

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin**

**Nutzenbewertung nach Fristablauf**

Datum der Veröffentlichung: 3. Juli 2023

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
Hintergrund .....	10
1 Fragestellung .....	11
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	12
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	12
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	13
2.2.1 Studie DREAMM-3 .....	13
2.2.2 Studie DREAMM-2 .....	18
2.3 Endpunkte.....	23
2.3.1 Mortalität.....	24
2.3.2 Morbidität.....	25
2.3.3 Lebensqualität .....	29
2.3.4 Sicherheit .....	32
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte .....	38
2.4 Statistische Methoden.....	40
2.4.1 Studie DREAMM-3 .....	40
2.4.2 Studie DREAMM-2 .....	41
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	42
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	44
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	44
3.1.1 Studie DREAMM-3 .....	44
3.1.2 Studie DREAMM-2 .....	48
3.2 Mortalität.....	52
3.2.1 Studie DREAMM-3 .....	52
3.2.2 Studie DREAMM-2 .....	54
3.3 Morbidität.....	55
3.3.1 Studie DREAMM-3 .....	55
3.3.2 Studie DREAMM-2 .....	58
3.4 Lebensqualität .....	58
3.4.1 Studie DREAMM-3 .....	58
3.4.2 Studie DREAMM-2 .....	60
3.5 Sicherheit .....	61
3.5.1 Studie DREAMM-3 .....	61
3.5.2 Studie DREAMM-2 .....	68

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	75
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Belantamab-Mafodotin.....	75
4.2	Design und Methodik der Studie .....	76
4.2.1	Studie DREAMM-3 .....	76
4.2.2	Studie DREAMM-2 .....	77
4.3	Mortalität.....	78
4.4	Morbidität.....	79
4.4.1	Studie DREAMM-3 .....	79
4.4.2	Studie DREAMM-2 .....	79
4.5	Lebensqualität .....	79
4.5.1	Studie DREAMM-3 .....	79
4.5.2	Studie DREAMM-2 .....	80
4.6	Sicherheit .....	80
4.6.1	Studie DREAMM-3 .....	80
4.6.2	Studie DREAMM-2 .....	81
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	82
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	83
	Referenzen .....	86
	Anhang .....	89

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	12
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie DREAMM-3.....	13
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie DREAMM-3 ...	16
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie DREAMM-3 .....	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie DREAMM-2.....	18
Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie DREAMM-2 ...	21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie DREAMM-2 .....	22
Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 .....	23
Tabelle 9: GSK-Skala für korneale Ereignisse.....	33
Tabelle 10: Antwortbogen PRO-CTCAE-Kategorien.....	35
Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie DREAMM-3 .....	38
Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie DREAMM-2 .....	39
Tabelle 13: Verzerrungspotential der Studie DREAMM-3.....	42
Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie DREAMM-3 .....	43
Tabelle 15: Allgemeine Angaben; Studie DREAMM-3, Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	44
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	45
Tabelle 17: Folgetherapien; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	47
Tabelle 18: Allgemeine Angaben; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG .....	48
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population.....	49
Tabelle 20: Folgetherapien; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population.....	51
Tabelle 21: Gesamtüberleben; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	52
Tabelle 22: Gesamtüberleben; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population.....	54
Tabelle 23: Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30, Anteil der Personen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	56

Tabelle 24: Myelomspezifische Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20/IL52), Anteil der Personen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	57
Tabelle 25: Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30, Anteil der Personen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	59
Tabelle 26: Visusbezogene Lebensqualität mittels NEI VFQ-25; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation.....	60
Tabelle 27: Zusammenfassung der UE; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	61
Tabelle 28: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10$ %; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	62
Tabelle 29: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022.....	64
Tabelle 30: SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	66
Tabelle 31: UE von besonderem Interesse; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022.....	67
Tabelle 32: Augentoxizität (mittels OSDI), Anteil der Personen mit Verschlechterung um $\geq 15$ % der Skalenspannweite (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022 .....	68
Tabelle 33: Zusammenfassung der UE; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation...	69
Tabelle 34: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10$ %; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation...	69
Tabelle 35: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation .....	71
Tabelle 36: SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation...	72
Tabelle 37: UE von besonderem Interesse; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation...	72
Tabelle 38: Augentoxizität (mittels OSDI); Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation...	74
Tabelle 39: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Teilpopulation 5L+ der Studie DREAMM-3; Datenschnitt: 12.09.2022.....	84

Tabelle 40: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die bewertungsrelevante Kohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG in der Studie DREAMM-2.....	85
Tabelle 41: Progressionsfreies Überleben; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022.....	89
Tabelle 42: Gesamtansprechen gemäß IRC; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population.....	91

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022.....	53
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben; Studie DREAMM-3, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population .....	54
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve „Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )“; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022.....	90
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve „Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE“; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022.....	90

## Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dex	Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy – General, Item GP 5
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IL52	Domäne „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20
IMWG	International Myeloma Working Group
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Gutachterkomitee (Independent Review Committee)
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
Pom	Pomalidomid

PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – 20-item Multiple Myeloma Module
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	stringentes vollständiges Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

## Hintergrund

Belantamab-Mafodotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 3. April 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 3. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Belantamab-Mafodotin (BLENREP®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [3]:

Multiples Myelom bei erwachsenen Patientinnen und 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.

Gemäß Fachinformation (FI) beträgt die zugelassene Dosierung 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
DREAMM-2 <sup>1)</sup> (Studie 205678)	Ja	Ja	Ja	–
DREAMM-3 <sup>2)</sup> (Studie 207495)	Ja	Ja	Ja	–

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Die Vorlage der Studie DREAMM-3 war eine von der EMA auferlegte Verpflichtung im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen [2]. Die finalen Ergebnisse der Studie DREAMM-3 müssen bis Juli 2024 bei der EMA vorgelegt werden.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 04.03.2021 die Geltungsdauer des Beschlusses zu Belantamab-Mafodotin bis zum 01.09.2022 befristet und in zwei weiteren Beschlüssen die Geltungsdauer der Befristung auf den 01.04.2023 geändert [6]. Die ursprüngliche Befristung fand ihren sachlichen Grund darin, dass auf Basis der pivotalen einarmigen Phase-II-Studie DREAMM-2 aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin getroffen werden können und weitere klinische Daten aus einer direkten Vergleichsstudie (DREAMM-3) erwartet werden konnten [6,7]. Auflagen der Befristung waren die Einreichung der Zwischenergebnisse der Studie DREAMM-3.

#### Zur Nutzenbewertung für Belantamab-Mafodotin herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Belantamab-Mafodotin [8]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie DREAMM-2 (Studie 205678) [9,10,11,12]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie DREAMM-3 (Studie 207495) [13,14,15]
- Vorherige Nutzenbewertung zu Belantamab-Mafodotin [5]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Belantamab-Mafodotin basieren auf der Studie DREAMM-3 (Studie 207495) und der Zulassungsstudie DREAMM-2 (Studie 205678). Die Studien und die Interventionen werden in den Tabelle 2 bis Tabelle 7 charakterisiert.

Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie DREAMM-3 lediglich die „Teilpopulation 5L+“ herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation zugeschnitten wurde. Aus der Studie DREAMM-2 wird nur die Behandlungskohorte herangezogen, in der Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG eingesetzt wurde.

