed/refractory multiple myeloma refractory to proteasome inhibitors, immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 mAbs. HemaSphere. 2020; 4: 442.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation

ID	Publikation	Ausschlussgrund
59	Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)-outcomes by prior therapies. <i>HemaSphere</i> . 2020; 4: 423-4.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
60	Lonial S; Nooka A; Thulasi P; Badros AZ; Jeng B; Callander NS, et al. P-202: Characterization of ocular adverse events in patients receiving Belantamab Mafodotin for ≥12 months: post-hoc analysis of DREAMM-2 study in relapsed/refractory Multiple Myeloma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2021; 21: S149-S50.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
61	Lonial S; Nooka A; Thulasi P; Badros AZ; Jeng BH; Callander NS, et al. Recovery of ocular events with longer-term follow-up in the DREAMMM-2 study of single-agent belantamab mafodotin (Belamaf) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Blood</i> . 2020; 136(SUPPL 1): 26-7.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
62	Lonial S; Nooka AK; Thulasi P; Badros AZ; Jeng BH; Callander NS, et al. Recovery of ocular events with longer-term follow-up in the DREAMM-2 study of single-agent belantamab mafodotin (BELAMAF) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). <i>HemaSphere</i> . 2021; 5(SUPPL 1): 31-2.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
63	Lonial S; Nooka AK; Thulasi P; Badros AZ; Jeng BH; Callander NS, et al. MM-078: Characterization of Ocular Adverse Events in Patients Receiving Belantamab Mafodotin (Belamaf) for ≥12 Months: Post Hoc Analysis of DREAMM-2 Study in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2021; 21: S419.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
64	Lonial S; Nooka AK; Thulasi P; Badros AZ; Jeng BH; Callander NS, et al. Recovery of ocular events with longer-term follow-up in the DREAMM-2 study of single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>British Journal of Haematology</i> . 2021; 193(SUPPL 1): 53-4.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
65	Markham A. Belantamab Mafodotin: First Approval. <i>Drugs</i> . 2020; 80(15): 1607-13.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
66	Mickevicius T; Pink AE; Bhogal M; O'Brart D; Robbie SJ. Dupilumab-Induced, Tralokinumab-Induced, and Belantamab Mafodotin-Induced Adverse Ocular Events-Incidence, Etiology, and Management. <i>Cornea</i> . 2022.	E3 – Endpunkte
67	Neupane K; Ehsan H; Wahab A; Masood A; Ahmed TF; Bahram S, et al. Profile and management of toxicity of selinexor and belantamab mafodotin for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A systematic review. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021; 39(15 SUPPL).	A1 – Unvollständige Studieninformationen
68	Ni B; Hou J. Promising therapeutic approaches for relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Hematology (United Kingdom)</i> . 2022; 27(1): 343-52.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
69	Nolan R; Holle LM. Belantamab mafodotin-blmf for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Drug Topics</i> . 2021; 165(2): 32.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
70	Nooka A; Lee HC; Badros AZ; Voorhees P; Hultcrantz M; Karlin L, et al. Infusion-Related Reactions (IRRs) in the DREAMM-2 Study of Single-Agent Belantamab Mafodotin (Belamaf) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <i>Blood</i> . 2020; 136: 22-3.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ID	Publikation	Ausschlussgrund
71	Popat R; Badros A; Kumar S; Rodriguez-Otero P; Cohen A; Manier S, et al. CAN PATIENT-REPORTED OCULAR SYMPTOMS GUIDE DOSE MODIFICATIONS IN PATIENTS WITH RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA RECEIVING BELANTAMAB MAFODOTIN? HemaSphere. 2022; 6(SUPPL 2): 18.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
72	Popat R; Kazantzi A; Farooq A; Thulasi P; Lonial S; Jakubowiak A, et al. Ocular health of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Baseline data from the DREAMM-2 trial of belantamab mafodotin (Belamaf). Blood. 2020; 136(SUPPL 1): 43-4.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
73	Popat R; Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK, et al. DREAMM-2: Belantamab mafodotin effect on disease symptoms and health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). HemaSphere. 2020; 4: 802.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
74	Popat R; Lonial S; Voorhees PM; Degli Esposti S; Gupta I; Opalinska J, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (BELAMAF) effects on patient-reported outcome (PRO) measures in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). HemaSphere. 2021; 5(SUPPL 1): 35.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
75	Popat R; Lonial S; Voorhees PM; Degli Esposti S; Gupta I; Opalinska J, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (Belamaf) effects on patient-reported outcome (PRO) measures in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Blood. 2020; 136(SUPPL 1): 27-8.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
76	Popat R; Warcel D; O'Nions J; Cowley A; Smith S; Yong K, et al. Durability of Response and Characterisation of Corneal events with Extended follow-up after Belantamab Mafodotin monotherapy for patients with relapsed/refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019; 19(10): e150.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
77	Richardson PG; Trudel S; Callander NS; Nooka A; Song K; Uttervall K, et al. P-212: DREAMM-5 platform trial: Belantamab mafodotin (belamaf; GSK2857916) in combination with five different novel agents in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021; 21: S156.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
78	Rodriguez-Otero P; San-Miguel J; Anderson LD, Jr.; Lonial S; Truppel-Hartmann A; Sanford J, et al. SUBSEQUENT ANTI-MYELOMA THERAPY AFTER IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) TREATMENT IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM THE KARMMA STUDY. HemaSphere. 2022; 6(SUPPL 2): 22-3.	E2 – Intervention
79	Routledge D. Belantamab mafodotin. Drugs of the Future. 2020; 45(12): 865-75.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
80	Salwender H; Hultcrantz M; Kleinman D; Ghataorhe P; McKeown A; He W, et al. Exploring Alternative Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin on Safety and Efficacy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): DREAMM-14. Oncology Research and Treatment. 2022; 45: 173.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
81	Sankawa Y. Belantamab mafodotin opens up new treatment perspective for multiple myeloma. Acta Haematologica. 2021; 144(5): 592-3.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation



<b>ID</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
82	Terpos E; Badros A; Popat R; Rodr�-guez-Otero P; Farooq A; Jeng B, et al. Relationship between corneal exam findings, best-corrected visual acuity (BCVA), and ocular symptoms in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) receiving belantamab mafodotin (belamaf). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021; 39(15 SUPPL).	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
83	Terpos E; Badros AZ; Popat R; Rodr�-guez-Otero P; Farooq AV; Jeng B, et al. P-219: Relationship between corneal exam findings, best-corrected visual acuity, and ocular symptoms in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving belantamab mafodotin. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2021; 21: S160.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
84	Trautmann-Grill K; Lonial S; Nooka AK; Thulasi P; Badros AZ; Jeng BH, et al. Characterization of ocular adverse events in patients receiving belantamab mafodotin (Belamaf) for �12 months: Post-hoc analysis of dreamm-2 study in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2021; 44(SUPPL 2): 181.	A2 – Mehrfachpublikation ohne Mehrinformation
85	Weisel K; Lonial S; Lee H; Badros A; Trudel S; Nooka A, et al. DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (belamaf; GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)-outcomes by prior therapies. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2020; 43: 109-10.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
86	Weisel K; Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK, et al. Pivotal DREAMM-2 Study: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) refractory to Proteasome Inhibitors (PIs), immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 Monoclonal Antibodies (mAbs). <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2020; 43: 102-3.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
87	Weisel K; Popat R; Lonial S; Lee H; Badros A; Trudel S, et al. DREAMM-2: Belantamab mafodotin (belamaf; GSK2857916) effect on disease symptoms and health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2020; 43: 103-4.	A1 – Unvollständige Studieninformationen

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-194: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	A Study of Belantamab Mafodotin and Nirogacestat in People With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment or Has Come Back After Treatment	NCT05556798	E2 - Intervention
2	A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT05461209	A1 - Unvollständige Studien-informationen
3	A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory	NCT05581875	E1 - Population
4	Retrospective Study of the Use of Belantamab Mafodotin (Blenrep®) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Spain	NCT05297240	A1 - Unvollständige Studien-informationen
5	A Study to Investigate Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Lenalidomide, Dexamethasone and Nirogacestat in Patients With Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05573802	E1 - Population
6	Belantamab Mafodotin, Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Myeloma	NCT05208307	E1 - Population
7	Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep®) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	NCT05117008	E1 - Population
8	Phase 1/2a Study of Belantamab Mafodotin in Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT05145816	E1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
9	Minimal Residual Disease Guided Maintenance Therapy With Belantamab Mafodotin and Lenalidomide After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05091372	E1 - Population
10	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT05064358	A1 - Unvollständige Studien-informationen
11	A Phase 1 With Extension Cohort, Single Arm, Single Center, Open Label Trial of Belantamab Mafodotin for the Treatment of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma	NCT05055063	E1 - Population
12	A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant Ineligible	NCT05280275	E1 - Population
13	Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Kd for the Treatment of Relapsed Myeloma Patients, Refractory to Lenalidomide	NCT05060627	E1 - Population
14	Novel Combination of Belantamab Mafodotin and Elotuzumab to Enhance Therapeutic Efficacy in Multiple Myeloma	NCT05002816	E2 - Intervention
15	Belantamab Mafodotin and Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With Minimal Residual Disease Positive After Stem Cell Transplant	NCT04876248	E1 - Population
16	Belantamab Mafadotin Maintenance Therapy After Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapse Refractory Multiple Myeloma	NCT05065047	E1 - Population
17	Belantamab Mafodotin, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04896658	E2 - Intervention
18	Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma	NCT04892264	E1 - Population
19	Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma	NCT04822337	E1 - Population
20	Belantamab Mafodotin in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients	NCT04802356	E1 - Population
21	Study of Belantamab Mafodotin as Pre- and Post-autologous Stem Cell Transplant and Maintenance for Multiple Myeloma	NCT04680468	E1 - Population
22	Belantamab Mafodotin In Plasmablastic Lymphoma & ALK+ Large B-Cell Lymphoma	NCT04676360	E1 - Population
23	Blmf, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04808037	E1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
24	A Study of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT04617925	E1 - Population
25	Characterization of Corneal Epithelial Changes in Participants Treated With Belantamab Mafodotin	NCT04549363	A1 - Unvollständige Studien-informationen
26	A Study of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Multiple Myeloma Participants With Normal and Varying Degree of Impaired Renal Function	NCT04398745	A1 - Unvollständige Studien-informationen
27	A Study of Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	NCT04398680	A1 - Unvollständige Studien-informationen
28	Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04484623	E2 - Intervention
29	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT04177823	E4- Studientyp
30	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	NCT04126200	A1 - Unvollständige Studien-informationen
31	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04246047	E2 - Intervention
32	Study of Belantamab Mafodotin Plus Standard of Care (SoC) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04091126	E1 - Population
33	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03848845	E2 - Intervention
34	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	NCT03763370	A1 - Unvollständige Studien-informationen
35	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex	NCT03715478	E2 - Intervention
36	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	NCT03828292	E2 - Intervention
37	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody	NCT03525678	E4 - Studientyp
38	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03544281	E2 - Intervention

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
39	Observational Study in Patient With MMRR Treated With Belantamab Mafotideine on Monotherapy	NCT05393024	A1 - Unvollständige Studien-informationen
40	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916	NCT02064387	E1 - Population
41	Pembrolizumab, Belantamab and Dexamethasone in Refractory Multiple Myeloma	NCT05493618	E2 - Intervention
42	Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol	NCT04643002	E2 - Intervention
43	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities	NCT05349383	E2 - Intervention
44	Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients	NCT02343042	E2 - Intervention
45	Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG)	NCT03732703	E2 - Intervention
EU-CTR			
46	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Belantamab Mafodotin Administered in Combination with Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplantation	2019-003047-30	E1 - Population
47	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with one line of therapy who are Lenalidomide refractory	2022-001941-19	E1 - Population
48	A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Drug, a Proteasome Inhibitor, and an Anti-CD38 Antibody	2022-001442-38	A1 - Unvollständige Studien-informationen
49	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of belantamab mafodotin administered in combination with lenalidomide, dexamethasone and nirogacestat in patients with transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma	2022-001942-39	E1 - Population
50	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Lenalidomide and Dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma transplant ineligible.	2020-005826-27	E1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
51	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone	2021-006792-42	E1 - Population
52	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM) – DREAMM 5	2019-001138-32	A1 - Unvollständige Studien-informationen
53	DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2018-003993-29	E1 - Population
54	An open label, multicenter, phase I/II study of belantamab mafodotin in combination with Kd for the treatment of relapsed myeloma patients, refractory to lenalidomide	2021-002125-15	E1 - Population
55	A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-Label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14)	2021-004151-16	A1 - Unvollständige Studien-informationen
56	A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8)	2018-004354-21	E2 - Intervention
57	A phase 2 study of Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis	2020-004001-32	E1 - Population
58	A Phase I/II, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-Drug Conjugate GSK2857916 Administered in Combination with Plus Dexamethasone (Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants with Relapsed / Refractory Multiple Myeloma – dreaMM 6	2017-004689-93	E2 - Intervention
59	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2018-002816-29	E2 - Intervention
60	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 Mo	2017-004810-25	E4 - Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
61	Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents compared to isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) – master protocol	2020-003024-16	E2 - Intervention
WHO ICTRP			
62	A Study to Investigate Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Lenalidomide, Dexamethasone and Nirogacestat in Patients With Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05573802	E1 - Population
63	A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory	NCT05581875	E1 - Population
64	A Study of Belantamab Mafodotin and Nirogacestat in People With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment or Has Come Back After Treatment	NCT05556798	E2 - Intervention
65	Pembrolizumab, Belantamab and Dexamethasone in Refractory Multiple Myeloma.	NCT05493618	E2 - Intervention
66	A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT05461209	A1 - Unvollständige Studien-informationen
67	Observational Study in Patient With MMRR Treated With Belantamab Mafodotine on Monotherapy	NCT05393024	A1 - Unvollständige Studien-informationen
68	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14)	CTRI/2022/05/042713	A1 - Unvollständige Studien-informationen
69	Retrospective Study of the Use of Belantamab Mafodotin (Blenrep®) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Spain.	NCT05297240	A1 - Unvollständige Studien-informationen
70	An Expanded Access Program for belantamab mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	JPRN-jRCT2031210607	A1 - Unvollständige Studien-informationen
71	Belantamab Mafodotin in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma transplant ineligible.	EUCTR2021-006792-42-GR	E1 - Population
72	A Phase III Study of Belantamab Mafodotin plus Pomalidomide and Dexamethasone vs Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone in Participants with RRMM	JPRN-jRCT2011210067	E2 - Intervention
73	Belantamab Mafodotin, Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Myeloma	NCT05208307	E1 - Population
74	Phase 1/2a Study of Belantamab Mafodotin in Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT05145816	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
75	Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep®) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	NCT05117008	E1 - Population
76	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14)	EUCTR2021-004151-16-ES	A1 - Unvollständige Studien-informationen
77	Minimal Residual Disease Guided Maintenance Therapy With Belantamab Mafodotin and Lenalidomide After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05091372	E1 - Population
78	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT05064358	A1 - Unvollständige Studien-informationen
79	Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Kd for the Treatment of Relapsed Myeloma Patients, Refractory to Lenalidomide	NCT05060627	E2 - Intervention
80	A Phase 1 With Extension Cohort, Single Arm, Single Center, Open Label Trial of Belantamab Mafodotin for the Treatment of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma	NCT05055063	E1 - Population
81	Belantamab Mafadotin Maintenance Therapy After Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapse Refractory Multiple Myeloma	NCT05065047	E1 - Population
82	Novel Combination of Belantamab Mafodotin and Elotuzumab to Enhance Therapeutic Efficacy in Multiple Myeloma	NCT05002816	E2 - Intervention
83	Study for the treatment of relapsed myeloma patients, refractory to lenalidomide	EUCTR2021-002125-15-ES	E1 - Population
84	Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma	NCT04892264	E1 - Population
85	Belantamab Mafodotin and Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With Minimal Residual Disease Positive After Stem Cell Transplant	NCT04876248	E1 - Population
86	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	JPRN-jRCT2011210001	E2 - Intervention
87	Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma	NCT04822337	E2 - Intervention
88	Belantamab Mafodotin in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients	NCT04802356	E1 - Population
89	Blmf, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04808037	E1 - Population



Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
90	Belantamab Mafodotin in combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma who transplant ineligible.	EUCTR2020-005826-27-GR	E1 - Population
91	Belantamab Mafodotin, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04896658	E2 - Intervention
92	Belantamab Mafodotin In Plasmablastic Lymphoma & ALK+ Large B-Cell Lymphoma	NCT04676360	E1 - Population
93	Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis	EUCTR2020-004001-32-DE	E1 - Population
94	Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis	EUCTR2020-004001-32-FR	E1 - Population
95	Study of Belantamab Mafodotin as Pre- and Post-autologous Stem Cell Transplant and Maintenance for Multiple Myeloma	NCT04680468	E1 - Population
96	A Study of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT04617925	E1 - Population
97	Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol	NCT04643002	E2 - Intervention
98	Characterization of Corneal Epithelial Changes in Participants Treated With Belantamab Mafodotin	NCT04549363	A1 - Unvollständige Studien-informationen
99	A study of a combination of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) compared to Bortezomib with Pomalidomide and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	EUCTR2018-004354-21-FR	E2 - Intervention
100	A study of a combination of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) compared to Bortezomib with Pomalidomide and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	EUCTR2018-004354-21-DE	E2 - Intervention
101	A Study of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Multiple Myeloma Participants With Normal and Varying Degree of Impaired Renal Function	NCT04398745	A1 - Unvollständige Studien-informationen
102	A Study of Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	NCT04398680	A1 - Unvollständige Studien-informationen
103	A phase I/II single arm study of combination Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Dexamethasone in patients with early relapsed multiple myeloma	ACTRN12620000490976	E2 - Intervention
104	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-ES	A3 - Duplikat
105	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-FR	A3 - Duplikat

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
106	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-003993-29-FR	E2 - Intervention
107	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-003993-29-GB	E2 - Intervention
108	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04246047	E2 - Intervention
109	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-NL	A3 - Duplikat
110	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-GB	A3 - Duplikat
111	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT04177823	E4 - Studientyp
112	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant	EUCTR2019-003047-30-ES	E1 - Population
113	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	NCT04126200	A1 - Unvollständige Studien-informationen
114	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant	EUCTR2019-003047-30-FR	E1 - Population
115	Study of Belantamab Mafodotin Plus Standard of Care (SoC) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04091126	E1 - Population
116	Platform Study of belantamab mafodotin (GSK2857916) as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM	EUCTR2019-001138-32-SE	A1 - Unvollständige Studien-informationen
117	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-002816-29-ES	E2 - Intervention
118	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-002816-29-DE	E2 - Intervention

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
119	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03848845	E2 - Intervention
120	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	NCT03828292	E2 - Intervention
121	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	NCT03763370	A1 - Unvollständige Studien-informationen
122	Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG)	NCT03732703	E2 - Intervention
123	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dexamethason	NCT03715478	E2 - Intervention
124	study to evaluate the safety of the study drug, GSK2857916, at different doses and how well it works to treat people with multiple myeloma when taken together with Lenalidomide Plus Dexamethasone (Treatment Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Treatment Arm B).	EUCTR2017-004689-93-ES	E2 - Intervention
125	Open-label, randomized study of two doses of GSK2857916 in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have failed prior treatment with an anti-CD38 antibody	EUCTR2017-004810-25-DE	E4 - Studientyp
126	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody	NCT03525678	E4 - Studientyp
127	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03544281	E2 - Intervention
128	Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients	NCT02343042	E2 - Intervention
129	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916	NCT02064387	E1 - Population

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Tabelle 4-195: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	A Study of Belantamab Mafodotin and Nirogacestat in People With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment or Has Come Back After Treatment	NCT05556798	E2 - Intervention
2	A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT05461209	A1 - Unvollständige Studien-informationen
3	A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory	NCT05581875	E1 - Population
4	Retrospective Study of the Use of Belantamab Mafodotin (Blenrep®) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Spain	NCT05297240	A1 - Unvollständige Studien-informationen
5	A Study to Investigate Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Lenalidomide, Dexamethasone and Nirogacestat in Patients With Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05573802	E1 - Population
6	Belantamab Mafodotin, Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Myeloma	NCT05208307	E1 - Population
7	Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep®) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	NCT05117008	E1 - Population
8	Phase 1/2a Study of Belantamab Mafodotin in Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT05145816	E1 - Population
9	Minimal Residual Disease Guided Maintenance Therapy With Belantamab Mafodotin and Lenalidomide After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05091372	E1 - Population
10	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT05064358	A1 - Unvollständige Studien-informationen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
11	A Phase 1 With Extension Cohort, Single Arm, Single Center, Open Label Trial of Belantamab Mafodotin for the Treatment of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma	NCT05055063	E1 - Population
12	A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant Ineligible	NCT05280275	E1 - Population
13	Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Kd for the Treatment of Relapsed Myeloma Patients, Refractory to Lenalidomide	NCT05060627	E1 - Population
14	Novel Combination of Belantamab Mafodotin and Elotuzumab to Enhance Therapeutic Efficacy in Multiple Myeloma	NCT05002816	E2 - Intervention
15	Belantamab Mafodotin and Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With Minimal Residual Disease Positive After Stem Cell Transplant	NCT04876248	E1 - Population
16	Belantamab Mafodotin Maintenance Therapy After Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapse Refractory Multiple Myeloma	NCT05065047	E1 - Population
17	Belantamab Mafodotin, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04896658	E2 - Intervention
18	Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma	NCT04892264	E1 - Population
19	Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma	NCT04822337	E1 - Population
20	Belantamab Mafodotin in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients	NCT04802356	E1 - Population
21	Study of Belantamab Mafodotin as Pre- and Post-autologous Stem Cell Transplant and Maintenance for Multiple Myeloma	NCT04680468	E1 - Population
22	Belantamab Mafodotin In Plasmablastic Lymphoma & ALK+ Large B-Cell Lymphoma	NCT04676360	E1 - Population
23	Blmf, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04808037	E1 - Population
24	A Study of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT04617925	E1 - Population
25	Characterization of Corneal Epithelial Changes in Participants Treated With Belantamab Mafodotin	NCT04549363	A1 - Unvollständige Studien-informationen
26	A Study of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Multiple Myeloma Participants With Normal and Varying Degree of Impaired Renal Function	NCT04398745	A1 - Unvollständige Studien-informationen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
m	A Study of Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	NCT04398680	A1 - Unvollständige Studieninformationen
28	Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04484623	E2 - Intervention
29	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT04177823	E4- Studientyp
30	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT04162210	E4 - Studientyp
31	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	NCT04126200	A1 - Unvollständige Studien-informationen
32	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04246047	E2 - Intervention
33	Study of Belantamab Mafodotin Plus Standard of Care (SoC) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04091126	E1 - Population
34	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03848845	E2 - Intervention
35	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	NCT03763370	A1 - Unvollständige Studien-informationen
36	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex	NCT03715478	E2 - Intervention
37	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	NCT03828292	E2 - Intervention
38	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03544281	E2 - Intervention
39	Observational Study in Patient With MMRR Treated With Belantamab Mafodotine on Monotherapy	NCT05393024	A1 - Unvollständige Studien-informationen
40	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916	NCT02064387	E1 - Population
41	Pembrolizumab, Belantamab and Dexamethasone in Refractory Multiple Myeloma	NCT05493618	E2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
42	Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol	NCT04643002	E2 - Intervention
43	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities	NCT05349383	E2 - Intervention
44	Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients	NCT02343042	E2 - Intervention
45	Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG)	NCT03732703	E2 - Intervention
EU-CTR			
46	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Belantamab Mafodotin Administered in Combination with Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Ineligible for Autologous Stem Cell Transplantation	2019-003047-30	E1 - Population
47	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with one line of therapy who are Lenalidomide refractory	2022-001941-19	E1 - Population
48	A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Drug, a Proteasome Inhibitor, and an Anti-CD38 Antibody	2022-001442-38	A1 - Unvollständige Studien-informationen
49	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of belantamab mafodotin administered in combination with lenalidomide, dexamethasone and nirogacestat in patients with transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma	2022-001942-39	E1 - Population
50	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Lenalidomide and Dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma transplant ineligible.	2020-005826-27	E1 - Population
51	A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 3)	2018-004252-38	E4 - Studientyp
52	A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone	2021-006792-42	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
53	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) – DREAMM 5	2019-001138-32	A1 - Unvollständige Studieninformationen
54	DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2018-003993-29	E1 - Population
55	An open label, multicenter, phase I/II study of belantamab mafodotin in combination with Kd for the treatment of relapsed myeloma patients, refractory to lenalidomide	2021-002125-15	E1 - Population
56	A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-Label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14)	2021-004151-16	A1 - Unvollständige Studieninformationen
57	A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8)	2018-004354-21	E2 - Intervention
58	A phase 2 study of Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis	2020-004001-32	E1 - Population
59	A Phase I/II, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-Drug Conjugate GSK2857916 Administered in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants with Relapsed / Refractory Multiple Myeloma – dreaMM 6	2017-004689-93	E2 - Intervention
60	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2018-002816-29	E2 - Intervention
61	Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents compared to isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) – master protocol	2020-003024-16	E2 - Intervention