### 2.2.1 Studie DREAMM-3

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie DREAMM-3

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>DREAMM-3 ist eine unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid/Dexamethason (Pom/Dex) bei Personen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor 2 oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter mind. zwei aufeinander folgende Zyklen mit Lenalidomid und einem PI, und bei denen innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Behandlung ein Fortschreiten der Krankheit dokumentiert wurde bzw. die nicht angesprochen haben.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (Ja; Nein / Obergrenze von 40 % für die Aufnahme von Teilnehmenden mit vorheriger mAK-CD38-Behandlung), ISS-Stadium (I/II; III) und Anzahl der vorherigen Behandlungslinien (<math>\leq 3</math>; <math>&gt; 3</math> / Obergrenze von 55 % für die Aufnahme von Teilnehmenden mit <math>\leq 3</math> früheren Therapielinien).</p> <p>Die Studie unterteilt sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis)</li> <li>• Behandlung (Tag 1 des ersten Zyklus bis Fortschreiten der Krankheit, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Entzug der Einwilligung zur Studienteilnahme)</li> <li>• Nachbeobachtung (bis Tod oder Studienende)</li> </ul> <p>Die Studie beinhaltet zusätzlich eine Substudie, in die 25 Teilnehmende eingeschlossen wurden, die mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin erhalten haben und KVA-Grad <math>\geq 2</math> behandlungsbedingte Hornhautereignisse entwickeln. Ziel war es zu untersuchen, ob die Verwendung von BCL während der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin dazu beitragen könnte, die damit verbundene Hornhauttoxizität abzuschwächen.</p> <p>Die Studie ist noch nicht beendet. Es liegt der Studienbericht vom 17.02.2023 für den primären Datenschnitt vom 12.09.2022 vor.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• ECOG-PS: 0–2</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines MM gemäß IMWG-Definition und <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhalt einer autologen SZT oder Ungeeignetheit für SZT;</li> <li>○ Erhalt von mindestens 2 vorausgegangen Anti-Myelom-Therapien, darunter mind. 2 aufeinander folgende Zyklen mit Lenalidomid und einem PI (separat oder in Kombination verabreicht), und dokumentierter Progress bei (oder innerhalb von 60 Tagen nach) Abschluss der letzten Behandlung oder Nicht-Ansprechen auf die letzte Behandlung, wobei Nicht-Ansprechen als Nicht-Erreichen von einem mind. minimalen Ansprechen nach 2 vollständigen Behandlungszyklen definiert ist; in solchen Fällen darf das Nicht-Erreichen von mind. minimalem Ansprechen frühestens 4 Wochen nach der letzten Behandlung festgestellt werden.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer messbaren Erkrankung, definiert über mind. eines der folgenden Kriterien:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dl;</li> <li>○ M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 h;</li> <li>○ Test auf FLC im Serum: Konzentration der beteiligten FLC <math>\geq 10</math> mg/dl und anormaler Quotient der FLC im Serum (<math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>).</li> </ul> </li> <li>• Bei vorangegangener autologer SZT musste die Transplantation <math>&gt; 100</math> Tage zurückliegen und es durfte keine aktive Infektion vorliegen.</li> <li>• Adäquate Organfunktionen (Leber, Niere und Blutwerte).</li> <li>• Alle vorherigen behandlungsbedingten Toxizitäten müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses <math>\leq</math> CTCAE-Grad 1 aufweisen, mit Ausnahme von Alopezie und peripherer Neuropathie des Grades 2.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische Amyloidose, aktives POEMS-Syndrom, aktive Plasmazell-leukämie zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Systemische Anti-Myelom-Therapie oder Verwendung eines Prüfpräparates innerhalb von <math>&lt; 14</math> Tagen oder von 5 Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist vor der ersten Einnahme der Studienmedikation.</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>• Vorausgegangene allogene SZT.</li> <li>• Vorhandensein einer aktiven Nierenerkrankung (Infektion, Dialysepflicht oder andere Erkrankung, die die Sicherheit der/s Studienteilnehmenden beeinträchtigen könnte). Personen mit isolierter Proteinurie infolge von MM waren teilnahmeberechtigt, sofern sie die im Protokoll definierten Kriterien erfüllten.</li> <li>• Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) Pneumonitis, die Steroide erforderte, oder aktuelle Pneumonitis.</li> <li>• Anzeichen für eine Schleimhaut- oder innere Blutung.</li> <li>• Gegenwärtige instabile Leber- oder Gallenerkrankung gemäß Beurteilung des Prüfpersonals, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, persistierende Gelbsucht oder Zirrhose. Stabile chronische Lebererkrankung (einschl. Gilbert-Syndrom oder asymptomatische Gallensteine) oder hepatobiliäre Beteiligung der Malignität ist akzeptabel, wenn ansonsten die Einschlusskriterien erfüllt sind.</li> <li>• Frühere oder bestehende maligne Erkrankungen außer MM, außer die zweite maligne Erkrankung gilt seit mind. 2 Jahren als medizinisch stabil (aktive Therapie ist nicht erlaubt, außer Hormontherapie für diese Erkrankung). Personen mit kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs sind ohne 2-Jahres-Beschränkung zur Studie zugelassen.</li> <li>• Anzeichen für kardiovaskuläres Risiko.</li> <li>• Bestehende Hornhautepithelerkrankung mit Ausnahme einer leichten punktförmigen Keratopathie.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p><u>Gescreent gesamt:</u> N = 434</p> <p><u>Gesamte Studie DREAMM-3</u></p> <p>Randomisiert/Eingeschlossen: N = 325</p> <p>Intervention: N = 218</p> <p>Kontrolle: N = 107</p> <p><u>Teilpopulation 5L+</u></p> <p>Randomisiert/Eingeschlossen: N = 44</p> <p>Intervention: N = 29</p> <p>Kontrolle: N = 15</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b> 108 Zentren in 18 Ländern: Australien (n = 32), Belgien (n = 7), Brasilien (n = 37), Bulgarien (n = 16), China (n = 33), Frankreich (n = 8), Deutschland (n = 1), Griechenland (n = 39), Ungarn (n = 26), Italien (n = 16), Japan (n = 17), Korea (n = 14), Niederlande (n = 2), Polen (n = 11), Russische Föderation (n = 32), Spanien (n = 6), Großbritannien (n = 18), USA (n = 10).</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste/r Patient/in: 02.04.2020</li> <li>• Einschluss letzte/r Patient/in: 18.04.2022</li> <li>• Voraussichtliches Studienende gemäß Modul 4: Juli 2024<sup>1)</sup></li> </ul> <p><b>Datenschnitt</b> Primäre Analyse: 12.09.2022</p>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Progressionsfreies Überleben</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Gesamtansprechen (ORR)</li> <li>• Klinische Verbesserungsrate</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Zeit bis zur Progression</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Befunde der augenärztlichen Untersuchung</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Inzidenz und Titer von Anti-Drug-Antikörper gegen Belantamab-Mafodotin</li> <li>• Symptomatische UE, gemessen mit PRO-CTCAE und OSDI</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30, EORTC IL52 und EORTC QLQ-MY20<sup>2)</sup></li> <li>• MRD-Negativität</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum besten Ansprechen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben 2</li> <li>• Veränderung in Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität, gemessen mit EQ-5D-3L, PGIS und PGIC</li> <li>• Einfluss von UE auf Lebensqualität, gemessen mit FACT-GP5</li> <li>• Anzahl der Besuche in der Notaufnahme / Einrichtung zur Notfallversorgung</li> <li>• Anzahl und Dauer der stationären Krankenhausaufenthalte</li> </ul> <p><b>Substudie</b> Untersuchung von BCL als mögliche Behandlung von Belantamab-Mafodotin-bedingten Hornhautereignissen.</p>

<sup>1)</sup> Da das Studienende der Studie DREAMM-3 ereignisgesteuert und die Studie noch nicht abgeschlossen ist, handelt es sich um einen voraussichtlichen Studienzeitraum.

<sup>2)</sup> EORTC IL52 für Teilnehmende, die unter dem Original-Studienprotokoll eingeschlossen wurden; EORTC QLQ-MY20 für Teilnehmende, die unter Protokoll-Amendment 1 eingeschlossen wurden.

Abkürzungen: BCL: Verbandskontaktlinsen; BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5-Dimension 3-Level; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy – General, Item GP 5; FLC: Freie Leichtketten; IL52: Domäne „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; KVA: Keratopathy Visual Acuity; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrate; OSDI: Ocular

Surface Disease Index; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PI: Proteasom-Inhibitor; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Myelom-Protein und Hautveränderungen; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology 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; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschte Ereignis.

### Protokolländerungen

Es wurden 5 Änderungen des Originalprotokolls vom 30.09.2019 vorgenommen. Alle Protokolländerungen sind nach Einschluss der ersten Person erfolgt.

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie DREAMM-3*

Amendment	Relevante Änderungen
Amendment 1 vom 23.10.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-MY20 als Endpunkt hinzugefügt.</li> <li>• Ergänzung um die Substudie zu BCL.</li> <li>• „Bestehende Hornhautepithelerkrankung mit Ausnahme einer leichten punktförmigen Keratopathie“ als Ausschlusskriterium hinzugefügt.</li> <li>• Entfernen der QTcF-Kriterien und der reduzierte Ejektionsfraktion aus den Safety-Stoppkriterien.</li> <li>• Die Erfassungsperiode der UE/SUE wurde vom Beginn der Behandlung bis mind. 45 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auf bis mind. 70 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung verlängert.</li> <li>• Streichung der zweiten geplanten PFS-Interimsanalysen (ca. 16 Monate nach Randomisierung) und der ersten geplanten OS-Interimsanalyse (ca. 20 Monate nach Randomisierung).</li> </ul>
Amendment 2 vom 20.09.2021	Zusätzliche OS-Interimsanalyse (bei ca. 40 % der OS-Ereignisse) zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse geplant, um sicherzustellen, dass zum Zeitpunkt der Primäranalyse eine umfassende Berichterstattung vorliegt.
Amendment 3 vom 21.10.2021	Keine relevanten Änderungen.
Amendment 4 vom 20.04.2022	Die finale PFS-Analyse wird durchgeführt, nachdem mindestens 151 Ereignisse eingetreten sind und die ersten 320 Personen für mind. 4 Monate beobachtet wurden (vorher: ca. 196 Ereignisse). Zudem wurde die Interimsanalyse zur Zweckmäßigkeit entfernt.
Amendment 5 vom 07.09.2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Anforderung der Gesundheitsbehörden wurde die Auswertung des primären Endpunkts von einer gemäß der Ansprechkriterien nach Prüfpersonal und Algorithmus abgeleiteten Bewertung des Ansprechens zu einer Bewertung des Ansprechens durch das Prüfpersonal und IRC geändert.</li> <li>• Nach Anforderung der Gesundheitsbehörden wurde der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ so geändert, dass Tod jeglicher Ursache als Ereignis eingeschlossen wurde (vorher: Tod aufgrund von Krankheitsprogression).</li> <li>• Dosisanpassung im Interventionsarm für Kreatinin und ACR aktualisiert, um mit CTCAE übereinzustimmen.</li> </ul>

Abkürzungen: ACR: Albumin-Kreatinin-Quotient; BCL: Verbandskontaktlinsen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IRC: Unabhängiges Gutachterkomitee; k. A.: keine Angabe; PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – 20-item Multiple Myeloma Module; QTcF: Corrected QT interval Fridericia; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie DREAMM-3

Intervention	Kontrolle
<p><b>Belantamab-Mafodotin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg/kg KG intravenöse Infusion an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus.</li> <li>• Dosismodifikationen waren im Protokoll definiert. Eine Dosisreduktion auf 1,92 mg/kg KG war erlaubt.</li> <li>• Die Behandlung erfolgte bis Krankheitsprogression, Entzug der Einverständniserklärung, Tod, Auftreten inakzeptabler Toxizitäten (einschl., aber nicht begrenzt auf die im Protokoll definierten Safety-Stoppkriterien<sup>2)</sup>), Lost to Follow-up oder Studienende.<sup>3)4)</sup></li> </ul> <p>Supportive Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaktische konservierungsmittelfreie künstliche Tränen sollten in jedem Auge mindestens 4- bis 8-mal täglich verabreicht werden, beginnend am Zyklus 1 Tag 1 bis zum Behandlungsende. Bei Auftreten von Augensymptomen (z. B. trockene Augen) kann die Anwendung von künstlichen Tränen je nach Bedarf auf bis zu alle 2 Stunden erhöht werden.</li> <li>• Kortikosteroid-Augentropfen sind nicht zur Prophylaxe erforderlich, können aber therapeutisch eingesetzt werden, wenn dies nach Ermessen eines Augenarztes klinisch angezeigt ist.</li> <li>• Kühlende Augenmasken können an beiden Augen für ca. 1 Stunde, oder so lange es erträglich ist, angewendet werden.</li> </ul>	<p><b>Pomalidomid/Dexamethason</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid (oral): 4 mg täglich an Tag 1–21 jedes 28-Tage-Zyklus.</li> <li>• Dexamethason (oral): 40 oder 20 mg<sup>1)</sup> einmal pro Woche (Tag 1, 8, 15, 22).</li> <li>• Dosismodifikationen gemäß FI im Protokoll erlaubt.</li> <li>• Dauer der Behandlung: siehe Intervention</li> </ul> <p>Supportive Behandlung: Eine thromboembolische Überwachung und Prophylaxe sind empfohlen gemäß den Leitlinien der Institutionen.</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Chronische Behandlung mit oralen Steroiden, die nicht Teil der Studienmedikation waren, war verboten, mit Ausnahme der Behandlung akuter Komplikationen im Zusammenhang mit der Studienmedikation einschl. Prophylaxe und/oder Behandlung von infusionsbezogenen Reaktionen oder Exazerbationen von chronischen Erkrankungen (nicht länger als 7 Tage). Inhalative Steroide waren zur Behandlung von Asthma oder COPD-Exazerbationen erlaubt. Eine chronische Substitutionstherapie mit niedriger Dosis (≤ 10 mg Prednisolon) war bei Nebenniereninsuffizienz erlaubt.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Die Patientinnen und Patienten sollten während der Studie eine umfassende supportive Behandlung erhalten, einschl. Transfusionen von Blutprodukten, Wachstumsfaktoren und, wenn notwendig, eine Behandlung mit Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika und Analgetika. Eine begleitende Therapie mit Bisphosphonaten war erlaubt. Zur Schmerz- oder Stabilitätskontrolle konnte eine lokale Bestrahlung eingesetzt werden.</p>	

<sup>1)</sup> Für Personen > 75 Jahre.