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
62	A Study to Investigate Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Lenalidomide, Dexamethasone and Nirogacestat in Patients With Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05573802	E1 - Population
63	A Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line Therapy Who Are Lenalidomide Refractory	NCT05581875	E1 - Population
64	A Study of Belantamab Mafodotin and Nirogacestat in People With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment or Has Come Back After Treatment	NCT05556798	E2 - Intervention
65	Pembrolizumab, Belantamab and Dexamethasone in Refractory Multiple Myeloma.	NCT05493618	E2 - Intervention
66	A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT05461209	A1 - Unvollständige Studien-informationen
67	Observational Study in Patient With MMRR Treated With Belantamab Mafodotine on Monotherapy	NCT05393024	A1 - Unvollständige Studien-informationen
68	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14);	CTRI/2022/05/042713	A1 - Unvollständige Studien-informationen
69	Retrospective Study of the Use of Belantamab Mafodotin (Blenrep®) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Spain.	NCT05297240	A1 - Unvollständige Studien-informationen
70	An Expanded Access Program for belantamab mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	JPRN-jRCT2031210607	A1 - Unvollständige Studien-informationen
71	Belantamab Mafodotin in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma transplant ineligible.	EUCTR2021-006792-42-GR	E1 - Population
72	A Phase III Study of Belantamab Mafodotin plus Pomalidomide and Dexamethasone vs Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone in Participants with RRMM	JPRN-jRCT2011210067	E2 - Intervention
73	Belantamab Mafodotin, Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Myeloma	NCT05208307	E1 - Population
74	Phase 1/2a Study of Belantamab Mafodotin in Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT05145816	E1 - Population
75	Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep®) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	NCT05117008	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
76	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14)	EUCTR2021-004151-16-ES	A1 - Unvollständige Studieninformationen
77	Minimal Residual Disease Guided Maintenance Therapy With Belantamab Mafodotin and Lenalidomide After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT05091372	E1 - Population
78	Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT05064358	A1 - Unvollständige Studieninformationen
79	Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Kd for the Treatment of Relapsed Myeloma Patients, Refractory to Lenalidomide	NCT05060627	E2 - Intervention
80	A Phase 1 With Extension Cohort, Single Arm, Single Center, Open Label Trial of Belantamab Mafodotin for the Treatment of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma	NCT05055063	E1 - Population
81	Belantamab Mafadotin Maintenance Therapy After Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapse Refractory Multiple Myeloma	NCT05065047	E1 - Population
82	Novel Combination of Belantamab Mafodotin and Elotuzumab to Enhance Therapeutic Efficacy in Multiple Myeloma	NCT05002816	E2 - Intervention
83	Study for the treatment of relapsed myeloma patients, refractory to lenalidomide	EUCTR2021-002125-15-ES	E1 - Population
84	Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma	NCT04892264	E1 - Population
85	Belantamab Mafodotin and Lenalidomide for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With Minimal Residual Disease Positive After Stem Cell Transplant	NCT04876248	E1 - Population
86	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	JPRN-jRCT2011210001	E2 - Intervention
87	Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma	NCT04822337	E2 - Intervention
88	Belantamab Mafodotin in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients	NCT04802356	E1 - Population
89	Blmf, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04808037	E1 - Population
90	Belantamab Mafodotin in combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma who transplant ineligible.	EUCTR2020-005826-27-GR	E1 - Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
91	Belantamab Mafodotin, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04896658	E2 - Intervention
92	Belantamab Mafodotin In Plasmablastic Lymphoma & ALK+ Large B-Cell Lymphoma	NCT04676360	E1 - Population
93	Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis	EUCTR2020-004001-32-DE	E1 - Population
94	Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis	EUCTR2020-004001-32-FR	E1 - Population
95	Study of Belantamab Mafodotin as Pre- and Post-autologous Stem Cell Transplant and Maintenance for Multiple Myeloma	NCT04680468	E1 - Population
96	A Study of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory AL Amyloidosis	NCT04617925	E1 - Population
97	Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol	NCT04643002	E2 - Intervention
98	Characterization of Corneal Epithelial Changes in Participants Treated With Belantamab Mafodotin	NCT04549363	A1 - Unvollständige Studien-informationen
99	A study of a combination of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) compared to Bortezomib with Pomalidomide and Dexamethasone (PvD) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	EUCTR2018-004354-21-FR	E2 - Intervention
100	A study of a combination of Belantamab Mafodotin with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) compared to Bortezomib with Pomalidomide and Dexamethasone (PvD) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	EUCTR2018-004354-21-DE	E2 - Intervention
101	A Study of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Multiple Myeloma Participants With Normal and Varying Degree of Impaired Renal Function	NCT04398745	A1 - Unvollständige Studien-informationen
102	A Study of Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	NCT04398680	A1 - Unvollständige Studien-informationen
103	A phase I/II single arm study of combination Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Dexamethasone in patients with early relapsed multiple myeloma	ACTRN12620000490976	E2 - Intervention
104	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-ES	A3 - Duplikat
105	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-FR	A3 - Duplikat
106	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-003993-29-FR	E2 - Intervention

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
107	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-003993-29-GB	E2 - Intervention
108	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-DE	E4 - Studientyp
109	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT04246047	E2 - Intervention
110	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-NL	A3 - Duplikat
111	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-004252-38-GB	A3 - Duplikat
112	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT04177823	E4 - Studientyp
113	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT04162210	E4 - Studientyp
114	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant	EUCTR2019-003047-30-ES	E1 - Population
115	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	NCT04126200	A1 - Unvollständige Studien-informationen
116	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant	EUCTR2019-003047-30-FR	E1 - Population
117	Study of Belantamab Mafodotin Plus Standard of Care (SoC) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma	NCT04091126	E1 - Population
118	Platform Study of belantamab mafodotin (GSK2857916) as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM	EUCTR2019-001138-32-SE	A1 - Unvollständige Studien-informationen
119	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-002816-29-ES	E2 - Intervention
120	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma	EUCTR2018-002816-29-DE	E2 - Intervention

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
121	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03848845	E2 - Intervention
122	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	NCT03828292	E2 - Intervention
123	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	NCT03763370	A1 - Unvollständige Studien-informationen
124	Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG)	NCT03732703	E2 - Intervention
125	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex	NCT03715478	E2 - Intervention
126	study to evaluate the safety of the study drug, GSK2857916, at different doses and how well it works to treat people with multiple myeloma when taken together with Lenalidomide Plus Dexamethasone (Treatment Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Treatment Arm B).	EUCTR2017-004689-93-ES	E2 - Intervention
127	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT03544281	E2 - Intervention
128	Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients	NCT02343042	E2 - Intervention
129	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916	NCT02064387	E1 - Population

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-196 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-196 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-196 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 207495 (DREAMM-3)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin vs. Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason (Pom/Dex) bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (RRMM).</li> </ul> <u>Sekundäre Ziele</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich des Gesamtüberlebens mit Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex bei Patienten mit RRMM</li> <li>Vergleich anderer Wirksamkeitsmarker von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex bei Patienten mit RRMM</li> <li>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex bei Patienten mit RRMM</li> <li>Beurteilung des pharmakokinetischen Profils von Belantamab-Mafodotin</li> <li>Beurteilung von Anti-Drug-Antikörper gegen Belantamab-Mafodotin</li> <li>Beurteilung der Verträglichkeit von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex basierend auf selbstberichteten symptomatischen unerwünschten Wirkungen</li> <li>Beurteilung und Vergleich von Veränderungen der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) von Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex</li> <li>Beurteilung der minimalen Resterkrankung (MRD) für Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex bei Patienten, die mind. eine sehr gute partielle Remission (VGPR) oder besser erreichten</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Belantamab-Mafodotin : Pom/Dex)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Amendment 1 vom 23.10.2020</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Streichung der zweiten Interimanalyse, die nach ca. 137 PFS-Ereignissen (16 Monate) geplant war, aufgrund von Kommentaren der Regulierungsbehörde. Anpassung der Kriterien zum Beenden der Studie an die geänderten Interimanalysen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl der für das Beenden der Studie benötigten Todesfälle wurde angepasst</li> <li>• Einführung des EORTC QLQ-MY20 als HRQoL Endpunkt, für Patienten, die unter dem originalen Protokoll in die Studie aufgenommen wurden, wird der EORTC IL52 weiterhin erhoben</li> <li>• Verschiebung der MRD-Analyse von den explorativen zu den sekundären Endpunkten</li> <li>• Hinzufügen einer okularen Teilstudie im Rahmen der Protokolländerung</li> <li>• Erhöhung der globalen Obergrenze für den Einschluss von Patienten mit ≤3 früheren Therapielinien und Erhöhung der Obergrenze für den Einschluss von Patienten mit vorheriger Anti-CD38-Behandlung im Rahmen der Anpassung an den Paradigmenwechsel bei der MM-Behandlung</li> <li>• Die linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)-Einschlusskriterien und die zugehörige Fußnote wurden als Verweis auf die Leitlinien der International Myeloma Working Group (IMWG) zur Definition des Krankheitsverlaufs entfernt, um Unterschiede in den globalen Standards bei der Bestimmung des Krankheitsverlaufs vor Studienbeginn zu berücksichtigen</li> <li>• Hinzufügen von Hornhaut bezogenen Ausschlusskriterien als Aktualisierung hinsichtlich der Eignungskriterien von Patienten</li> <li>• Aufgrund von Daten aus früheren Studien, wurde das kardiale Risiko als gering eingestuft und die Erhebung zu Daten von Troponin, BNP und Echokardiogramm wurden gestoppt und das Ausschlusskriterium zum QT-Intervall entfernt</li> <li>• Aktualisierung der Anforderung, dass UE/SUEs bis 70 Tage nach der letzten Dosis zu erheben sind</li> <li>• Aktualisierung des Zeitraums für den MRD-Follow-Up und Reduzierung der Häufigkeit nach 2 Jahren</li> <li>• Zur Anpassung an die IMWG-Multiplen Myelom Richtlinien, wurde der Zeitrahmen für die bildgebenden Untersuchungen nach negativem MRD hinzugefügt</li> <li>• Um die Flexibilität der Durchführung von Screening-Aktivitäten, inkl. bildgebender Verfahren, zu erhöhen wurden Untersuchungszeitraums von 21 auf 28 Tagen verlängert</li> <li>• Anpassung des Zeitplans der EOT-Visite</li> <li>• Um sicherzustellen, dass alle Visiten zu den geplanten Zeitpunkten stattfinden, werden die Zeitpunkte für Visiten im Zeitplan ausgehend von Zyklus 1 Tag 1 (C1D1) angepasst</li> <li>• Ergänzung von Zeitrahmen und Probeanforderungen für nachfolgende Schwangerschaftstests</li> <li>• Um die Wiederholungen von Untersuchungen zu vermeiden und zur generellen Vereinfachung wurde im Screening-Plan veranschaulicht, welche Untersuchungen an C1D1 nicht wiederholt werden müssen, wenn sie bereits innerhalb von 72 Stunden vor der Verabreichung durchgeführt wurden</li> <li>• Zusätzliche Erhebung von Daten früherer Behandlungen des Multiplen Myeloms</li> <li>• Aufgrund von Daten aus früheren Studien und in Absprache mit Augenexperten, wurden die Anforderung und Häufigkeit der Augenuntersuchung überarbeitet u.a. zur</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<p>Bewertung der Verwendung von Verbandskontaktlinsen als mögliche Behandlung/Abschwächung, der mit Belantamab-Mafodotin verbundenen Hornhauttoxizität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geänderte Assay-spezifische Anforderungen an Knochenmarkproben: Spezifizierung der Probe für die BCMA-Expression; Hinzufügen der Anforderungen an die Entnahmezeit, Hinzufügen der verwendeten Analysemethoden und Klarstellung der Verwendung der verbleibenden Proben für die Biomarkertesting</li> <li>• Hinzufügen von Anforderungen zur Bewertung extramedullärer Erkrankungen</li> <li>• Klarstellung, dass die PFS 2 Analyse nicht mit demselben Ansatz wie die PFS-Analyse durchzuführen ist</li> <li>• Hinzufügen der Erhebung von GGT, GLDH und Serumalbumin zu FU-Beurteilung; Hinzufügen der Anleitung zu den Anforderungen an eine Leberbiopsie</li> </ul> <p><b>Amendment 2 vom 20.09.2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Voraussetzungen für die unverbindliche PFS-Futilitätsanalyse wurden geändert. Sie soll nun auf Grundlage der ersten 120 randomisierten Teilnehmer, wenn ca. 69 PFS-Ereignisse (ca. 35% der PFS-Information) bei diesen Teilnehmern beobachtet wurden, durchgeführt werden (vorher: 78 PFS Ereignisse (40% der PFS Information))</li> <li>• Zusätzlich wurde eine OS-Interimsanalyse, mit ca. 40% der OS-Ereignisse, zum Zeitpunkt der finalen PFS Analyse geplant, um sicherzustellen, dass zum Zeitpunkt der Primäranalyse eine umfassende Berichterstattung vorliegt. Die Beschreibungen und die Kriterien zum Beenden der Studie wurden an die geänderten Interimanalysen angepasst</li> <li>• Aktualisierung der Einschlusskriterien für Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) und hinzufügen der Beurteilungen zu Hepatitis C und B hinsichtlich der Änderung der Einschlusskriterien und Angleichung an die FDA-Richtlinien</li> <li>• Hinzufügen optionaler genetischen Probenahmen zusammen mit der Anforderung einer separaten Zustimmung der betroffenen Patienten</li> <li>• Um die genaue Analyse einer potenziellen Beeinflussung der BCVA durch Belantamab-Mafodotin zu ermöglichen, wird der Baselinewert für BCVA neu festgelegt, nachdem sich ein Patient einer Katarakt Operation unterzogen hat</li> <li>• Ausweitung der Zulässigkeit von PET-CT von 21 auf 42 Tage nach Vorliegen der MRD-Negativitätsergebnisse</li> <li>• Patienten, die noch von der Studienmedikation profitieren, können diese auch nach Studienende weiterhin erhalten. Für diese Patienten werden auch nach Studienende Sicherheitsdaten, einschließlich SAEs, Überdosierungen und Schwangerschaftsfälle, über Papierformulare, E-Mails (vorzugsweise) und Faxe, gesammelt und von GSK an die globale Sicherheitsdatenbank (ARGUS) gemeldet</li> </ul> <p><b>Amendment 3 vom 21.10.2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Rekrutierungsprognosen innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens zu erfüllen, wurde die Obergrenze für die Aufnahme von Patienten, die zuvor ≤3 Therapielinien erhalten haben, von 40% auf 55% angehoben und die Einschlussbeschränkung für nord- und ostasiatische Länder aufgehoben</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Belastung der Studienzentren durch Tests zu verringern, können HBV-DNA- und HCV-RNA-Untersuchungen, statt durch ein lokales Labor, auch durch ein zentrales Labor erfolgen</li> <li>• Zur Angleichung an die Aufbewahrungszeit für sBCMA- und PK-Proben, wurde die Anweisung entfernt, dass ADA-Proben drei Monate nach Übermittlung der endgültigen genehmigten Ergebnisse an das Team der klinischen Studie, vernichtet werden</li> <li>• Die mITT-Auswertung der sekundären Endpunkte (ORR, CBR, DoR, TTR und TTP) wurde gestrichen</li> </ul> <p><b>Amendment 4 vom 20.04.2022</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weil die PFS-Ereignisse langsamer als prognostiziert aufgetreten sind, wird die finale PFS-Analyse, nach mindestens 151 eingetretenen PFS Ereignissen und wenn die ersten 320 randomisierten Patienten für mindestens 4 Monate in der Studie eingeschlossen waren, durchgeführt und ersetzt die beiden bislang geplanten PFS Auswertungen. Die mediane Beobachtungszeit wird dann ungefähr 10 Monate betragen und die Power der Studie verringert sich von 95,6% auf mindestens 90%.</li> <li>• Um sicherzustellen, dass Patienten, die bis zum Ende der Studie von der Studienbehandlung profitieren, die Studienbehandlung nach dem Ende der OS-Nachbeobachtung fortsetzen können, wurden ein „post analysis continued treatment (PACT)“ eingeführt.</li> </ul> <p><b>Amendment 5 vom 07.09.2022</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Auswertung des primären Endpunktes wurde, auf Anforderung der Gesundheitsbehörden, von einer, gemäß der Ansprechkriterien nach IMWG-Algorithmus abgeleiteten, Bewertung des Ansprechens zu einer Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt geändert.</li> <li>• Die Definition der Dauer des Ansprechens (DoR) wurde auf Anforderung der Gesundheitsbehörden um den Tod aus jeglicher Ursache erweitert</li> <li>• Die Definitionen für den Zeitpunkt der finalen Auswertung mit Schließen der Studiendatenbank und für das Studienende wurden, entsprechend der Durchführung der PACT-Phase, angepasst. Das offizielle Studienende ist nun erreicht, wenn alle Patienten die Einnahme der Studienmedikation, inklusive PACT, beendet und den 70-tägigen Sicherheits-Follow-up abgeschlossen haben</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähigkeit, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung gemäß Appendix 1 zu erteilen, die die Einhaltung der in der Einwilligungserklärung (ICF) und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen einschließt</li> <li>• Alter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung: <math>\geq 18</math> Jahre (in der Republik Korea <math>\geq 19</math> Jahre)</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus 0-2</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)																						
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines Multiplem Myelom gemäß der Definition der IMWG und             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. erfolgte autologe Stammzelltransplantation oder als transplantationsunfähig geltend und</li> <li>b. <math>\geq 2</math> vorangegangene Anti-Myelom-Behandlungslinien, inkl. <math>\geq 2</math> aufeinanderfolgenden Zyklen von Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor (separat oder in Kombination verabreicht) und                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ es muss ein Progress dokumentiert sein bei (oder innerhalb von 60 Tagen nach) Abschluss der letzten Behandlung oder</li> <li>○ Sie müssen auf die letzte Behandlung nicht angesprochen haben, wobei Nicht-Ansprechen als Nicht-Erreichen von einem mindestens minimalen Ansprechen (MR) nach 2 vollständigen Behandlungszyklen definiert ist. In solchen Fällen darf das Nicht-Erreichen von mindestens MR frühestens 4 Wochen nach der letzten Behandlung festgestellt werden.</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>• Es liegt eine messbare Erkrankung vor, die mind. eine der folgenden Eigenschaften aufweist:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dl</li> <li>b. M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 Std.</li> <li>c. Test der freien Leichtketten (FLC) im Serum: Erhöhter FLC-Spiegel <math>\geq 10</math> mg/dl und ein abnormales Serum-FLC-Verhältnis (<math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>)</li> </ol> </li> <li>• Patienten mit einer autologen SCT in der Anamnese sind zur Teilnahme an der Studie berechtigt, sofern die folgende Zulassungskriterien erfüllt sind:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Die Transplantation erfolgte <math>&gt; 100</math> Tage vor Beginn der Studienbehandlung</li> <li>b. Keine aktive(n) Infektion(en)</li> <li>c. Der Patient erfüllt die übrigen im Protokoll aufgeführten Eignungskriterien</li> </ol> </li> <li>• Angemessene Funktionen der Organsysteme:             <table border="1" data-bbox="692 1424 1362 1912" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">System</th> <th style="width: 40%;">Laborparameter</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Hämatologie</b></td> </tr> <tr> <td>Absolute Neutrophilenanzahl</td> <td><math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math></td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td><math>\geq 8,0</math> g/dl</td> </tr> <tr> <td>Plättchen</td> <td><math>\geq 50 \times 10^9</math> g/l</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Hepatisch</b></td> </tr> <tr> <td>Gesamtbilirubin</td> <td><math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></td> </tr> <tr> <td>ALT</td> <td><math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Renal</b></td> </tr> <tr> <td>eGFR</td> <td><math>\geq 30</math> ml/min/1.73m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>Punkturin (Albumin-Kreatin-Verhältnis)</td> <td><math>\leq 500</math>mg/g (56 mg/mmm)</td> </tr> </tbody> </table> </li> <li>• Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte mit den örtlichen Vorschriften hinsichtlich der</li> </ul>	System	Laborparameter	<b>Hämatologie</b>		Absolute Neutrophilenanzahl	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	Hämoglobin	$\geq 8,0$ g/dl	Plättchen	$\geq 50 \times 10^9$ g/l	<b>Hepatisch</b>		Gesamtbilirubin	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$	ALT	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$	<b>Renal</b>		eGFR	$\geq 30$ ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Punkturin (Albumin-Kreatin-Verhältnis)	$\leq 500$ mg/g (56 mg/mmm)
System	Laborparameter																							
<b>Hämatologie</b>																								
Absolute Neutrophilenanzahl	$\geq 1,0 \times 10^9/l$																							
Hämoglobin	$\geq 8,0$ g/dl																							
Plättchen	$\geq 50 \times 10^9$ g/l																							
<b>Hepatisch</b>																								
Gesamtbilirubin	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$																							
ALT	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$																							
<b>Renal</b>																								
eGFR	$\geq 30$ ml/min/1.73m <sup>2</sup>																							
Punkturin (Albumin-Kreatin-Verhältnis)	$\leq 500$ mg/g (56 mg/mmm)																							

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<p>Methoden der Empfängnisverhütung für Patienten an klinischen Studien konsistent sein</p> <p>a. Männliche Patienten:</p> <p>Ein männlicher Patient ist teilnahmeberechtigt, wenn er sich bereit erklärt, während des Interventionszeitraums und bis zu 6 Monate (4 Wochen für männliche Patienten im Behandlungsarm 2 (Pom/Dex)) nach der letzten Dosis der Studienintervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verzicht auf Spermaspende PLUS, entweder</li> <li>- Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr als bevorzugte und übliche Lebensweise (langfristige und dauerhafte Abstinenz) und Verpflichtung abstinenz zu bleiben ODER</li> <li>- Verpflichtet sich eine Verhütungs-/Barrieremethode anzuwenden, je nachdem, ob zu Arm 1 (Belantamab-Mafodotin) oder Arm 2 (Pom/Dex) randomisiert, auch bei erfolgreicher Vasektomie: Zustimmung zur Verwendung eines männlichen Kondoms während der gesamten Studienbehandlung inkl. 6-monatigen (4 Wochen für männliche Patienten im Behandlungsarm 2 (Pom/Dex)) FU-Periode, auch bei erfolgreicher Vasektomie, und bei Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter, die derzeit nicht schwanger ist, die Partnerin eine zusätzliche hochwirksame Verhütungsmethode mit einer Versagerrate &lt;1% pro Jahr verwendet</li> </ul> <p>b. Weibliche Patientinnen:</p> <p>Eine weibliche Patientin ist teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger ist oder stillt und mind. eine der folgenden Bedingung erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Frau im gebärfähigen Alter ODER</li> <li>- Verpflichtet sich, folgende Bestimmungen einzuhalten:</li> <li>- <b>Arm 1</b> (Belantamab-Mafodotin): Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (mit einer Versagerrate &lt;1% pro Jahr) das Abstinenz einschließt, vorzugsweise mit geringer Abhängigkeit während der Interventionszeitraums und für 4 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung</li> <li>- <b>Arm 2</b> (Pom/Dex): Da es sich bei Pomalidomid um ein Thalidomid-Analogen handelt, das ein Risiko für embryofötale Toxizität birgt und im Rahmen eines Programms zur Schwangerschaftsverhütung/kontrollierter Verteilung, sind Frauen im gebärfähigem Alter teilnahmeberechtigt, wenn sie sich verpflichten, entweder dauerhaft auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder zwei zuverlässige Verhütungsmethoden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<p>anzuwenden (eine davon hochwirksam), ab 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid, während der Therapie, bei Unterbrechung der Studienmedikation und für mind. 4 Wochen nach Absetzen der Pomalidomid-Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vor Beginn der Therapie müssen zwei negative Schwangerschaftstests vorliegen (erster Test innerhalb von 10-14 Tagen, zweiter Test innerhalb von 24 Std. vor Verschreibung von Pomalidomid)</li> <li>- Einwilligung während dieses Zeitraumes keine Eizellen zum Zweck der Fortpflanzung zu spenden</li> <li>- Der Prüfarzt sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode(n) vor der ersten Dosis der Studienintervention bestätigen</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle früheren behandlungsbedingten Toxizitäten (definiert nach NCI-CTCAE), Version 5.0, 2017) müssen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie <math>\leq</math> Grad 1 sein, mit Ausnahme von Alopezie und peripherer Neuropathie Grad 2</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische Amyloidose, aktives POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Myelom-Protein und Hautveränderungen); aktive Plasmazell-Leukämie zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Systemische Anti-Myelom-Therapie oder Verwendung eines Prüfpräparates innerhalb von &lt;14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, vor der ersten Dosis der Studienintervention</li> <li>• Vorherige Therapie mit einem monoklonalen Antikörper gegen MM innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention</li> <li>• Vorherige BCMA-gerichtete Therapie oder vorherige Pomalidomid-Therapie</li> <li>• Plasmapherese innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention</li> <li>• Vorherige allogene Stammzelltransplantation</li> <li>• Jede größere Operation innerhalb der letzten 4 Wochen</li> <li>• Aktive Nierenerkrankung (Infektion, Dialysepflicht oder anderer Zustand, der die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen könnte); Patienten mit isolierter Proteinurie infolge einer MM sind teilnahmeberechtigt, sofern sie die Kriterien aus der Tabelle in den Einschlusskriterien erfüllen</li> <li>• Jede schwerwiegende und/oder instabile vorbestehende medizinische, psychiatrische oder sonstige Erkrankung/Zustand (inkl. Laboranomalien) die die Sicherheit des Patienten, die Erteilung der Einwilligung nach Aufklärung oder die Einhaltung des Studienverfahren beeinträchtigen könnte</li> <li>• Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) Pneumonitis, die Steroide erforderte, oder aktuelle Pneumonitis</li> <li>• Nachweis aktiver Schleimhaut- oder innerer Blutungen</li> <li>• Bestehende instabile Leber- oder Gallenerkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)								
		<p>Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, anhaltender Gelbsucht oder Zirrhose  <b>HINWEIS:</b> Stabile chronische Lebererkrankung (inkl. Gilbert-Syndrom oder asymptomatische Gallensteine) oder eine hepatobiliäre Beteiligung von Malignomen ist akzeptabel, wenn der Patient ansonsten die Aufnahmekriterien erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühere oder bestehende bösartige Erkrankungen außer MM, außer die zweite bösartige Erkrankung gilt seit mind. 2 Jahren als medizinisch stabil (aktive Therapie ist nicht erlaubt, außer Hormontherapie für diese Erkrankung)  <b>HINWEIS:</b> Patient mit kurativ behandeltem nicht-melanozytärer Hautkrebs sind ohne 2-Jahres Beschränkung zur Studie zugelassen</li> <li>• Anzeichen eines kardiovaskulären Risikos, inkl. einer der folgenden Erkrankungen/Zuständen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nachweis bestehender klinisch signifikanter unkontrollierter Herzrhythmusstörungen, inkl. klinisch signifikanter Anomalien im EKG, inkl. eines atrioventrikulären Blocks 2. Grades (Mobitz Typ II) oder 3. Grades</li> <li>b. Myokardinfarkt in der Anamnese, akute Koronarsynndrome (inkl. instabile Angina), Koronarangioplastie, Stenting oder Bypass-Operation innerhalb von 3 Monaten vor Screening</li> <li>c. Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV (NYHA)</li> <li>d. Unkontrollierte Hypertonie</li> </ul> </li> <li>• Bekannte, sofort oder verzögert aufgetretene, Überempfindlichkeitsreaktion oder Idiosynkrasie gegenüber Wirkstoffen, die chemisch mit Belantamab-Mafodotin, Pomalidomid, Dexamethason oder einem der Komponente der Studienintervention verwandt sind</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Bestehende Infektion, die eine Behandlung erfordert</li> <li>• Bekanntes HIV, außer der Patient kann alle folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Etablierte antiretrovirale Therapie (ART) seit mind. 4 Wochen und HIV-Viruslast &lt;400 Kopien/ml</li> <li>b. Anzahl der CD4+ T-Zellen (CD4+) ≥350 Zellen/µl</li> <li>c. Keine Vorgeschichte von AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen innerhalb der letzten 12 Monaten</li> </ul> <b>HINWEIS:</b> Es müssen ART und prophylaktische antimikrobielle Mittel berücksichtigt werden, die Wechselwirkungen und/oder sich überschneidende Toxizitäten mit Belantamab-Mafodotin oder anderen Kombinationsprodukte haben können </li> <li>• Patienten mit Hepatitis B, außer wenn folgende Kriterien erfüllt werden: <table border="1" data-bbox="730 1921 1369 2056"> <thead> <tr> <th data-bbox="730 1921 868 1995">Serologie</th> <th data-bbox="868 1921 1139 1995">Screening</th> <th data-bbox="1139 1921 1369 1995">Während der Studienintervention</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="730 1995 868 2056">HbcAb+, HbsAg-</td> <td data-bbox="868 1995 1139 2056"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV-DNA nicht nachweisbar</li> </ul> </td> <td data-bbox="1139 1995 1369 2056"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überwachung gemäß Protokoll</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> </li> </ul>			Serologie	Screening	Während der Studienintervention	HbcAb+, HbsAg-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV-DNA nicht nachweisbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überwachung gemäß Protokoll</li> </ul>
Serologie	Screening	Während der Studienintervention								
HbcAb+, HbsAg-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV-DNA nicht nachweisbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überwachung gemäß Protokoll</li> </ul>								