<sup>2)</sup> Kriterien für einen zwingenden permanenten Therapieabbruch:

- Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität (einschl. der im Protokoll definierten Safety-Stoppkriterien, welche sich auf Lebertoxizität, Nierentoxizität, korneale Ereignisse (Grad 4 auf der KVA-Skala), infusionsbedingte Reaktionen (Grad 4), Pneumonitis (Grad 3–4), schwere Hypersensitivität und Anaphylaxie beziehen) oder
- Schwangerschaft.

<sup>3)</sup> Kriterien für einen möglichen permanenten Therapieabbruch:

- Abweichungen vom Protokoll oder
- Entzug der Einverständniserklärung oder
- Entscheidung des Prüfpersonals oder
- Begleitende Erkrankung, die eine weitere Verabreichung der Studienmedikation verhindert oder
- Lost to Follow-up des/der Teilnehmenden oder
- Studienende.

<sup>4)</sup> Alle Teilnehmenden, die die Studienmedikation aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder Tod abbrechen, wurden hinsichtlich PFS, OS und Progression nach nachfolgender Anti-Myelom-Therapie protokollgemäß nachverfolgt.

Abkürzungen: COPD: Chronische obstruktive Lungenerkrankung; FI: Fachinformation; KG: Körpergewicht; KVA: Keratopathy Visual Acuity; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.

## 2.2.2 Studie DREAMM-2

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie DREAMM-2

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>DREAMM-2 ist eine Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin bei Personen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten haben, refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD sind und bei denen eine Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper versagt hat.</p> <p>Die untersuchten Dosierungen umfassen 2,5 und 3,4 mg/kg KG<sup>1)</sup>, welche in 2 parallelen Behandlungsarmen angewendet wurden. Die Zuteilung zu den 2 Dosierungen erfolgte in einer 1:1-Randomisierung stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (<math>\leq 4</math>; <math>&gt; 4</math>) und nach cytogenetischen Risikokategorien (Hohes Risiko definiert als t(4;14), t(14;16) und 17p13del; Nicht-Hochrisiko, alle anderen). Teilnehmende einer weiteren Kohorte wurden mit Belantamab-Mafodotin in Darreichungsform eines Lyophilisats in der Dosierung 3,4 mg/kg KG behandelt.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis)</li> <li>• Behandlung (Tag 1 des ersten Zyklus bis Fortschreiten der Krankheit, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Entzug der Einwilligung zur Studienteilnahme)</li> <li>• Nachbeobachtung (bis Tod oder Studienende)</li> </ul> <p>Die Studie beinhaltet zusätzlich eine Substudie zu ophthalmischen Untersuchungen, an der 30 der eingeschlossenen Personen teilnehmen sollten. Ziel der Substudie war die Untersuchung des Effekts von Steroid-Augentropfen auf korneale Ereignisse.</p> <p>Die Studie ist beendet. Es liegt der finale Studienbericht vom 10.10.2022 vor.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer oder Frauen <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• ECOG-PS: 0–2</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines MM gemäß IMWG-Definition und <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhalt einer SZT oder Ungeeignetheit für SZT;</li> <li>○ Versagen auf mindestens 3 vorausgegangene Anti-Myelom-Therapien, darunter ein CD38-Antikörper (z. B. Daratumumab) in Mono- oder Kombinationstherapie und Refraktärität auf einen IMiD (z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid) und einen PI (z. B. Bortezomib, Ixazomib oder Carfilzomib).</li> </ul> </li> <li>• Vorliegen einer messbaren Erkrankung, definiert über mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dl;</li> <li>○ M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 h;</li> <li>○ Test auf FLC im Serum: Konzentration der beteiligten FLC <math>\geq 10</math> mg/dl und anormaler Quotient der FLC im Serum (<math>&lt; 0,26</math> oder <math>&gt; 1,65</math>).</li> </ul> </li> <li>• Bei vorangegangener autologer SZT musste die Transplantation <math>&gt; 100</math> Tage zurückliegen und es durfte keine aktive Infektion vorliegen.</li> <li>• Adäquate Organfunktionen (Leber, Niere, Herz/Kreislauf und Blutwerte).</li> <li>• Alle vorherigen behandlungsbedingten Toxizitäten müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses <math>\leq</math> CTCAE-Grad 1 aufweisen, mit Ausnahme von Alopezie und peripherer Neuropathie des Grades 2.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Anti-Myelom-Therapie innerhalb von 14 Tagen oder von 5 Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, oder Plasmapherese innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation.</li> <li>• Systemische Behandlung mit hochdosierten Steroiden (äquivalent zu <math>\geq 60</math> mg Prednison täglich für <math>\geq 4</math> Tage) innerhalb der letzten 14 Tage, wenn diese zur Behandlung von MM- oder Nicht-MM-Erkrankungen gegeben wurde.</li> <li>• Symptomatische Amyloidose, aktives POEMS-Syndrom, aktive Plasmazell-leukämie zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Vorausgegangene allogene SZT.</li> <li>• Gegenwärtige Hornhauterkrankung mit Ausnahme einer leichten punktförmigen Keratopathie.</li> <li>• Einnahme einer anderen Prüfmedikation innerhalb von 14 Tagen oder von 5 Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Frühere Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Frühere Behandlung mit einer gezielten Therapie gegen das BCMA.</li> <li>• Anzeichen für eine Schleimhaut- oder innere Blutung.</li> <li>• Vorhandensein einer aktiven Nierenerkrankung (Infektion, Dialysepflicht oder andere Erkrankung, die die Sicherheit der/s Studienteilnehmenden beeinträchtigen könnte). Personen mit isolierter Proteinurie infolge von MM waren teilnahmeberechtigt, sofern sie die im Protokoll definierten Kriterien erfüllten.</li> <li>• Gegenwärtige instabile Leber- oder Gallenerkrankung gemäß Beurteilung des Prüfpersonals, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, persistierende Gelbsucht oder Zirrhose. Stabile chronische Lebererkrankung (einschl. Gilbert-Syndrom oder asymptomatische Gallensteine) oder hepatobiliäre Beteiligung der Malignität ist akzeptabel, wenn ansonsten die Einschlusskriterien erfüllt sind.</li> <li>• Andere maligne Erkrankungen als MM, mit Ausnahme von denen die/der Teilnehmende seit mehr als 2 Jahren als geheilt gilt und die nach Meinung des Prüfpersonals und des medizinischen Monitors keine Auswirkungen auf die Bewertung des Behandlungseffekts in dieser Studie haben. Personen mit kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs können eingeschlossen werden.</li> <li>• Anzeichen für kardiovaskuläres Risiko.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG<sup>1</sup>: n = 97</li> <li>• Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg KG: n = 99</li> <li>• Belantamab-Mafodotin-Lyophilisat (3,4 mg/kg KG): n = 25</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b> 58 Studienzentren in 8 Ländern: Australien (n = 5), Deutschland (n = 16), Frankreich (n = 26), Großbritannien (n = 12), Italien (n = 7), Kanada (n = 12), Spanien (n = 17), USA (n = 126).</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste/r Patient/in: 18.06.2018</li> <li>• Einschluss letzte/r Patient/in: 02.01.2019</li> <li>• Letzte Visite letzte/r Patient/in: 31.03.2022</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse (6 Monate nach Randomisierung letzte/r Patient/in): 21.06.2019</li> <li>• 90-Tage-Update: 20.09.2019</li> <li>• 13-Monate-Update: 31.01.2020</li> <li>• Finale Analyse: 31.03.2022</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Gesamtansprechen (ORR) gemäß IRC.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR gemäß lokaler Bewertung</li> <li>• Klinische Verbesserungsrate</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Zeit bis zur Progression</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Befunde der augenärztlichen Untersuchung</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Inzidenz und Titer von Anti-Drug-Antikörper gegen Belantamab-Mafodotin</li> <li>• Symptomatische UE und damit verbundene Auswirkungen, gemessen mit PRO-CTCAE, NEI VFQ-25 und OSDI</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b> MRD-Negativität</p> <p><b>Substudie</b> Deskriptive Bewertung der Effekte topischer Kortikosteroide auf die Hornhautbefunde bei etwa 30 Personen, die in den ersten 4 Zyklen monokulare topische Kortikosteroide erhalten.</p>

<sup>1)</sup> Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG.

Abkürzungen: BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FLC: Freie Leichtketten; IMiD: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Unabhängiges Gutachterkomitee; KG: Körpergewicht; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimale Resterkrankung; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; ORR: Gesamtansprechrate; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PI: Proteasom-Inhibitor; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Myelom-Protein und Hautveränderungen; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology 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; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Protokolländerungen

Es wurden 6 Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 18.01.2018 erstellt, wobei das erste Amendment (02.04.2018) noch vor Einschluss der ersten Person am 18.06.2018 erfolgte. Es ist unklar, wie viele Personen zu den Zeitpunkten der Amendments bereits in die Studie eingeschlossen waren bzw. unter Behandlung waren.

Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie DREAMM-2

Amendment	Relevante Änderungen
Amendment 2 vom 30.08.2018, Republishing am 04.09.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Klarstellende Ergänzungen, dass alle UE anhand CTCAE klassifiziert werden und die UE der Hornhaut zusätzlich sowie die Beurteilung der kornealen Ereignisse für Dosismodifikationen anhand einer Skala des Sponsors (GSK-Skala) erfolgen.
Amendment 3 vom 17.12.2018	Das Protokoll wurde geändert, um die Überrekrutierung in den beiden Behandlungsarmen, in denen die gefrorene Belantamab-Mafodotin-Lösung eingesetzt wurde, zu adressieren. Aufgrund der Überrekrutierung sollte die primäre Analyse auf ca. 200 Personen der beiden Behandlungsarme und nicht auf den ursprünglich geplanten 130 Personen (ca. 65 pro Behandlungsarm) basieren. Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Daten der ersten 130 Teilnehmenden wurde geplant, um Fallzahlplanung bzw. das Original-Design zu berücksichtigen.
Amendment 4 vom 21.10.2019	Es wurde nach dem primären Datenschnitt eine vierte Änderung des Protokolls vorgenommen, um das Protokoll basierend auf den Daten der primären Analyse zu aktualisieren und das Feedback der regulatorischen Behörden aufzugreifen. Unklar ist, wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung standen. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Frequenz des Monitorings der UE bei Auftreten von hämatologischen Ereignissen des Grades 3–4 (Änderung in Dosis Modifikation Guidelines).</li> <li>• Ergänzung der Berücksichtigung von Symptomen bei der Entscheidung von Dosisreduktionen oder -verzögerungen aufgrund kornealer Ereignisse in Dosis Modifikation Guidelines bei kornealen Ereignissen.</li> <li>• Streichen der Steroid-Augentropfen als Prämedikation.</li> </ul>
Amendment 5 vom 08.10.2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Dosis Modifikation Guidelines von Belantamab-Mafodotin bei kornealen Ereignissen, um sie an die Zulassung anzupassen.</li> <li>• Entfernen der QTcF-Kriterien aus den Safety-Stoppkriterien.</li> </ul>
Amendment 6 vom 19.11.2021	Ergänzung neuer Abschnitte im Studienprotokoll: Definition des Studienendes (Abschnitt 4.6); weiteren Zugang zur Studienintervention nach dem Ende der Studie (Post Analysis Continued Treatment) (Abschnitt 6.9).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; QTcF: Corrected QT interval Fridericia; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie DREAMM-2

Intervention
<p><b>Belantamab-Mafodotin</b> Intravenöse Infusion an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: 2,5 mg/kg KG (Darreichungsform zur Herstellung der Infusionslösung: gefrorene Lösung)</li> <li>• Kohorte 2: 3,4 mg/kg KG (Darreichungsform zur Herstellung der Infusionslösung: gefrorene Lösung)</li> <li>• Kohorte 3: 3,4 mg/kg KG (Darreichungsform zur Herstellung der Infusionslösung: Lyophilisat)</li> </ul> <p>Die Behandlung erfolgte bis Krankheitsprogression, Tod oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten.<sup>1)2)</sup> Dosismodifikationen aufgrund von UE und bei Gewichtsveränderungen &gt; 10 % waren im Protokoll definiert. Bei einer initialen Dosis von 2,5 mg/kg KG, war eine Reduktion auf 1,92 mg/kg KG erlaubt; bei einer initialen Dosis von 3,4 mg/kg KG waren zwei Reduktionen erlaubt.</p>
<p><b>Prämedikation zur Prophylaxe kornealer Ereignisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Teilnehmenden erhielten Steroid-Augentropfen (wie z. B. Prednisolonacetat 1 %, Prednisolonphosphat 1 %, Dexamethason 0,1 % oder ein Äquivalent): 1 Tropfen viermal täglich, beginnend 1 Tag vor jeder Belantamab-Mafodotin-Infusion und insgesamt 7 Tage in Folge. Das Weglassen oder Absetzen von prophylaktischen Steroid-Augentropfen war unter bestimmten Umständen (z. B. bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Toxizität in Folge der Steroid-Augentropfen) nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erlaubt.<sup>3)</sup></li> <li>• Konservierungsmittelfreie künstliche Tränen sollten in jedem Auge mindestens 4- bis 8-mal täglich verabreicht werden, beginnend am Zyklus 1 Tag 1 bis zum Behandlungsende.</li> <li>• Kühlende Augenmasken können an beiden Augen für ca. 1 Stunde, oder so lange es erträglich ist, angewendet werden.</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> Chronische Behandlung mit oralen Steroiden war verboten mit Ausnahme der Behandlung akuter Komplikationen im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder zur Prämedikation vor der Belantamab-Mafodotin-Infusion. Steroide konnten zur Behandlung infusionsbedingter Reaktionen eingesetzt werden. Inhalative Steroide waren zur Behandlung von Asthma oder COPD-Exazerbationen erlaubt. Eine chronische Substitutionstherapie mit niedriger Dosis (<math>\leq 10</math> mg Prednisolon) war bei Nebenniereninsuffizienz erlaubt.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> Die Patientinnen und Patienten sollten während der Studie eine umfassende supportive Behandlung erhalten, einschl. Transfusionen von Blutprodukten, Wachstumsfaktoren und, wenn notwendig, eine Behandlung mit Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika und Analgetika. Eine begleitende Therapie mit Bisphosphonaten war erlaubt. Zur Schmerz- oder Stabilitätskontrolle konnte eine lokale Bestrahlung eingesetzt werden.</p>

<sup>1)</sup> Kriterien für einen möglichen permanenten Therapieabbruch:

- Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität oder
- Erfüllen einer der im Protokoll definierten Safety-Stoppkriterien, welche sich auf Lebertoxizität, Nierentoxizität, QTc-Verlängerung (nur bis Amendment 4), reduzierte Ejektionsfraktion, korneale Ereignisse (Grad 4 auf der GSK-Skala), infusionsbedingte Reaktionen (Grad 4), Pneumonitis (Grad 3–4), schwere Hypersensitivität und Anaphylaxie beziehen, oder
- Abweichungen vom Protokoll oder
- Entzug der Einverständniserklärung oder
- Entscheidung des Prüfpersonals oder
- Begleitende Erkrankung, die eine weitere Verabreichung der Studienmedikation verhindert oder
- Schwangerschaft oder
- Lost to Follow-up des/der Teilnehmenden oder
- Studienende.

<sup>2)</sup> Bei allen Teilnehmenden, die die Studienmedikation aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder Tod abbrachen, musste das Safety-Assessment durchgeführt werden (innerhalb von 45 Tagen nach der letzten Dosis oder vor dem Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie). Diese Personen wurden hinsichtlich PFS, OS und nachfolgende Anti-Myelom-Therapien protokollgemäß nachverfolgt.

<sup>3)</sup> Die prophylaktische Gabe von Steroid-Augentropfen wurden mit Amendment 4 vom 21.10.2019 aus dem Studienprotokoll gestrichen. Wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung waren, ist unklar. Zum Datenschnitt vom 21.06.2019 wurden noch 22 Personen mit 2,5 mg/kg KG behandelt und zum 31.01.2020 noch 10.

Abkürzungen: COPD: Chronische obstruktive Lungenerkrankung; KG: Körpergewicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QTc: Corrected QT interval; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2 und Tabelle 5) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 8 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien DREAMM-2 und DREAMM-3*

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		DREAMM-2	DREAMM-3	
Gesamtüberleben	Mortalität	ja	ja	ja
Gesamtansprechen	Morbidität	ja <sup>1)</sup>	ja	nein <sup>2)</sup>
Klinische Verbesserungsrate		ja	ja	nein
Zeit bis zum Ansprechen		ja	ja	nein
Zeit bis zum besten Ansprechen		nicht erhoben	ja	nein
Dauer des Ansprechens		ja	ja	nein
Progressionsfreies Überleben		ja	ja <sup>1)</sup>	nein <sup>3)</sup>
MRD-Negativität		ja	nein	nein
Krebssymptomatik (mittels PGIS/PGIC)		nicht erhoben	ja <sup>4)</sup>	ja <sup>5)</sup>
Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)		nicht erhoben	ja	ja <sup>5)</sup>
Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)		Lebensqualität bzw. Morbidität	ja	ja
Myelomspezifische Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20/IL52 <sup>8)</sup> )	ja		ja	ja <sup>6)9)</sup>
Visusbezogene Lebensqualität (mittels NEI VFQ-25)	Lebensqualität	ja	nicht erhoben	ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja	ja
Augentoxizität (mittels OSDI)		ja	ja	ja
PRO-CTCAE		ja	ja	nein
FACT-GP5		nicht erhoben	ja <sup>4)</sup>	nein

- 1) Primärer Endpunkt.
- 2) Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen; da es sich um den primären Endpunkt der Studie DREAMM-2 handelt aber im Anhang dargestellt.
- 3) Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen; da es sich um den primären Endpunkt der Studie DREAMM-3 handelt aber im Anhang dargestellt.
- 4) Der pU zieht den Endpunkt für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ heran.
- 5) Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht dargestellt (s. Kapitel 3).
- 6) Die Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquoten für die Studie DREAMM-2 nicht dargestellt (s. Kapitel 3).
- 7) Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie „Lebensqualität“ herangezogen. Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 werden der Kategorie „Morbidität“ zugeordnet.
- 8) In der Studie DREAMM-3 wurde zunächst unter dem originalen Studienprotokoll lediglich der EORTC IL52, die Domäne „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20, erhoben. Mit dem ersten Protokollamendment wurde die Beantwortung des vollständigen EORTC QLQ-MY20 eingeführt. Personen, die bereits den EORTC IL52 ausgefüllt hatten, füllten diesen auch weiterhin aus.
- 9) Die funktionellen Subskalen des EORTC QLQ-MY20 werden für die Kategorie „Lebensqualität“ herangezogen, die Symptomsubskalen werden der Kategorie „Morbidität“ zugeordnet.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy – General, Item GP 5; IL52: Domäne „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20; MRD: Minimale Resterkrankung; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – 20-item Multiple Myeloma Module.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das Gesamtüberleben ist in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Personen, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben oder Lost to Follow-up waren, wurden zu dem entsprechenden Zeitpunkt zensiert. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Nach Behandlungsabbruch aufgrund von Krankheitsprogression, erfolgt eine Nachbeobachtung des Überlebensstatus alle 3 Monate bis zum Ende der Studie. Sollte die Behandlung aus einem anderen Grund abgebrochen worden sein, erfolgte eine Nachbeobachtung alle 3 Wochen bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression, Tod, Start einer neuen Anti-Myelom-Therapie, Entzug der Einverständniserklärung oder Studienende. An anderen Stellen im Studienprotokoll der beiden Studien wird angemerkt, dass auch Personen mit einer neuen Anti-Myelom-Therapie nachbeobachtet werden sollen.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