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)		
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivirale Therapie eingeleitet wenn HBV-DNA nachweisbar wird</li> </ul>
		HBsAg+ bei Screening oder $\leq 3$ Monate vor der ersten Dosis der Studienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV-DNA nicht nachweisbar</li> <li>• Beginn der hochwirksamen antiviralen Therapie <math>\geq 4</math> Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung</li> <li>• Baseline-Bildgebung gemäß Protokoll</li> <li>• Patienten mit Zirrhose sind ausgeschlossen</li> <li>• Nur Japan: HBeAg- und HBeAb-Test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antivirale Therapie beibehalten während der gesamten Studienintervention</li> <li>• Überwachung und Management gemäß Protokoll</li> </ul>
		<p>HINWEIS: Das Vorhandensein von HBsAb, das auf eine frühere Impfung hinweist, ist kein Ausschlussgrund</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positives Hepatitis C Antikörper Testergebnis oder positives Hepatitis C RNA Testergebnis beim Screening oder innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienintervention, außer die folgenden Kriterien können erfüllt werden:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hepatitis C RNA Test negativ bei Screening</li> <li>b. Erfolgreiche antivirale Therapie (Dauer i.d.R. 8 Wochen), gefolgt von einem negativen HCV RNA Test nach einer Auswaschphase von mind. 4 Wochen</li> </ol> </li> <li>• Unverträglichkeit einer Thromboembolieprophylaxe</li> <li>• Bestehende Hornhautepithelerkrankung mit Ausnahme einer leichten punktförmigen Keratopathie</li> </ul>		
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, randomisierte, offene kontrollierte Parallelgruppenstudie mit 108 Studienzentren in 18 Ländern		
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Therapie</u> Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Vergleichstherapie:</u> Pom/Dex (Pomalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pomalidomid: 4 mg täglich an den Tagen 1-21 eines jeden 28-Tage-Zyklus</li> <li>- Dexamethason: 40 mg oder 20 mg einmal wöchentlich (Tag 1, 8, 15 und 22)</li> </ul>		
6	Zielkriterien			
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• ORR, definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder besser gemäß International Myeloma Working Group (IMWG)</li> </ul>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Verbesserungsrate (CBR), definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten minimalen Ansprechen (MR) oder besser gemäß IMWG</li> <li>• DoR, definiert als Zeit ab dem ersten dokumentierten Nachweis von PR oder besser bis zum Auftreten eines Progresses (PD) gemäß IMWG oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit bestätigter PR oder besser</li> <li>• TTR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Nachweis eines Ansprechens (PR oder besser) bei Patienten mit bestätigter PR oder besser</li> <li>• TTP, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühestmöglichem Zeitpunkt eines dokumentierten PD (gemäß IMWG Response Kriterien) oder Tod aufgrund von PD</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Auswertung des primären Endpunktes wurde, auf Anforderung der Gesundheitsbehörden, von einer gemäß der Ansprechkriterien nach IMWG-Algorithmus abgeleiteten Bewertung des Ansprechens, zu einer Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt geändert.</li> <li>• Die Definition der Dauer des Ansprechens (DoR) wurde auf Anforderung der Gesundheitsbehörden um den Tod aus jeglicher Ursache erweitert</li> <li>• Die mITT-Auswertung der sekundären Endpunkte (ORR, CBR, DoR, TTR und TTP) wurde gestrichen</li> <li>• Hinzufügen des EORTC QLQ-MY20 zum HRQoL Endpunkt. <u>Begründung:</u> Angleichung an die Einführung der EORTC QLQ-MY20-Beurteilung für Patienten, die im Rahmen der Protokolländerung aufgenommen wurden</li> <li>• Hinzufügen von pharmakogenetischen Zielen und Endpunkten. <u>Begründung:</u> Diese wurde bei den explorativen Endpunkten im ursprünglichen Protokoll nicht aufgeführt</li> <li>• Zusätzliche Ziele und Endpunkte für die explorative okuläre Teilstudie. <u>Begründung:</u> Beurteilung der Anwendung von Verbandskontaktlinsen als mögliche Abschwächung einer Belantamab-Mafodotin-bedingten Hornhauttoxizität</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Primärer Endpunkt PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basierend auf verfügbaren Daten aus der Literatur wird erwartet, dass das mediane PFS im Pom/Dex-Arm etwa 4 Monate beträgt. Es wird erwartet, dass die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin zu einer 43%igen Verringerung der Hazard Rate für das PFS führt, d.h. zu einem erwarteten HR von 0,57 (entsprechend einem Anstieg des medianen PFS von 4 Monaten auf 7 Monaten unter der Annahme eines Exponentialmodells).</li> <li>• Die finale PFS-Analyse wird zum Zeitpunkt der Beobachtung von etwa 151 Ereignissen und wenn die ersten 320 randomisierten Patienten für mindestens 4 Monate in der Studie eingeschlossen waren, durchgeführt. Bei 151 Ereignissen hat die Studie eine Power von 90%, um ein Hazard Ratio von 0,57 bei einem 1-seitigen Alpha von 0,025 zu erkennen. Diese Berechnung geht von Patienten aus, die im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarmen randomisiert werden</li> <li>• Unter der Annahme, dass die Rekrutierung über einen Zeitraum von ca. 20 Monaten mit einer einheitlichen Rate</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<p>von 16 Patienten pro Monat fortgesetzt wird, werden insgesamt 320 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um Belantamab-Mafodotin oder Pom/Dex als Monotherapie zu erhalten. Es wird geschätzt, dass die angestrebten 151 PFS-Ereignisse innerhalb von etwa 23 Monaten nach Randomisierung des ersten Patienten beobachtet werden. Diese Berechnungen wurden unter Verwendung des Softwarepakets East 6.5 durchgeführt.</p> <p><u>Aussagekraft für die Analyse des wichtigsten sekundären Endpunkt OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS, der wichtigste sekundärer Endpunkt, wird formal statistisch geprüft, sofern der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant ist. Basierend auf den verfügbaren Daten aus der Literatur wird erwartet, dass das mediane OS im Pom/Dex-Arm ca. 13 Monate beträgt. Es wird angenommen, dass die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin zu einer 32%igen Verringerung des HR für OS führen wird, d.h. zu einem erwarteten HR von 0,68 (was unter der Annahme eines Exponentialmodells einem Anstieg des medianen OS auf 19 Monate entspricht). Um eine Aussagekraft von 80% für den Test der Nullhypothese zu gewährleisten: OS HR=1, gegenüber der spezifischen Alternativhypothese: OS HR=0,68, müssen insgesamt 250 Todesfälle beobachtet werden. Diese Berechnung geht von einer Analyse mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf einem Signifikanzniveau von insgesamt 2,5%, von Patienten die in einem Verhältnis von 2:1 auf die beiden Behandlungsarmen randomisiert wurden, und von einem gruppensequentiellen Design mit Lan-DeMets (O'Brien-Fleming)-Alpha-Ausgabefunktion, mit Informationsanteilen von (0,4, 0,7, 1), aus. Ausgehend von der gleichen Anzahl an Patienten, die in diese Studie aufgenommen werden sollten, um eine ausreichende Aussagekraft für den primären Endpunkt zu gewährleisten, wird geschätzt, dass diese 250 Todesfälle innerhalb von etwa 60 Monaten nach der Randomisierung des ersten Patienten unter H<sub>A2</sub> beobachtet werden (unter der Annahme einer Drop-out Rate von 5% pro Jahr). Daher wird der Datenschnitt für die finale Analyse des OS etwas 35 Monate nach dem Datenschnitt für die finale Analyse des PFS liegen. Diese Berechnungen wurden unter Verwendung des Softwarepakets East 6.5 durchgeführt.</li> <li>Wenn die von lokalen Aufsichtsbehörden geforderten Patientenzahlen nicht innerhalb des Rekrutierungsziel erreicht werden, kann die Rekrutierung in separaten Kohorten fortgesetzt werden, bis die von den lokalen Aufsichtsbehörden geforderten Länderrekrutierungen erreicht sind. Zusätzliche Patienten, die in separaten Kohorten rekrutiert werden, werden nicht in den für den Zulassungsantrag geplanten Analyseteil der Studie einbezogen, der auf etwa 151 PFS-Ereignissen basiert. Die zusätzlichen Patienten werden jedoch in die länderspezifischen Zusatzanalysen einbezogen, wie im länderspezifischen statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben, der von den jeweiligen Zulassungsbehörden angefordert wird.</li> </ul>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ursprünglich waren jeweils zwei Interimanalysen für PFS und OS geplant. Im Verlauf der Studie wurden die geplanten Auswertungen für PFS mehrfach angepasst. Für</li> </ul>



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	den primären Endpunkt PFS wurde vor der aktuell durchgeführten finalen Auswertung im Rahmen des 1. Datenschnitts keine Interimanalyse durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> <li>Für den wichtigsten sekundären Endpunkt OS wurde zum Zeitpunkt der finalen PFS-Auswertung im Rahmen des 1. Datenschnitts eine erste Interimanalyse mit 122 von den 250 (48,5%) für die finale OS Auswertung geplanten Ereignissen durchgeführt. Eine zweite Interimanalyse ist mit 175 Ereignissen geplant. Die finale Auswertung des OS soll durchgeführt werden, wenn insgesamt 250 OS Ereignisse eingetreten sind.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden über ein interaktives Response-Technologie-System (IRT) randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden gemäß dem Randomisierungsplan der Studienbehandlung zugewiesen. Sobald eine Randomisierungsnummer einem Patienten zugewiesen wurde, konnte sie keinem anderen Patienten der Studie mehr zugewiesen werden. Die eindeutige Patientennummer wurde für die Dauer der Studie beibehalten.  Die Randomisierung wurde auf der Grundlage des Erkrankungsstadiums (ISS), der vorangegangenen Behandlung mit einem Anti-CD38-Wirkstoff (mit einer Obergrenze von 40% für Patienten mit einer Anti-CD38-Behandlung) und der Anzahl an vorangegangenen Therapielinien (mit einer Obergrenze von 40% für Patienten mit ≤3 Therapielinien) stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Etwa 320 Patienten werden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert.  Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines zentralen Interactive Response Technology (IRT) Systems in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan erzeugt. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines zentralen Interactive Response Technology (IRT) Systems in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan erzeugt. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Behandlungsidentität, weder für den Belantamab-Mafodotin- noch für den Pom/Dex-Arm

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Um die Integrität der Studie zu gewährleisten, wurden jedoch Maßnahmen ergriffen, um den Zugang zu wichtigen Informationen während der Studie zu beschränken und eine Datenaggregation zu verhindern, sofern dies nicht im Protokoll vorgesehen war.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt: PFS</u></p> <p>Die Verteilung des PFS für jeden Behandlungsarm wird anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Median, die 25. und 75. Perzentile des PFS werden geschätzt und das dazugehörige 95%-KI werden mit der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982) geschätzt. Die Verteilung des PFS wird zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, auf einem einseitigen Alpha-Niveau von 0,025. Das HR und das dazugehörige 95%-KI werden mit einem, nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt, mit dem Behandlungsarm als einzige erklärende Variable. Wenn die Proportional-Hazard-Annahme nicht zutrifft, kann ggf. zusätzlich die Berechnung einer Eingeschränkten Mittleren Überlebenszeit (Restricted Mean Survival Time, RMST) durchgeführt werden.</p> <p>Die Hypothesentests und Grenzwertentscheidungen für den primären Endpunkte PFS basieren auf der ITT-Population, dem Ansprechen gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt und der im SAP definierten primären Zensierungsregel.</p> <p>Analysen des PFS werden auch auf Grundlage der mITT-Population und des abgeleiteten Ansprechens gemäß der Ansprechkriterien nach IMWG-Algorithmus durchgeführt. Die Analysen werden nur Kaplan-Meier-Schätzungen und ein nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell umfassen.</p> <p>PFS-Subgruppenanalysen nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung werden bei der finalen PFS-Analyse nur für die ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS:</b> Sofern das PFS signifikant ist, wird die OS-Analyse bei der geplanten Analyse mit einem ähnlichen Ansatz wie bei der finalen PFS-Analyse durchgeführt (d.h. Kaplan-Meier-Schätzungen, stratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und Untersuchung des nicht-proportionalen Hazard-Effekts). Die Hypothesentests und Grenzwertentscheidungen für den wichtigsten sekundären Endpunkt OS werden auf der Grundlage der ITT-Population durchführt. Es werden auch Analysen des OS basierend auf der mITT-Population</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
		<p>durchgeführt. Die Analysen werden nur Kaplan-Meier-Schätzungen und ein nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell umfassen. OS-Subgruppenanalysen nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung werden bei der finalen OS-Analyse nur auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR:</b> Die Anzahl und der Anteil der Teilnehmer mit einem besten bestätigten Ansprechen in den folgenden Ansprechkategorien werden nach Behandlungsarmen zusammengefasst: sCR, CR, VGPR, PR, Gesamtansprechen (sCR, CR, VGPR, PR), minimales Ansprechen (MR), stabile Erkrankung (SD), fortschreitende Erkrankung (PD) und nicht abschätzbar (NE). Das dazugehörige exakte 95%-KI der ORR wird ebenfalls angegeben. Patienten mit unbekanntem oder fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder behandelt, d.h. diese Patienten werden bei der Berechnung des prozentualen Anteils des Ansprechens in den Nenner einbezogen. Es wird das exakte 95%-KI für die Differenz berechnet.</li> <li>• <b>DoR:</b> Die Verteilung der DoR wird mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Median, 25. und 75. Perzentil werden geschätzt, die dazugehörigen 95%-KI werden mit der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982) geschätzt.</li> <li>• <b>TTR:</b> wird nach Behandlungsarm unter Verwendung von Medianen und Quartilen deskriptiv zusammengefasst, basierend auf Untergruppe der Patienten mit einem bestätigten Ansprechen von PR oder besser als das beste Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR).</li> <li>• <b>TTP:</b> Die TTP-Analyse wird mittels Kaplan-Meier-Schätzungen, des Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.</li> <li>• <b>MRD:</b> Die MRD-Negativitätsrate wird nach Behandlungsarm zusammengefasst. Dazugehörige 95% exakte KI werden ebenfalls angegeben.</li> </ul> <p>Die Analysen von ORR, CBR, DoR, TTR und TTP werden basierend auf der Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt für die ITT-Population durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Wenn es die Daten zulassen, können geeignete Subgruppenanalysen durchgeführt werden, z.B. kann der primäre Endpunkt PFS nach Alter (&lt;65 Jahren, ≥65 Jahren), Geschlecht (weiblich, männlich), ethnischer Zugehörigkeit (hispanisch, nicht-hispanisch), Rasse (Indianer oder Alaska-Ureinwohner, Asiaten, Schwarze, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, Weiße, gemischte Rassen), Region (Nordamerika, Europa, Nordostasien usw.), vorheriger Krebstherapie und anderen Ausgangsmerkmalen analysiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS-Subgruppenanalysen nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung werden bei der finalen PFS-Analyse ausschließlich für die ITT-Population durchgeführt.</li> <li>• OS-Subgruppenanalysen nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung werden bei der finalen OS-Analyse basierend auf der ITT-Population durchgeführt.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 207495 (DREAMM-3)
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe weiter unten.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Belantamab-Mafodotin:</u> a) N=218 b) N=217 c) N=218 <u>Kontrollgruppe:</u> a) N=107 b) N=102 c) N=107
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Belantamab-Mafodotin:</u> Abbruch der Studienbehandlung N=21 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost to Follow-up: n=4</li> <li>• Patientenwunsch n=17</li> </ul> Verstorben n=84  <u>Kontrollgruppe:</u> Abbruch der Studienbehandlung N=10 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lost to Follow-up: n=1</li> <li>• Patientenwunsch n=9</li> </ul> Verstorben n=38
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 02.04.2020 (erster Patient erste Visite) Datenschnitt der aktuellen Auswertung: 12.09.2022 Datum des Studienberichts: 17.02.2023 Ende der Studie: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