### 2.3.2 Morbidität

#### **Gesamtansprechen, Klinische Verbesserungsrate, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen und Dauer des Ansprechens**

Die Endpunkte „Gesamtansprechen“, „Klinische Verbesserungsrate“, „Zeit bis zum Ansprechen“, „Zeit bis zum besten Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Das Gesamtansprechen wird als primärer Endpunkt der Studie DREAMM-2 im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 war das Gesamtansprechen definiert als prozentualer Anteil der Personen mit bestätigtem partiellen Ansprechen (PR), sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR), vollständigem Ansprechen (CR) oder stringentem vollständigem Ansprechen (sCR) gemäß der Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) [18]. In der Studie DREAMM-2 wurde das Gesamtansprechen durch ein unabhängiges Gutachterkomitee (IRC) und in der Studie DREAMM-3 durch eine lokale Bewertung bestimmt. Eine IRC-Bewertung erfolgte nur in einer Subpopulation der Studie DREAMM-3. Im Gesamtansprechen wurden die Untersuchungen vom Beginn der Behandlung bis zum bestätigten Krankheitsprogress oder dem Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie berücksichtigt, je nachdem was zuerst eintrat. Als Anti-Myelom-Therapie galten nur neue systemische Krebsmedikamente (Strahlentherapie und Operationen wurden für die Zwecke dieser Analyse nicht als systemische Anti-Myelom-Therapie betrachtet). Personen mit ausschließlich nicht bewertbaren Befunden oder fehlenden Werten wurden als Nicht-Responder behandelt.

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 war die klinische Verbesserungsrate definiert als prozentualer Anteil an Personen mit einem bestätigten minimalen Ansprechen oder besser gemäß den Responsekriterien der IMWG.

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

In der Studie DREAMM-3 war die Zeit bis zum besten Ansprechen definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem frühesten Datum des Erreichens des besten Ansprechens (bei Personen mit bestätigten PR oder besser) gemäß den Responsekriterien der IMWG.

In der Studie DREAMM-2 war die Dauer des Ansprechens definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis einer bestätigten PR oder besser bis zum frühesten Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) nach den Responsekriterien der IMWG oder bis zum Tod aufgrund von PD. Responder ohne bestätigte PD oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorresponse-Bewertung zensiert. Bei Beginn einer Folgetherapie ohne dokumentierte PD oder Tod wurde ebenfalls zum letzten Zeitpunkt mit adäquater Tumorresponse-Bewertung zensiert. Bei Tod aufgrund anderer Ursachen als PD wurde zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

In der Studie DREAMM-3 war die Dauer des Ansprechens definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis einer bestätigten PR oder besser bis zum frühesten Datum einer PD nach den Responsekriterien der IMWG oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Responder ohne bestätigte PD wurden laut SAP zum Zeitpunkt der Zensierung des progressionsfreien Überlebens (laut Protokoll zum Zeitpunkt der Zeit bis zur Progression) zensiert.

Die Bewertung des Tumorstatus erfolgte in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 gemäß den Responsekriterien der IMWG [18]. Bei Personen mit extramedullärem Myelom wurden zur Tumorbewertung zudem bildgebende Verfahren (z. B. CT, MRT, PET-CT) und körperliche Untersuchungen durchgeführt. Für ein bestätigtes Ansprechen musste das Ansprechen bei der folgenden Untersuchung durch CR oder sCR bestätigt werden.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Die Endpunkte basieren auf laborparametrischen, hämatologischen und radiologischen Befunden ohne Symptombezug. Sie werden daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Progressionsfreies Überleben**

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. „Progressionsfreies Überleben“ wird als primärer Endpunkt der Studie DREAMM-3 im Anhang dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum frühesten Datum einer dokumentierten PD oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Personen ohne bestätigte PD oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorresponse-Bewertung zensiert. Ebenso wurde bei Beginn einer Folgetherapie ohne dokumentierte PD zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorresponse-Bewertung zensiert.

In der Studie DREAMM-3 wurde zusätzlich das PFS 2 operationalisiert, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression nach Einleitung einer neuen Anti-Myelom-Therapie oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Wenn das Fortschreiten der Krankheit nach einer neuen Anti-Myelom-Therapie nicht bestimmt werden kann, wird PFS 2 definiert als das Datum des Absetzens der neuen Anti-Myelom-Therapie oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintritt.

Der Tumorstatus wurde in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 gemäß den Responsekriterien der IMWG beurteilt. Bei Personen mit extramedullärem Myelom wurden zur Tumorbewertung zusätzlich bildgebende Verfahren (z. B. CT, MRT, PET-CT) und körperliche Untersuchungen angewendet. In der Studie DREAMM-2 erfolgte die Bewertung durch ein IRC sowie durch das Prüfpersonal und in der Studie DREAMM-3 durch das Prüfpersonal.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

PFS bzw. PFS 2 ist ein kombinierter Endpunkt aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“, wobei die Komponente „Tod“ im patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet ist. Die Feststellung der PD erfolgte nach den Responsekriterien der IMWG anhand laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Die Komponente „Krankheitsprogression“ wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und das PFS bzw. PFS 2 als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **MRD-Negativität**

Der Endpunkt „MRD-Negativität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 war die Rate der MRD-Negativität definiert als Anteil an Personen, bei denen basierend auf Knochenmarkuntersuchungen mittels Next Generation Sequencing keine minimale Resterkrankung (MRD) mehr nachgewiesen werden konnte. Die Untersuchung erfolgte bei Personen mit VGPR oder besser durch ein Zentrallabor.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Nachweis einer MRD in der vorliegenden Operationalisierung basiert auf asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine Validierung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität (Krankheitssymptome)) liegt nicht vor. Daher wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant angesehen und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Krebssymptomatik (mittels PGIS/PGIC)**

Der Endpunkt „Krebssymptomatik“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Er wird in der Studie DREAMM-3 mittels PGIS und PGIC erfasst. Die Erfassung mittels PGIS wird als valider eingeschätzt, weshalb der PGIS in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Die Ergebnisse des PGIC werden ergänzend berücksichtigt.

#### PGIS – Patient Global Impression of Symptom Severity

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In der Studie DREAMM-3 wird mithilfe des PGIS der Schweregrad der Symptome zu Beginn der Studie und zu späteren Zeitpunkten bewertet. Der PGIS besteht gemäß Angaben im Studienbericht aus einer Frage („Please choose the response below that best describes the overall severity of your cancer symptoms at this time.“), bei welcher der Gesamtschweregrad der eigenen Krebs Symptome zum aktuellen Zeitpunkt gemäß des vom pU beigefügten Fragebogens auf einer 5-Punkte-Skala („keine“; „mild“; „moderat“; „schwer“; „sehr schwer“) bewertet werden soll. Im Dossier wird dagegen die Verwendung einer 6-stufigen Skala beschrieben.

Alle Teilnehmenden füllen die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Unklar bleibt, welche Skala verwendet wurde und wie diese in Zahlenwerte transformiert wurde.

#### Patientenrelevanz

„Krebssymptomatik (mittels PGIS)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Die Validität des PGIS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

### PGIC – Patient Global Impression of Change

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der PGIC besteht aus einer Frage („Please choose the response below that best describes the overall change in your cancer symptoms compared to when you started the study.“), bei welcher die Gesamtveränderung der eigenen Krebs Symptome im Vergleich zum Start der Studie gemäß des vom pU in Modul 5 beigefügten Fragebogens auf einer 5-Punkte-Skala („viel besser“; „ein wenig besser“; „keine Veränderung“; „ein wenig schlechter“; „viel schlechter“) bewertet werden soll. Laut Dossier wurde eine 7-stufige Skala verwendet.

Alle Teilnehmenden füllen die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Unklar bleibt, welche Skala verwendet wurde und wie diese in Zahlenwerte transformiert wurde.

#### Patientenrelevanz

„Krebssymptomatik (mittels PGIC)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Dies scheint jedoch nicht möglich zu sein. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Auch sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias [17,22,23]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass durch den PGIC im Vergleich zum PGIS keine wesentlichen, zusätzlichen Informationen generiert werden. Da die Erhebung des PGIS als valider eingeschätzt wird und durch diesen Endpunkt die gleiche Symptomatik erhoben wird, wird in der vorliegenden Konstellation der PGIC ergänzend dargestellt.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)**

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ wird mittels EQ-5D-VAS erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In der Studie DREAMM-3 wird die „Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 3-Level“ (EQ-5D-VAS) eingesetzt. Hier schätzen Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Alle Teilnehmenden füllen die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

„Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

#### **Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)**

Der Endpunkt „Lebensqualität und Symptomatik“ wird mittels EORTC QLQ-C30 erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Weitere Ausführungen zu Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts sind in Kapitel 2.3.3 verortet.

#### **Myelomspezifische Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20)**

Der Endpunkt „Myelomspezifische Lebensqualität und Symptomatik“ wird mittels EORTC QLQ-MY20 erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Weitere Ausführungen zu Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts sind in Kapitel 2.3.3 verortet.

### **2.3.3 Lebensqualität**

#### **Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)**

Der Endpunkt „Lebensqualität und Symptomatik“ wird mittels EORTC QLQ-C30 erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 wurde der „Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module“ (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Instrument bestehend aus 30 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Personen mit Krebserkrankungen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
  - Körperliche Funktion (5 Items)
  - Rollenfunktion (2 Items)
  - Emotionale Funktion (4 Items)
  - Kognitive Funktion (2 Items)
  - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
  - Fatigue (3 Items)
  - Schmerz (2 Items)
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet und zur Auswertung auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik.