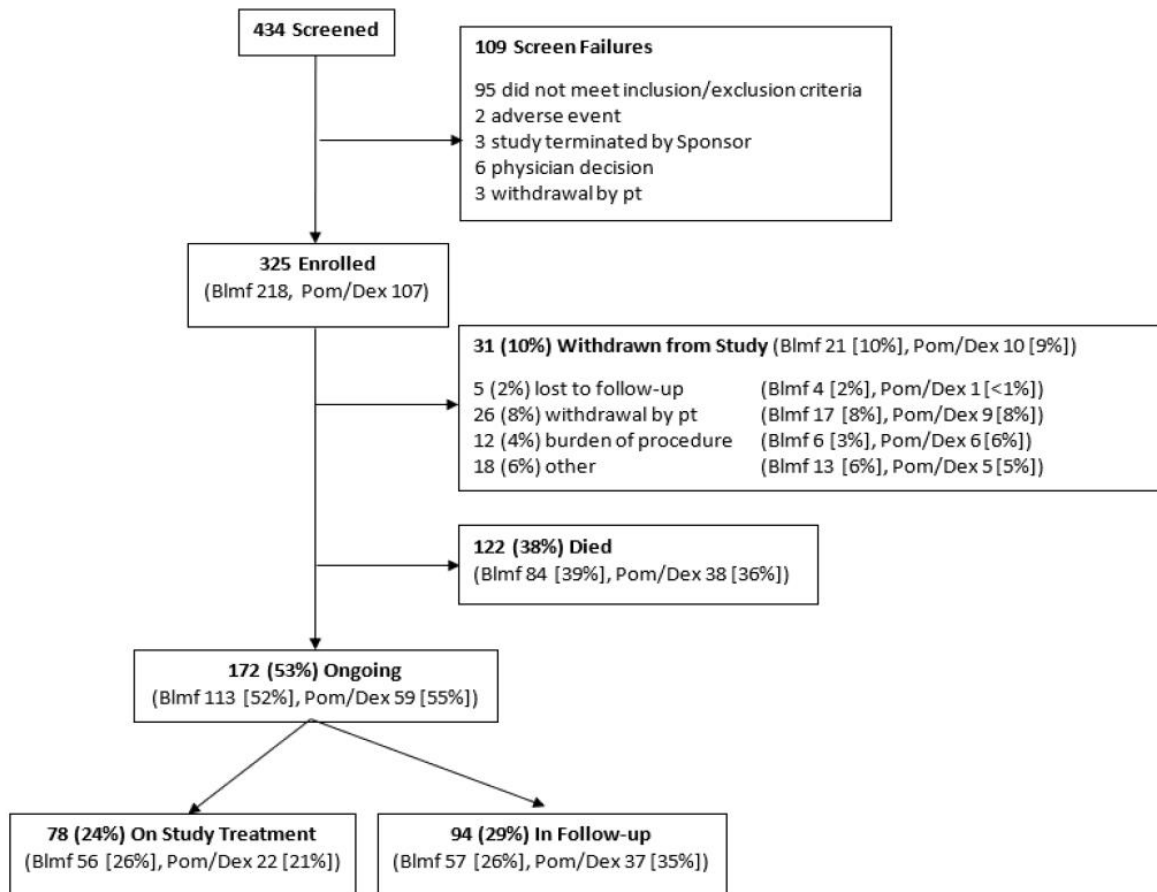


Abbildung 4-61: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 207495 (DREAMM-3)

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205678 (DREAMM-2) nach TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>TITEL:</b> Unverblindete, randomisierte, zweiarmige Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats GSK2857916 (Belantamab-Mafodotin) in der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (MM), die zuvor drei oder mehr Therapielinien erhalten haben, refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und einer Immunmodulierenden Substanz sind und bei denen eine Behandlung mit einem Anti-CD38 Antikörper versagt hat (DREAMM-2).</p> <p><b>Title (original):</b> <i>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)</i></p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Das Multiple Myelom ist eine seltene, heterogene maligne Erkrankung, die durch eine Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist. Plasmazellen entsprechen dem letzten Stadium der Differenzierung der B-lymphatischen Zellen, dementsprechend wird das Multiple Myelom nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugeordnet.</p> <p>Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug conjugate, (ADC)), das an das B-Zell Maturation (Reifungs-) Antigen (BCMA) bindet. Es besteht aus einem humanisierten monoklonalen Antikörper (mAK), an den mittels eines Cystein-Linkers eine zytotoxische Substanz, der Mikrotubulusinhibitor Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) gebunden ist.</p> <p>Erste klinische Daten vom 26. Juni 2017 aus der Studie BMA117159 (DREAMM-1) an intensiv vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (RRMM) (n=35, Dosis: 3,4 mg/kg) haben eine Gesamtansprechrates (ORR) von 60% gezeigt [95% KI: 42,1%, 76,1%].</p> <p>In dieser Studie wurde der maximale Effekt bezüglich ORR bei einer Dosierung von 3,4 mg/kg beobachtet, aber bei einer erheblichen Anzahl der Studienteilnehmer wurden ein Aufschieben der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich, damit unerwünschte</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>Ereignisse behandelt werden konnten. Um zusätzliche Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei einer niedrigeren Dosis zu generieren und dabei den Patienten eine Möglichkeit zu bieten, klinisch zu profitieren, wurde ein zweiter Behandlungsarm mit einer Dosis von 2,5 mg/kg in diese Studie aufgenommen.</p> <p>Das zweiarmige Design mit zwei Dosierungen von Belantamab-Mafodotin und einer Zwischenauswertung zur Überprüfung der Wirksamkeit beider Dosierungen (futility analysis) ist für diese Population gerechtfertigt, da es für diese schwer erkrankten und mehrfach vorbehandelten Studienteilnehmer keine zugelassene alternative Vergleichsbehandlung gibt.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Die wichtigsten <u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status von 0-2</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines Multiplen Myeloms (MM) gemäß der IMWG (International Myeloma Working Group) Definition und             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bereits durchgeführte Stammzelltransplantation oder dafür ungeeignet und</li> <li>▪ Versagen auf mindestens drei vorausgegangene Anti-Myelom Behandlungen, darunter ein CD38-Antikörper in Mono- oder Kombinationstherapie und</li> <li>▪ Refraktär auf IMiD® (z.B. Lenalidomid oder Pomalidomid und PI (z.B. Bortezomib, Ixazomib oder Carfilzomib)</li> </ul> </li> <li>• Bei dem Patienten liegt eine messbare Läsion vor, wobei mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dl (<math>\geq 5</math> g/l)</li> <li>▪ M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 Std</li> <li>▪ Test auf freie Leichtketten (FLC) im Serum: Konzentration der beteiligten FLC <math>\geq 10</math> mg/l (<math>\geq 100</math> mg/l) und anormaler Quotient der freien Leichtketten im Serum (<math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>)</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit der Vorgeschichte einer autologen Stammzelltransplantation sind für die Studienteilnahme geeignet, vorausgesetzt die folgenden Eignungskriterien sind erfüllt             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Transplantation fand <math>&gt; 100</math> Tage vor der Aufnahme statt</li> <li>▪ Keine aktive(n) Infektion(en)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Der Patienten erfüllt alle übrigen in diesem Prüfplan beschriebenen Eignungskriterien</li> <li>• Adäquate Organfunktionen (Leber, Niere, Herz/Kreislauf und Blutwerte)</li> <li>• Alle vorhergehenden Arzneimittelnebenwirkungen müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses <math>\leq</math> Grade 1 (NCI-CTCAE) sein, mit Ausnahme von Alopezie und peripherer Neuropathie von Grad 2</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Anti-Myelom Therapie innerhalb von 14 Tagen oder von fünf Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, oder Plasmapherese innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Einnahme von Studienmedikation</li> <li>• Systemische Behandlung mit hoch dosiertem Steroid (äquivalent von <math>\geq 60</math> mg Prednison, täglich für <math>\geq 4</math> Tage) innerhalb der letzten 14 Tage, wenn dieses zur Behandlung von MM oder nicht-MM Erkrankungen gegeben wurde</li> <li>• Symptomatische Amyloidose, aktive „Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Myelom-Protein und Hautveränderungen“ (POEMS) Syndrom, aktive Plasmazellleukämie zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation</li> <li>• Einnahme einer anderen Studienmedikation innerhalb von 14 Tagen oder von fünf Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, vor der ersten Einnahme von Studienmedikation dieser Studie. Frühere Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Einnahme von Studienmedikation dieser Studie. Frühere Behandlung mit einer gezielten Therapie gegen das BCMA</li> <li>• Maligne Erkrankungen (andere als Multiples Myelom) von denen der Studienteilnehmer seit mehr als 2 Jahren als geheilt gilt und die nach Meinung des Prüfarztes und des medizinischen Monitors des Sponsors keine Auswirkungen auf die Bewertung des Behandlungseffekts das aktuellen MMs in dieser Studie haben</li> <li>• Anzeichen für ein kardiovaskuläres Risiko</li> </ul> <p>Die Studie wurde in 58 Studienzentren in 8 Ländern, Australien (Anzahl der Studienzentren: n=2), Deutschland (n=6), Frankreich (n=6), Großbritannien</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>(n=7), Italien (n=4), Kanada (n=3), Spanien (n=9) und USA (n=21), durchgeführt.</p> <p>Nach Abschluss der Rekrutierung aller Studienteilnehmer für den randomisierten Hauptteil der Studie, die mit einer zuvor eingefrorenen flüssigen Lösung mit Belantamab-Mafodotin behandelt wurden, und mit der Verfügbarkeit eines Lyophilisat zur Aufbereitung von Belantamab-Mafodotin, wurde eine Kohorte von weiteren 25 Studienteilnehmern eingeschlossen. Die Patienten dieser Kohorte wurden in 8 Studienzentren in USA (Anzahl der Patienten: n=24) sowie ein Studienzentrum in Australien (n=1) eingeschlossen und hatten einen mit der Hauptstudie identischen Studienablauf.</p> <p>Insgesamt wurden 30 der Studienteilnehmer in die augenbezogenen Teilstudie eingeschlossen, davon 17 Patienten mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht und 13 Patienten mit einer Dosierung von 3,4 mg/kg Körpergewicht, die innerhalb der ersten 4 Zyklen topische Kortikosteroide in ein Auge erhalten haben.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Für den Hauptteil der Studie gab es zwei Behandlungsarme mit unterschiedlichen Dosierungen von Belantamab-Mafodotin.</p> <p><b>Behandlungsarm 1: (n=97)</b> Belantamab-Mafodotin (eingefrorene flüssige Lösung) 2,5 mg/kg Körpergewicht</p> <p><b>Behandlungsarm 2: (n=99)</b> Belantamab-Mafodotin (eingefrorene flüssige Lösung) 3,4 mg/kg Körpergewicht</p> <p>Die Studienmedikation wurde einmal alle 3 Wochen am Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht. Die Infusion erfolgte über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten.</p> <p>Dosisanpassungen konnten ab dem ersten Zyklus unter Anwendung der im Protokoll festgelegten Kriterien und der dort gegebenen Anleitung erfolgen. Ab Protokoll Amendment 5 erfolgten Dosisanpassungen aufgrund von kornealen Ereignissen symptomunabhängig.</p> <p>Die Studienteilnehmer werden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität oder bis zu einem bestätigten kompletten Ansprechen, beziehungsweise bis zum Tod oder dem Widerruf der Einverständniserklärung, behandelt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>Eine Prä-Infusionsmedikation ist nicht erforderlich, außer sie wird vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet.</p> <p>In den Studienaufbau ist eine unabhängige Kohorte von 25 zusätzlichen Teilnehmern einbezogen:</p> <p><b>Behandlungsarm 3: (n=25)</b>            Belantamab-Mafodotin (Lyophilisat)            3,4 mg/kg Körpergewicht</p> <p>Diese Kohorte wurde nach Abschluss der Rekrutierung aller Studienteilnehmer für den Hauptteil der Studie und nachdem das Lyophilisat verfügbar wurde, eingeschlossen. Das Dosierungs- und Behandlungsschema war identisch zu dem des Hauptteils der Studie.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin bei Studienteilnehmern mit Multiplen Myelom mit drei oder mehr vorausgegangenen Therapielinien, die gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator refraktär sind und bei denen während der Behandlung mit einem CD38-Antikörper eine Krankheitsprogression eingetreten ist.</p>
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primärer Endpunkt</b>  <u>Gesamtansprechrates (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil der Patienten mit bestätigtem partiellem Ansprechen (PR) oder besser (einschließlich sehr gutes partielles Ansprechen [VGPR], vollständiges Ansprechen [CR] und stringentes vollständiges Ansprechen [sCR]) gemäß den Kriterien der IMWG, festgestellt von einem unabhängigen Gutachterkomitee (Independent Review Committee, IRC)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil der Patienten mit bestätigter PR oder besser (einschließlich VGPR, CR oder sCR) nach IMWG-Kriterien, festgestellt durch den Prüfarzt</li> </ul> <p><u>Klinische Verbesserungsrate (CBR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil der Patienten mit bestätigtem minimalem Ansprechen (MR) oder besser nach IMWG-Kriterien, festgestellt von einer IRC</li> </ul> <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit vom ersten dokumentierten Anzeichen eines partiellen Ansprechens (PR) oder besser bis zum Datum des ersten Auftretens einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod aufgrund einer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>Krankheitsprogression (PD) bei Teilnehmern, die ein Gesamtansprechen, d.h. ein bestätigtes partielles Ansprechen (PR) oder besser erreichen</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Anzeichen für ein Ansprechen (partielles Ansprechen [PR] oder besser)</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Zeit bis zur Progression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod aufgrund der Krankheitsprogression (PD)</li> </ul> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• EORTC QLQ-MY20</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Schwere von UE sowie Tod <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UE</li> <li>▪ SUE</li> <li>▪ UE von besonderem Interesse</li> <li>▪ Okulare Befunde ophthalmischer Untersuchungen</li> </ul> </li> <li>• klinische und Laboruntersuchungen (Hämatologie und Chemie, körperliche Untersuchung, Messung der Vitalzeichen und diagnostische Tests)</li> <li>• symptomatische unerwünschte Wirkungen (vom Patienten selbst angegeben) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PRO-CTCAE</li> <li>▪ NEI-VFQ-25</li> <li>▪ OSDI</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmakonzentrationen von GSK2857916 (ADC, Gesamt-mAK und Cys-mcMMAF). Abgeleitete Werte der Pharmakokinetikparameter (z.B. AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>)</li> </ul> <p><b>Immunogenität</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz und Titer von Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Belantamab-Mafodotin</li> </ul> <p><b>Ziele der augenbezogenen Teilstudie</b></p> <p>Beschreibung der Unterschiede der Hornhautbefunde in jedem Auge auf der Grundlage von Augenuntersuchungen.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p><b>Fallzahlberechnung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgangspunkt für die Fallzahlberechnung mit der Software East 6.4 war eine Ansprechrate von <math>\geq 33\%</math> in den GSK2857916-Armen und <math>\leq 15\%</math> historischen Kontrolle (<math>H_0</math>: <math>ORR \leq 15\%</math>) mit einem Signifikanzniveau von 1,25% (einseitig)</li> <li>• Ungefähr 170 Studienteilnehmer sollten voruntersucht werden, damit mindestens 155 Studienteilnehmern an ungefähr 60 Prüfstellen eingeschlossen werden können (65 pro Studienarm und 25 weitere Patienten in die unabhängige Kohorte mit dem lyophilisiertem Medikament)</li> <li>• Simulationen mit 65 Studienteilnehmern pro Behandlungsarm ergaben eine Teststärke von 86,90% bei einem einseitigen Typ 1 Fehler von 1,23%</li> <li>• Wegen der Überrekrutierung wurden etwa 200 Studienteilnehmer (100 pro Behandlungsarm) randomisiert und mit der eingefrorenen flüssigen Lösung behandelt. Bei der finalen Auswertung wird die Nullhypothese abgelehnt, wenn die untere Grenze des exakten 2-seitigen 97,5%-Konfidenzintervall die Rate von 15% übertrifft</li> </ul> <p><b>Interim Analysen (IA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für jeden Behandlungsarm wurde eine IA (futility Analyse) für den Endpunkt ORR geplant, wenn für ca. 25 Studienteilnehmer (ca. 38% der geplanten Daten) Daten vorlagen</li> <li>• Abbruchschwelle wurde auf <math>ORR=0,16</math> (d.h. vier Responder von 25 behandelten Studienteilnehmern) festgelegt</li> </ul>
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Randomisierung für den Hauptteil erfolgte zentral mittels IVRS</li> <li>• Studienteilnehmer wurden zufällig, basierend auf einem - unter Aufsicht des Sponsors erstellten - computergestützten Randomisierungsplan, einem von zwei Behandlungsarmen, mit unterschiedlichen Dosierungen von Belantamab-Mafodotin, zugeordnet</li> <li>• Randomisierung wurde durch die Verwendung zufällig umgestellter Blöcke, gleichgewichtet und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>durch das ISS-Staging (I, II, III) und den Refraktäritätsstatus (nicht-refraktär, refraktär auf PI oder IMiD® oder refraktär auf beide PI und IMiD®) stratifiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Randomisierung für die unabhängige Kohorte der mit Lyophilisat behandelten Studienteilnehmer erfolgte nicht</li> <li>• Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der nicht vorhandenen Verblindung (offene Studie) wird das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft</li> </ul> <p>Zusätzlich wurde bei der Studie eine Subpopulation mit geplant bis zu 30 Teilnehmern (15 pro Dosierungsstufe) ausgewertet, um die Wirkung von zur Anwendung am Auge bestimmten topischen Kortikosteroiden auf mit Belantamab-Mafodotin assoziierte, die Hornhaut betreffende, Befunde zu untersuchen und diese Befunde näher zu beschreiben.</p>
9	Verblindung	Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte gegenüber der Behandlung verblindet waren.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist ein Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Es wird kein Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen mit unterschiedlicher Dosierung von Belantamab-Mafodotin durchgeführt.</p> <p>Die Wirksamkeitsendpunkte wurden entsprechend der 2016 International Myeloma Working Group (IMWG) Response Criteria bewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durch ein IRC (Independent Review Committee)</li> <li>• durch den Prüfarzt</li> </ul> <p>Remissionskategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: bestätigtes partielles Ansprechen (PR) oder besser <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sCR: stringentes vollständiges Ansprechen</li> <li>▪ CR: vollständiges Ansprechen</li> <li>▪ VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</li> <li>▪ PR: partielles Ansprechen</li> </ul> </li> <li>• CBR: MR oder ORR</li> <li>• MR: minimales Ansprechen</li> <li>• SD: stabile Erkrankung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>Patienten mit unbekannter oder nicht beobachteter Response werden als non-Responder gezählt.</p> <p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Ansprechkategorien ORR, PR, VGPR, CR, sCR, MR, SD</li> <li>• Übereinstimmung zwischen dem IRC und dem Prüfarzt wird prozentual angegeben.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><u>Gesamtansprechrates (ORR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit ORR</li> <li>• Exaktes zweiseitiges 95% und 97,5% Konfidenzintervall</li> <li>• Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und IRC</li> </ul> <p><u>Klinische Verbesserungsrate (CBR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit CBR (MR oder besser)</li> <li>• Exaktes zweiseitiges 95% und 97,5% Konfidenzintervall</li> <li>• Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier Methode</li> <li>• Mediane PFS, erstes und drittes Quartil, 6-monatige PFS Rate sowie die 95% KI werden anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet.</li> <li>• Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC</li> </ul> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Analyse: Median, Quartil</li> <li>• Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC</li> </ul> <p><u>Dauer des Ansprechens (DoR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier Methode für Patienten mit bestätigter PR oder besser.</li> <li>• Median, erstes und drittes Quartil sowie 95% KI nach der Brookmeyer-Crowley Methode</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC</li> </ul> <p><u>Zeit bis zur Progression (TTP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier Methode</li> <li>• Median, erstes und drittes Quartil sowie 95% KI berechnet anhand der Brookmeyer-Crowley Methode</li> <li>• Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC</li> </ul> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier Methode: Median, erstes und drittes Quartil sowie deren 95% KI. Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt von 6, 12 und 18 Monaten</li> <li>• Graphische Darstellung der Überlebenskurven</li> </ul>																				
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p><b>Datenschnitt: 21.06.2019</b></p> <p>Screening: N=293  Studieneinschluss: N=221  Randomisierung: N=196  Lyophilisat Kohorte: N=25</p> <p><b>Behandlungsarm 1 (randomisiert)  (2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=97  Safety-Population: N=95</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="text-align: right; width: 20%;">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Behandlungsabbruch:</td> <td style="text-align: right;">73 (77%)</td> </tr> <tr> <td>  ▪ PD:</td> <td style="text-align: right;">59 (62%)</td> </tr> <tr> <td>  ▪ UE:</td> <td style="text-align: right;">7 (7%)</td> </tr> <tr> <td>  ▪ Widerruf der Einwilligung:</td> <td style="text-align: right;">1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>  ▪ Entscheidung des Arztes:</td> <td style="text-align: right;">4 (4%)</td> </tr> <tr> <td>  ▪ Fehlende Wirksamkeit:</td> <td style="text-align: right;">1 (1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Behandlungsarm 2 (randomisiert)  (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=99  Safety-Population: N=99</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="text-align: right; width: 20%;">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Behandlungsabbruch:</td> <td style="text-align: right;">74 (75%)</td> </tr> <tr> <td>  ▪ PD:</td> <td style="text-align: right;">56 (57%)</td> </tr> </tbody> </table>		n (%)	• Behandlungsabbruch:	73 (77%)	▪ PD:	59 (62%)	▪ UE:	7 (7%)	▪ Widerruf der Einwilligung:	1 (1%)	▪ Entscheidung des Arztes:	4 (4%)	▪ Fehlende Wirksamkeit:	1 (1%)		n (%)	• Behandlungsabbruch:	74 (75%)	▪ PD:	56 (57%)
	n (%)																					
• Behandlungsabbruch:	73 (77%)																					
▪ PD:	59 (62%)																					
▪ UE:	7 (7%)																					
▪ Widerruf der Einwilligung:	1 (1%)																					
▪ Entscheidung des Arztes:	4 (4%)																					
▪ Fehlende Wirksamkeit:	1 (1%)																					
	n (%)																					
• Behandlungsabbruch:	74 (75%)																					
▪ PD:	56 (57%)																					