In der Studie DREAMM-3 füllten alle Teilnehmenden die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde. Zu der Studie DREAMM-2 lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

Der pU ordnet die Symptomskalen „Fatigue“, „Schmerz“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö der Dimension „Morbidity“ zu und die Funktionsskalen, die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ sowie das Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ der Domäne „Lebensqualität“.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Die über den EORTC QLQ-C30 erfasste Symptomatik und Lebensqualität ist patientenrelevant. Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ werden für die Kategorie „Lebensqualität“ herangezogen. Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des QLQ-C30 werden der Kategorie „Morbidity“ zugeordnet. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

### Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebs-patientinnen und -patienten [4]. Eine Responderschwelle von 10 Punkten wird als adäquat angesehen.

### **Myelomspezifische Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20)**

Der Endpunkt „Myelomspezifische Lebensqualität und Symptomatik“ wird mittels EORTC QLQ-MY20 erfasst und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 wurde der „Quality of Life Questionnaire – 20-item Multiple Myeloma Module“ (QLQ-MY20) der EORTC eingesetzt. Der Fragebogen ist ein myelomspezifisches Modul, das gemeinsam mit dem QLQ-C30 angewendet wird. Der QLQ-MY20 besteht aus 20 Items, die auf einer 4-Punkte-Skala von den Betroffenen selbst beantwortet werden. Insgesamt werden 4 unabhängige Subskalen bewertet:

- Funktionelle Subskalen
  - Körperwahrnehmung (1 Item)
  - Zukunftsperspektive (3 Items)
- Symptomsubskalen
  - Krankheitssymptome (6 Items)  $\cong$  EORTC IL52
  - Nebenwirkungen der Behandlung (10 Items)

Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Symptomsubskalen deuten auf eine schlechtere

Symptomatik, höhere Werte auf den Skalen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ auf eine bessere Funktion und Perspektive hin.

In der Studie DREAMM-3 wurde zunächst unter dem originalen Studienprotokoll lediglich der EORTC IL52, die Domäne „Krankheitssymptome“ des QLQ-MY20, erhoben. Mit dem ersten Protokollamendment wurde die Beantwortung des vollständigen QLQ-MY20 eingeführt. Personen, die bereits den EORTC IL52 ausgefüllt hatten, füllten diesen auch weiterhin aus.

In der Studie DREAMM-3 füllten alle Teilnehmenden die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde. Zu der Studie DREAMM-2 lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

Der pU ordnet die Symptomsubskalen der Dimension „Morbidity“ zu und die funktionellen Subskalen der Domäne „Lebensqualität“.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Einschränkungen ergeben sich für die Studie DREAMM-3, da die Personen, die unter dem Original-Protokoll eingeschlossen wurden über die gesamte Behandlungsdauer nur den EORTC IL52 beantworteten und somit nicht alle Items des EORTC QLQ-MY20 beantwortet haben. Es wurden keine Angaben gefunden, wie viele Personen hiervon betroffen sind.

#### Patientenrelevanz

Die über den EORTC QLQ-MY20 erfasste Symptomatik und Lebensqualität ist patientenrelevant. Die funktionellen Subskalen werden für die Kategorie „Lebensqualität“ herangezogen, die Symptomsubskalen werden der Kategorie „Morbidity“ zugeordnet.

#### Validität

Die Validität des EORTC QLQ-MY20 wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Belantamab-Mafodotin [5] bereits bewertet und wird als valide eingeschätzt. Eine Responder-schwelle von 10 Punkten wird als adäquat angesehen.

#### **Visusbezogene Lebensqualität (mittels NEI VFQ-25)**

Der Endpunkt „Visusbezogene Lebensqualität“ wird mittels NEI VFQ-25 erhoben und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In der Studie DREAMM-2 wurde der „National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25“ (NEI VFQ-25) eingesetzt, um die Auswirkung potentieller kornealer Ereignisse auf die Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten.

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der visusbezogenen Lebensqualität. Er kann interviewbasiert angewendet oder von den Patientinnen und Patienten selbst ausgefüllt werden. Der NEI VFQ-25 beinhaltet 25 sehkräftspezifische Fragen, die 11 Subskalen zugeordnet werden:

- Allgemeine Sehkraft (1 Item)
- Augenschmerzen (2 Items)
- Nahsicht (3 Items)
- Fernsicht (3 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Psychisches Befinden (4 Items)
- Ausübung sozialer Rollen (2 Items)

- Abhängigkeit von Anderen (3 Items)
- Probleme mit dem Autofahren (3 Items)
- Farbsehen (1 Item)
- Peripheres Sehen (1 Item)

Der Fragebogen umfasst zusätzlich eine alleinstehende Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand, die für das Scoring der Gesamtpunktzahl nicht berücksichtigt wird. Der Bezugszeitraum ist unbestimmt.

Zum Scoring werden die Item-Werte auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert eine bessere Funktion widerspiegelt. Subskalenwerte ergeben sich aus dem Durchschnitt der jeweiligen Items. Der Gesamtscore ist Durchschnittswert der Subskalenwerte (ohne das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand).

Alle Teilnehmenden füllen die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

„Visusbezogene Lebensqualität (mittels NEI VFQ-25)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Validität des NEI VFQ-25 wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Belantamab-Mafodotin [5] bereits bewertet und wird als valide eingeschätzt.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 war ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jedes unerwünschte medizinische Anzeichen, Symptom oder jede Erkrankung. Dies umfasste sowohl neu auftretende Ereignisse als auch Verschlechterungen bestehender medizinischer Zustände. Es musste dabei kein kausaler Zusammenhang zwischen UE und Prüfmedikation bestehen. Abnormale Laborbefunde oder andere Befunde der Sicherheitsbefunde (EKG, Bildgebung) wurden als UE gewertet, wenn sie als klinisch bedeutsam gemäß der medizinischen und wissenschaftlichen Beurteilung des Studienpersonals eingeschätzt wurden. Ereignisse, die mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung in Zusammenhang standen, wurden nicht als UE klassifiziert, es sei denn sie wurden als schwerer als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet, bewertet. Fehlende Wirksamkeit wurde per se nicht als UE bewertet, sondern über die Wirksamkeitsbewertung erfasst. Die Anzeichen, Symptome und/oder klinischen Folgeerkrankungen infolge mangelnder Wirksamkeit wurden jedoch als UE dokumentiert, wenn sie die UE-Definition erfüllten.

In den Auswertungen wurden UE ab Therapiebeginn bis 45 Tage (DREAMM-2) bzw. bis mindestens 70 Tage (DREAMM-3) nach der letzten Studienmedikation in den Auswertungen berücksichtigt (Treatment-Emergent Adverse Events).

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT). Der Schweregrad der UE wurde durch das

ärztliche Studienpersonal gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE / DREAMM-2: Version 4.03; DREAMM-3: Version 5.0) des National Cancer Institute klassifiziert.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis definiert, das

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war,
- als ein wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde oder
- mit einer Leberschädigung und Beeinträchtigung der Leberfunktion verbunden war, definiert als
  - ALT  $\geq$  3 x ULN und Gesamtbilirubin  $\geq$  2 x ULN oder
  - ALT  $\geq$  3 x ULN und INR > 1,5.

UE von besonderem Interesse

„Korneale Ereignisse“, „Thrombozytopenie“ und „Infusionsbedingte Reaktionen“ wurden als UE von besonderem Interesse im Protokoll beider Studien definiert. Im SAP wurden für die Studie DREAMM-2 „Neutropenie“ und „Augenerkrankung“ (Keratopathie, trockene Augen, verschwommenes Sehen, Photophobie und Augenschmerzen) als UE von besonderem Interesse ergänzt. Der Schweregrad der UE von besonderem Interesse wurde gemäß CTCAE klassifiziert. „Korneale Ereignisse“ wurden in der Studie DREAMM-2 zusätzlich zur Erhebung mittels CTCAE anhand einer vom Sponsor entwickelten Klassifizierungsskala (GSK-Skala) bewertet; diese Skala wurde nach Diskussion mit den Regulierungsbehörden entwickelt. Diese Skala umfasst sowohl die Befunde einer augenärztlichen Hornhautuntersuchung als auch die Veränderung der Sehschärfe der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 9: GSK-Skala für korneale Ereignisse

GSK-Skala für korneale Ereignisse	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Befunde der augenärztlichen Untersuchung</b>	Leichte oberflächliche Keratopathie (Veränderung zu Baseline)	Moderate punktförmige Keratopathie und/oder Milde/Unregelmäßige Mikrozysten und/oder Mildes/Unregelmäßiges 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)	Ulkus der Hornhaut
<b>Sehschärfe<sup>1)</sup></b>	Veränderung von 1 Zeile im Vergleich zu Baseline	Veränderung von 2–3 Zeilen im Vergleich zu Baseline und nicht schlechter als 20/200	Veränderung von > 3 Zeilen im Vergleich zu Baseline und nicht schlechter als 20/200	Schlechter als 20/200

<sup>1)</sup> Die Veränderungen sollten aufgrund kornealer Ereignisse aufgetreten sein. Traten die Veränderungen in der Sehschärfe aufgrund anderer Ursachen auf, sollte die Bewertung anhand der augenärztlichen Untersuchung erfolgen.

In beiden Studien wurden zur Bewertung der Sicherheit verschiedene Untersuchungen (u. a. Augenuntersuchungen, ECOG-PS, Hämatologie, Nierenparameter, EKG) gemäß Protokoll regelmäßig durchgeführt.

Im Rahmen der Augenuntersuchungen wurde die Sehschärfe in beiden Studien erfasst. In der Studie DREAMM-2 wurde die Sehschärfe über die GSK-Skala abgebildet, in der Studie DREAMM-3 wurde diese hingegen nicht für die Darstellung der UE von besonderem Interesse herangezogen. Somit wird davon ausgegangen, dass die Sehschärfe in der Studie DREAMM-3 nicht als UE von besonderem Interesse berücksichtigt wurde.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Ereignisse, die mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung in Zusammenhang standen, wurden nicht als UE klassifiziert, es sei denn sie wurden als schwerer als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet bewertet. Diese Einschätzung wurde basierend auf der Einschätzung des Prüfpersonals getroffen und erfolgte nicht basierend auf objektiven Kriterien.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass es basierend auf der Operationalisierung möglich ist, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden können.

#### **Augentoxizität (mittels OSDI)**

Der Endpunkt „Augentoxizität“ wird mittels OSDI erhoben und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 wurde der „Ocular Surface Disease Index“ (OSDI) eingesetzt, um die Augentoxizität zu erfassen. Anhand des OSDI bewerten Personen die Häufigkeit von Augenreizungen und deren Auswirkung auf die Sehkraft. Der OSDI beinhaltet 12 Items, die sich 3 Subskalen zuordnen:

- Okuläre Symptome (3 Items)
- Visuelle Funktion (6 Items)
- Umweltbedingte Auslöser (3 Items)

Die Antworten werden auf einer 5-Punkte-Skala angegeben (0 für „nie“ bis 4 für „immer“) und beziehen sich auf die vergangene Woche. Für die Auswertung werden Skalenwerte von 0 bis 100 für den Gesamtscore und die Subskalen berechnet:  $(\text{Summe der Werte der Items} \times 100) / (\text{Anzahl der Items} \times 4)$ . Ein hoher Score entspricht einer stärkeren Beeinträchtigung.

Alle Teilnehmenden füllen die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Augentoxizität (mittels OSDI)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Die Validität des OSDI wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Belantamab-Mafodotin [5] bereits bewertet und wird als valide eingeschätzt. Eine Responderschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen. Für die Domäne „Okuläre Symptome“ wird die vom pU präspezifizierte Responderschwelle von 16,67 Punkten akzeptiert.

### **PRO-CTCAE**

Der Endpunkt „PRO-CTCAE“ wird aufgrund der Operationalisierung in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 und den damit verbundenen Unklarheiten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 wurde der „Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)“ eingesetzt, ein Instrument zur Erfassung patientenberichteter Nebenwirkungen. Es dient der Bewertung symptomatischer Nebenwirkungen, die Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen im Rahmen von Therapiestudien erleben [1]. Der PRO-CTCAE besteht aus einer Bibliothek mit 124 Items zu 78 CTCAE-Symptomen bzw. 80 PRO-CTCAE-Terms [ebd.]. Die einzelnen Items bilden dabei entweder die patientenindividuelle Einschätzung zu den Attributen „Symptomspezifische Präsenz“, „Häufigkeit“, „Menge“, „Schwere“ oder „Beeinträchtigung“ ab. Das Vorhandensein eines Symptoms wird erfasst (ja; nein) und die Menge wird gemäß der PRO-CTCAE Item Library (Version 1.0) über die ordinale Skala (Gar nicht – Ein wenig – Mäßig – Ziemlich – Sehr) erfasst [20]. Im Dossier werden nur die 3 Attribute „Häufigkeit“, „Schwere“ und „Beeinträchtigung“ dargestellt. Deren Bewertung erfolgt gemäß pU jeweils durch ordinalskalierte Verbalskalen mit folgenden Antwortmöglichkeiten:

*Tabelle 10: Antwortbogen PRO-CTCAE-Kategorien*

	<b>Antwortmöglichkeiten und Skalenwerte</b>				
<b>Antwortskala</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Häufigkeit</b>	nie	selten	gelegentlich	häufig	fast durchgehend
<b>Schwere</b>	keine	mild	moderat	schwer	sehr schwer
<b>Beeinträchtigung</b>	überhaupt nicht	etwas	geringfügig	ziemlich stark	sehr stark

Abkürzungen: PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Der Bezugszeitraum für die Symptomabfrage ist anpassbar, wobei die Entwicklung des PRO-CTCAE auf einem Zeitraum von 7 Tagen basierte und dieser zur Symptomabfrage im Rahmen des PRO-CTCAE empfohlen wird [1,19]. Für die Studien wurde gemäß Modul 4 ebenfalls ein Bewertungszeitraum von 7 Tagen gewählt. Es liegen bisher weder Empfehlungen zur standardisierten Item-übergreifenden Auswertung noch zu einer longitudinalen Analyse des PRO-CTCAE vor; seitens der Entwicklungsgruppe wird empfohlen, die einzelnen Items deskriptiv darzustellen [21].

Je nach Bedarf können aus der Bibliothek die entsprechenden untersuchungsrelevanten Symptome für eine Erhebung in einer geplanten Studie ausgewählt werden. Zur Vorbereitung der

studienspezifischen Symptomauswahl sollten Beobachtungen zu UE aus Studien früherer Entwicklungsphasen des jeweiligen Wirkstoffs, Kenntnisse zur jeweiligen Wirkstoffklasse, erwartete Effekte, Ergebnisse qualitativer Analysen in der betroffenen Population und Beiträge forschender Fachleute gesammelt werden. Eine gründlich durchdachte Auswahl soll die potentielle Belastung durch die Befragung für die Patientinnen und Patienten reduzieren und könnte damit potentiell fehlende Werte verringern [1].

Der PRO-CTCAE wurde in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 ergänzend zur Erfassung der UE durch das medizinische Personal anhand der CTCAE eingesetzt. Im Studienprotokoll wird beschrieben, dass eine ausgewählte Teilmenge der 124 PRO-CTCAE Item Library (Version 1.0) erhoben werden sollte und die Befragung der Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Standorte daran in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit von übersetzten Versionen erfolgen sollte. In der Studie DREAMM-2 wurden mit dem PRO-CTCAE 28 Items, die 15 Symptome umfassen, abgefragt und in der Studie DREAMM-3 36 Items, die 22 Symptome umfassen. Die abgefragten Items unterscheiden sich teilweise zwischen den beiden Studien und wurden in vom Protokoll getrennten Dokumenten berichtet. Gemäß Modul 4 wurden die Symptome basierend auf den bisher berichteten Nebenwirkungen von Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex, den Erkenntnissen aus Patienteninterviews in der Phase-I-Studie sowie der erwarteten Risiken und potentiellen Nebenwirkungen erstellt.

Alle Teilnehmenden füllen die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde.

#### *Bewertung*

Es bleibt unklar, ob die Auswahl der 28 bzw. 36 Items a priori erfolgte. Ebenso ist die Begründung für die Auswahl einzelner Items teilweise uneindeutig, vor allem vor dem Hintergrund, dass sich die Begründungen zwischen den Studien teilweise unterschieden. So wird bspw. das Symptom „Durchfall“ in der Studie DREAMM-2 nicht abgefragt, weil es nicht als relevante Nebenwirkung angesehen wird; in der Studie DREAMM-3 hingegen wird es abgefragt, da es sich um ein häufiges UE bei Krebsmedikationen handele. Zudem stellt der pU nur die Attribute „Häufigkeit“, „Schwere“ und „Beeinträchtigung“ dar. Eine Begründung, warum nicht alle Attribute dargestellt werden, liegt nicht vor. Es wird angenommen, dass diese Auswahl dazu führt, dass für die Studie DREAMM-2 nur 13 der 15 abgefragten Symptome und für die Studie DREAMM-3 18 der 22 abgefragten Symptome im Dossier dargestellt wurden.

#### Patientenrelevanz

Grundsätzlich sind patientenberichtete Symptome patientenrelevant. Da Diskrepanzen zwischen den beiden Studien bezüglich der Item-Auswahl vorliegen und die Auswahl nicht nachvollziehbar begründet ist, kann die Relevanz der eingesetzten PRO-CTCAE-Items für die vorliegende Indikation nicht bewertet werden.

#### Validität

Insgesamt wurde festgestellt, dass das Messinstrument PRO-CTCAE reliabel und valide zur Erfassung von symptomatischen Nebenwirkungen ist. Um eine ergebnisabhängige Berichterstattung auszuschließen, sollte die Auswahl der symptomatischen UE im Studienprotokoll präspezifiziert sein. Im Studienprotokoll (SAP oder Studienbericht) ist keine detaillierte Begründung für die Auswahl der aus dem PRO-CTCAE-System verwendeten symptomatischen UE vorhanden. Es wird somit davon ausgegangen, dass die Items nicht präspezifiziert waren.

Zudem wird davon ausgegangen, dass die aufgetretenen Ereignisse nicht vollständig in den Ergebnissen des PRO-CTCAE berücksichtigt sind: In den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 sollte der PRO-CTCAE an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus und nachfolgend alle 3 Wochen, d. h.

jeweils an Tag 1 jedes Behandlungszyklus, sowie zum Behandlungsende erhoben werden. Ausgehend von dem Bezugszeitraum von 7 Tagen für die Fragen des PRO-CTCAE wurden damit nur die symptomatischen Nebenwirkungen erfasst, die innerhalb der letzten Woche eines 3-wöchigen Behandlungszyklus aufgetreten sind, nicht jedoch die Ereignisse, die die Patientinnen und Patienten in den ersten 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation wahrgenommen haben. Daher ist davon auszugehen, dass basierend auf der Einsatzweise des Instruments in den Studien die symptomatischen UE mit dem PRO-CTCAE nicht vollständig abgebildet sind.

Aufgrund der Operationalisierung des PRO-CTCAE in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 und den damit verbundenen Unklarheiten wird der PRO-CTCAE nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Kritikpunkte beziehen sich zum einen auf die teilweise unklare Begründung für die vorgenommene Auswahl der Items aus der PRO-CTCAE-Bibliothek und dass unklar ist, ob die Auswahl a priori erfolgte. Zum anderen ist aufgrund des 7-tägigen Bezugszeitraums der Fragen nach den symptomatischen UE davon auszugehen, dass aufgetretene Ereignisse nicht vollständig in den Ergebnissen des PRO-CTCAE berücksichtigt sind.

### **FACT-GP5**

Der Endpunkt „FACT-GP5“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In der Studie DREAMM-3 wurde der „Functional Assessment of Cancer Therapy – General, Item GP 5“ (FACT-GP5) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein einzelnes Item des FACT-G aus der Domäne „Physical Wellbeing“. Das Item erfragt die Auswirkungen von Nebenwirkungen („I am bothered by side effects of treatment.“). Es wird auf einer 5-Punkt-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr) berichtet und bezieht sich auf den Zeitraum der letzten 7 Tage. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung.