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UE: 10 (10%)</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 3 (3%)</li> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 4 (4%)</li> <li>▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%)</li> </ul> <p><b>Behandlungsarm 3 (Lyophilisat Kohorte) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=25 Safety-Population: N=24</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsabbruch: 14 (58%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD: 11 (46%)</li> <li>▪ UE: 1 (4%)</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 0</li> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 2 (8%)</li> <li>▪ Fehlende Wirksamkeit: 0</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Datenschnitt: 31.01.2020</b></p> <p><b>Behandlungsarm 1 (randomisiert) (2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=97 Safety-Population: N=95</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Behandlung: 10 (11%)</li> <li>• Behandlungsabbruch: 85 (89%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD: 69 (73%)</li> <li>▪ UE: 8 (8%)</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 2 (2%)</li> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 4 (4%)</li> <li>▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%)</li> <li>▪ <i>Lost to follow-up</i>: 1 (1%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Behandlungsarm 2 (randomisiert) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=99 Safety-Population: N=99</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Behandlung: 13 (13%)</li> <li>• Behandlungsabbruch: 86 (87%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD: 65 (66%)</li> <li>▪ UE: 12 (12%)</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 4 (4%)</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 4 (4%)</li> <li>▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%)</li> </ul> <p><b>Behandlungsarm 3 (Lyophilisat Kohorte) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=25 Safety-Population: N=24</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Behandlung: 4 (17%)</li> <li>• Behandlungsabbruch: 20 (83%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD: 16 (67%)</li> <li>▪ UE: 2 (8%)</li> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 2 (8%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Datenschnitt: 31.03.2022 (Finale Analyse)</b></p> <p><b>Behandlungsarm 1 (randomisiert) (2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=97 Safety-Population: N=95</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Behandlung: 0 (0%)</li> <li>• Behandlungsabbruch: 95 (100%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD: 73 (77%)</li> <li>▪ UE: 11 (12%)</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 3 (3%)</li> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 5 (5%)</li> <li>▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%)</li> <li>▪ <i>Lost to follow-up</i>: 1 (1%)</li> <li>▪ Studienbehandlungsperiode abgeschlossen: 1 (1%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Behandlungsarm 2 (randomisiert) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=99 Safety-Population: N=99</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Behandlung: 0 (0%)</li> <li>• Behandlungsabbruch: 99 (100%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD: 72 (73%)</li> <li>▪ UE: 12 (12%)</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 5 (5%)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 5 (5%)</li> <li>▪ Studienbehandlungsperiode abgeschlossen: 4 (4%)</li> <li>▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%)</li> </ul> <p><b>Behandlungsarm 3 (Lyophilisat Kohorte) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</b></p> <p>Analyse-Population: N=25 Safety-Population: N=24</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Behandlung: 0 (0%)</li> <li>• Behandlungsabbruch: 24 (100%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD: 19 (79%)</li> <li>▪ UE: 2 (8%)</li> <li>▪ Widerruf der Einwilligung: 1 (1%)</li> <li>▪ Entscheidung des Arztes: 2 (8%)</li> </ul> </li> </ul>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studienbeginn: 18.06.2018</p> <p>1. Datenschnitt: 21.06.2019</p> <p>2. Datenschnitt: 20.09.2019</p> <p>3. Datenschnitt: 31.01.2020</p> <p>4. Datenschnitt (Finale Analyse): 31.03.2022</p> <p>Studienende: 31.03.2022</p> <p><b>Mediane Nachbeobachtungszeit (Finale Analyse):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsarm 1 (2,5 mg/kg), n=97: 12,48 Monate</li> <li>• Behandlungsarm 2 (3,4 mg/kg), n=99: 13,77 Monate</li> <li>• Behandlungsarm 3 (3,4 mg/kg Lyo), n=25: 24,48 Monate</li> </ul> <p>Die Nachbeobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Studienkontakt oder Tod.</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Charakteristika der Studienteilnehmer zu Baseline sind in Modul 4.3.2.3 beschrieben.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	<p>Es handelt es sich um eine randomisierte zweiarmige Studie, in der die Studienmedikation in zwei verschiedenen Dosierungen getestet wurde.</p> <p>Durch die Randomisierung wurde die Äquivalenz der Gruppen bei Baseline gewährleistet. Ein Vergleich der beiden Studienarme fand nicht statt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Für die Analysen wurde Patienten, die in allen Studienabschnitten mit der gleichen Dosis des Studienmedikaments [2,5 mg/kg Körpergewicht/ 3,4 mg/kg Körpergewicht bzw. 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat)] behandelt wurden, in einer Gruppe zusammengefasst.</p> <p><b>All treated Population (n=221)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=97</li> <li>• 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=99</li> <li>• 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin (Lyophilisat) n=25</li> </ul> <p><b>Safety-Population (n=218)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=95</li> <li>• 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=99</li> <li>• 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin (Lyophilisat) n=24</li> </ul>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) sind in Abschnitt 4.3.2.3.4 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	<p>Gemäß RAP waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ORR nach den folgenden Faktoren geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl vorheriger Therapielinien (<math>\leq 4</math>, <math>&gt;4</math>)</li> <li>• Zytogenetisches Risiko (hoch, nicht hoch)</li> <li>• Alter (18-<math>&lt;65</math>, 65-<math>&lt;75</math>, <math>\geq 75</math>)</li> <li>• Geschlecht (m/w)</li> <li>• Ethnie (kaukasisch, afroamerikanisch, andere)</li> <li>• ISS-Stadium bei Screening (I, II, III, andere (unbekannt oder fehlend))</li> <li>• Status der Niereninsuffizienz zu Baseline in eGFR ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Normal (<math>\geq 90</math>), Mild (<math>\geq 60</math>, <math>&lt;90</math>), Moderat (<math>\geq 30</math>, <math>&lt;60</math>), schwer (<math>\geq 15</math>, <math>&lt;30</math>))</li> <li>• Myelomatyp (IgG vs. Nicht-IgG)</li> <li>• Refraktär gegenüber vorheriger Krebstherapie (irgendein PI, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, ein IMiD®, Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, ein monoklonaler Antikörper, Elotuzumab, Isatuximab, Daratumumab (in Kombination und allein), PI+</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		IMiD®, Daratumumab+PI+ IMiD®, Pentarefraktär) Post-hoc wurde noch eine Subgruppenanalyse nach dem Faktor extramedulläre Erkrankung bei Screening (ja/nein) durchgeführt.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) zu unerwünschten Ereignissen sind in Modul 4.3.2.3.4 dargestellt.
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) zeigten, dass die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin in einer stark vorbehandelten Population wirksam ist und ein handhabbares Sicherheitsprofil aufweist. <ul style="list-style-type: none"> <li>Die nachgewiesene ORR von 32% (2,5 mg/kg) und 35% (3,4 mg/kg) in der finalen Analyse und insbesondere das tiefe und dauerhafte Ansprechen bestätigen, dass Belantamab-Mafodotin eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Aktivität aufweist.</li> <li>Sowohl die Dosierung 2,5 mg/kg als auch 3,4 mg/kg, die alle drei Wochen als etwa 30-minütige Infusion verabreicht werden, haben ein positives Nutzen/Risiko-Profil mit ähnlicher klinischer Aktivität.</li> <li>Die 2,5 mg/kg-Dosis erforderte weniger häufige Dosisverzögerungen und -senkungen und scheint eine geringere Inzidenz von unerwünschten Ereignissen wie Thrombozytopenie, Infektionen und Blutungen aufzuweisen.</li> <li>Keine neuen Sicherheitssignale</li> </ul> Auf der Grundlage der verfügbaren Wirksamkeits-, Sicherheits- und PK-Daten beträgt die empfohlene Dosis von Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg alle 3 Wochen.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k.A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel limitiert (Evidenzlevel IV).
<b>a: nach TREND 2004</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

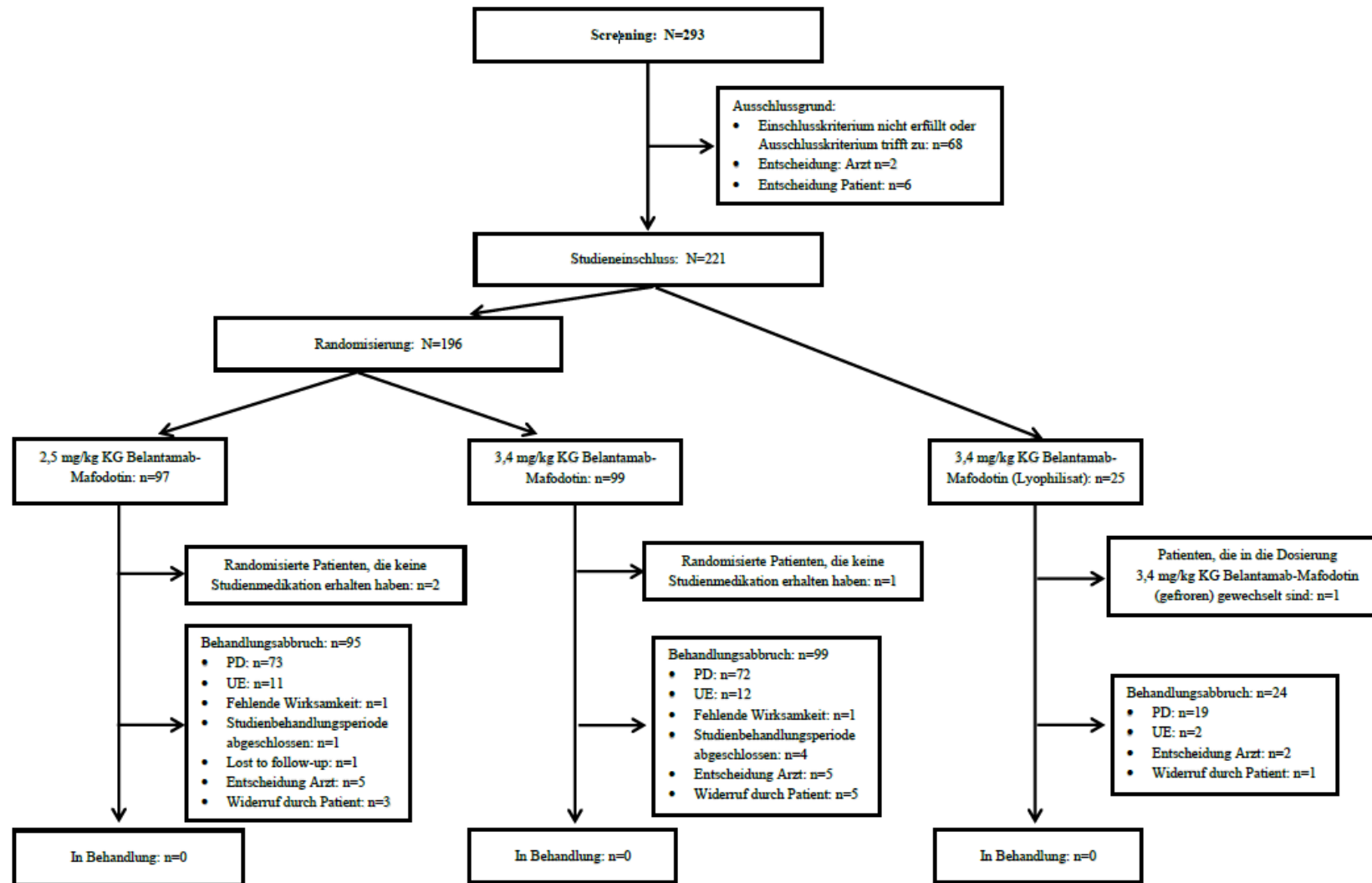


Abbildung 4-62: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 205678 (DREAMM-2, Datenschnitt vom 31.03.2022)

PD: Progressive Erkrankung, UE: Unerwünschtes Ereignis

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 204795 (DREAMM-3)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Lowdose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM-3) (Studienprotokoll, Amendment 5, vom 07 September 2022)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch



Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. Für die Nutzenbewertung gemäß Zulassungstext konnte jedoch nur eine kleine, aus der Studienpopulation zugeschnittene, Zielpopulation herangezogen werden (Teilpopulation 5L+). Da das Kriterium zur Selektion dieser Zielpopulation, die nur 13,5% (n=44) der insgesamt eingeschlossenen Patienten (N=325) umfasst, bei der Randomisierung nicht Bestandteil der Stratifizierung war, ist die Wahrung der Randomisierung nicht gewährleistet. Aus diesem Grund, sowie aufgrund des offenen Studiendesigns, wird das Verzerrungspotenzial der Studie 207495 (DREAMM-3), für die in diesem Nutzendossier herangezogene Zielpopulation, als hoch eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtansprechen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Klinische Verbesserungsrate (CBR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Klinische Verbesserungsrate (CBR) gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Besten Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Besten Ansprechen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DoR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens (DoR) gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**

- PFS
- PFS2

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelte es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für die Analyse der Endpunkte zu Progressionsfreiem Überleben (PFS, PFS2) gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Minimal Residual Disease (MRD)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Minimal Residual Disease (MRD) gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: EORTC**

- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ-MY20

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse der Endpunkte des EORTC (QLQ-C30, QLQ-MY20) gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

---

**Endpunkte: PGI-Items****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse des Endpunktes PGI-Items gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\leq 2$  und  $\geq 3$
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüferärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse der Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

---

**Endpunkte zu symptomatischen Unerwünschten Ereignissen**

- PRO-CTCAE
- OSDI

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 207495 (DREAMM-3) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfer und Studienpersonal waren nicht verblindet. Für die Analyse der Endpunkte OSDI und PRO-CTCAE gibt es keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Aufgrund der sehr kleinen Zielpopulation (13,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) die für dieses Nutzendossier herangezogen werden konnte und auch wegen des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

---

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205678 (DREAMM-2)

Studie: 205678 (DREAMM-2)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht: 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) vom 10. Oktober 2022	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten der Studie 205678 werden in die Behandlungsarme 2,5 mg/kg Körpergewicht und 3,4 mg/kg Körpergewicht randomisiert. Ein Vergleich der beiden Studienarme findet nicht statt und es wird lediglich der für das Dossier relevante 2,5 mg/kg Körpergewicht Studienarm betrachtet. Die Studie wird somit wie eine nicht randomisierte Studie bewertet.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie 205678 (DREAMM-2) erfolgte eine Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsarme 2,5 mg/kg Körpergewicht und 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin.

Nachdem alle Patienten für den randomisierten Teil der Studie eingeschlossen waren und Belantamab-Mafodotin als Lyophilisat verfügbar war, wurden 25 Patienten in die Lyophilisat-

---

Kohorte der Studie eingeschlossen und mit 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin, analog zu den randomisierten Patienten, behandelt.  
Eine zeitliche Parallelität der beiden Behandlungsarme wurde eingehalten.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 205678 (DREAMM-2) wurde als randomisierte, offene Studie ohne Kontrollarm durchgeführt. Die stratifizierte Randomisierung wurde zentral mit einem interaktiven Randomisierungssystem durchgeführt.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 205678 (DREAMM-2) wurde als randomisierte, offene Studie durchgeführt, bei der weder Patient noch die behandelnde Person verblindet waren.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie 205678 (DREAMM-2) wurde als randomisierte, offene Studie durchgeführt, bei der weder Patient noch die behandelnde Person verblindet waren.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Gesamtansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Klinische Verbesserungsrate****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Dauer des Ansprechens****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Minimal Residual Disease****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: OSDI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein



Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: EORTC QLQ-C30**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: EORTC QLQ-MY20**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: NEI-VFQ-25****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: UE, SUE, UE CTCAE  $\geq 3$ , SUE, die zum Tod führten, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zur Dosisreduktion führten, UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten, UE von besonderem Interesse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.  
Alle UEs wurden nach MedDRA kodiert.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: PRO-CTCAE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.



Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen und Abbildungen**

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.