Alle Teilnehmenden füllen die selbstberichtete Version des Fragebogens aus, es sei denn sie sind aufgrund ihrer Sehkraft oder anderer Faktoren nicht in der Lage, den Fragebogen selbst zu beantworten, in welchem Fall ein (Telefon)Interview durchgeführt wurde.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Der pU zieht den Endpunkt für die Kategorie „Lebensqualität“ heran. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird das Item des FACT-G allerdings der Kategorie „Sicherheit“ zugeordnet, da Nebenwirkungen abgefragt werden.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „FACT-GP5“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Validität des gesamten FACT-G wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird als valide eingeschätzt. Allerdings konnten keine Untersuchungen identifiziert werden, in denen nur das Item GP5 einzeln auf seine inhaltliche Validität sowie die weiteren psychometrischen Gütekriterien hin untersucht wurde. Dementsprechend ist unklar, ob mit dem Endpunkt „FACT-GP5“ das gesamte Nebenwirkungsspektrum einer Therapie valide erfasst werden kann.

### 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in den Tabelle 11 und Tabelle 12.

*Tabelle 11: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie DREAMM-3*

Erhebungszeitpunkt Endpunkt	Screening	Baseline (Tag 1)	Während der Behandlung	EoT <sup>1)</sup>	PFS- Follow-up <sup>2)</sup>	OS- Follow-up
Gesamtüberleben	Kontinuierlich, nach EoT alle 3 Monate ( $\pm$ 14 Tage)					
Progressionsfreies Überleben <sup>3)</sup>	x	-	Alle 3 Wochen	x	x	-
Krebssymptomatik (mittels PGIS)	-	x	Alle 6 Wochen	x	Alle 6 Wochen	-
Krebssymptomatik (mittels PGIC)	-	-	Alle 6 Wochen	x	Alle 6 Wochen	-
Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)	-	x	Alle 6 Wochen	x	Alle 6 Wochen	x <sup>4)</sup>
Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)	-	x	Alle 3 Wochen	x	Alle 6 Wochen	x <sup>4)</sup>
Myelomspezifische Lebens- qualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20/IL52 <sup>5)</sup> )	-	x	Alle 3 Wochen	x	Alle 6 Wochen	x <sup>4)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	-	Kontinuierlich ab Behandlungs- beginn bis 70 Tage nach EoT <sup>6)</sup>			-	-
Augentoxizität (mittels OSDI)	-	x	Alle 3 Wochen	x <sup>7)</sup>	x <sup>7)</sup>	x <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Der Besuch zu EoT findet innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis oder vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie statt (je nachdem was zuerst eintritt).

<sup>2)</sup> Alle 3 Wochen bei Personen, die die Behandlung aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression abgebrochen haben.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

<sup>4)</sup> EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-MY20/IL52 und EORTC QLQ-C30 sollten im OS-Follow-up zu Monat 3, 6 und 12 erhoben werden. Telefoninterviews konnten mit Personen durchgeführt werden, die während des OS-Follow-up nicht im Studienzentrum anwesend waren.

<sup>5)</sup> In der Studie DREAMM-3 wurde zunächst unter dem originalen Studienprotokoll lediglich der EORTC IL52, die Domäne „Krankheitssymptome“ des QLQ-MY20, erhoben. Mit erstem Protokollamendment wurde die Beantwortung des vollständigen QLQ-MY20 eingeführt. Teilnehmende, die bereits den EORTC IL52 ausgefüllt hatten, füllten diesen auch weiterhin aus.

<sup>6)</sup> Die mit der Studienteilnahme im Zusammenhang stehenden SUE wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum OS-Follow-up erhoben.

<sup>7)</sup> Nur für den Interventionsarm: Bei Teilnehmenden, bei denen zum Zeitpunkt der EoT-Bewertung keine behandlungsbedingten okulären UE aufgetreten sind, werden keine weiteren OSDI-Daten erhoben. Bei Teilnehmenden mit behandlungsbedingten okulären UE bei der okulären EoT-Bewertung, wird der OSDI alle 12 Wochen bis zum Abklingen oder bis zum Erreichen des Baseline-Zustands oder für bis zu 12 Monate lang erhoben, je nachdem was früher eintritt.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; IL52: Domäne „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20; OS: Gesamtüberleben; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – 20-item Multiple Myeloma Module; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

**Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie DREAMM-2**

Erhebungszeitpunkt Endpunkt	Screening	Baseline (Tag 1)	Während der Behandlung	EoT <sup>1)</sup>	PFS- Follow-up <sup>2)</sup>	OS- Follow-up
Gesamtüberleben	Kontinuierlich, nach EoT alle 3 Monate ( $\pm$ 14 Tage)					
Gesamtansprechen <sup>3)</sup>	x	-	Alle 3 Wochen	x	x	-
Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)	-	x	Alle 6 Wochen	x	-	-
Myelomspezifische Lebens- qualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20)	-	x	Alle 6 Wochen	x	-	-
Visusbezogene Lebensqualität (mittels NEI VFQ-25)	x	x	Alle 3 Wochen	x	x	x <sup>4)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	-	Kontinuierlich ab Behandlungs- beginn bis 45 Tage nach EoT <sup>5)</sup>			-	-
Augentoxizität (mittels OSDI)	x	x	Alle 3 Wochen	x	x	x <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Der Besuch zu EoT findet innerhalb von 45 Tagen nach der letzten Dosis oder vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie statt (je nachdem was zuerst eintritt).

<sup>2)</sup> Alle 3 Wochen bei Personen, die die Behandlung aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression abgebrochen haben.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

<sup>4)</sup> Personen, die die Studienteilnahme abbrechen, werden während der Nachbeobachtung bis zu 12 Monate nach EoT oder bis zum Verschwinden der Sehsymptome und/oder bis zur Rückbildung der ophthalmologischen Veränderungen auf den Ausgangswert oder bis zur Feststellung der klinischen Stabilität durch eine/n Augenärztin/Augenarzt (oder eine/n Optikerin/Optiker, falls keine/n Augenärztin/Augenarzt verfügbar) – je nachdem was zuerst eintritt – weiter untersucht. Fortsetzung der telefonischen Nachbeobachtung von Teilnehmenden, die auch nach Absetzen der Studienmedikation noch Sehsymptome haben.

<sup>5)</sup> Die mit der Studienteilnahme im Zusammenhang stehenden SUE wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum OS-Follow-up erhoben.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Behandlungsende; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OS: Gesamtüberleben; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PFS: Progressionsfreies Überleben; 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.

## 2.4 Statistische Methoden

### 2.4.1 Studie DREAMM-3

Der SAP liegt in der Version 3 vom 02.09.2022 vor.

#### Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Teilpopulation 5L+: Alle Personen der Teilpopulation 5L+, die randomisiert der Behandlung zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben.
- Sicherheits-Teilpopulation 5L+: Alle randomisierten Personen der Teilpopulation 5L+, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung mit diesem Analyse-Set basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

#### Datenschnitte

Es liegt der primäre Datenschnitt vom 12.09.2022 vor.

#### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für die gesamte Studienpopulation präspezifiziert. Für die Teilpopulation 5L+ wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

#### Einschätzung zu den vorgelegten statistischen Analysen

##### Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Die Analysen erfolgten wie präspezifiziert. Die Analysen beziehen sich auf die ITT-Teilpopulation 5L+. Daher wurde vom pU der Stratifizierungsfaktor „Anzahl der vorherigen Therapielinien ( $\leq 3$ ;  $> 3$ )“ aus der präspezifizierten Analyse angepasst und aus der klinischen Datenbank, wie im Prüfbogen (CRF) berichtet, die Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...) entnommen. Das ISS-Stadium (I/II; III) und die vorherige Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (Ja; Nein) waren weitere Stratifizierungsfaktoren. Aufgrund der Definition der Zulassungspopulation hatten alle Personen der Teilpopulation 5L+ eine vorherige Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten.

##### Patientenberichtete Endpunkte

Für den EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20/IL52 waren Responderanalysen mit einer Verbesserung um 10 Punkte präspezifiziert. Post hoc legt der pU Responderanalysen mit einer Verschlechterung um 10 Punkte für EORTC QLQ-C30 sowie QLQ-MY20/IL52 vor. Eine Person wurde als Responder gewertet, sobald sie zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine Verbesserung/ Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-MY20/IL52 im Vergleich zu Baseline aufwies. Personen mit fehlenden Werten wurden in den Responderanalysen nicht berücksichtigt, was als nicht adäquat angesehen wird. Für die Nutzenbewertung wird sowohl die präspezifizierte Responderanalyse (Verbesserung) als auch die post hoc eingereichte Analyse zur Verschlechterung herangezogen, um den zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Die Analysen beziehen sich auf die ITT-Teilpopulation 5L+.

Für den OSDI legt der pU Post-hoc-Responderanalysen mit einer Verschlechterung um 15 Punkte vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine Person wurde als Responder gewertet, sobald sie zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite im OSDI im Vergleich zu Baseline aufwies. Personen mit fehlenden Werten wurden in den Responderanalysen nicht berücksichtigt, was als nicht adäquat angesehen wird. Die Analysen beziehen sich auf die Sicherheits-Teilpopulation 5L+.

Es liegen für alle Responderanalysen nur deskriptive Ergebnisse vor, relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) liegen nicht vor.

### Unerwünschte Ereignisse

Die Analysen beziehen sich auf die Sicherheits-Teilpopulation 5L+. Im SAP war eine deskriptive Auswertung der UE geplant. Post hoc wurden relative Risiken mit 95%-KI mittels logistischer Regression (unstratifiziertes Modell) sowie Hazard Ratios (HR) mit 95%-KI mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell für alle Sicherheitsendpunkte geschätzt. Aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungs- und Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 15) werden als Effektschätzer die HR als adäquater angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Rücklaufquoten

Der pU berechnet die Rücklaufquoten für alle patientenberichteten Endpunkte auf dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie verblieben sind. Dieses Vorgehen wird als nicht adäquat angesehen und daher werden für die Nutzenbewertung die Rücklaufquoten auf die ITT-Population bzw. Sicherheitspopulation bezogen berechnet (siehe Ergebnisteil 3.3.1).

## **2.4.2 Studie DREAMM-2**

Der finale SAP liegt in der Version 3 vom 06.04.2022 vor.

### **Analysepopulationen**

- ITT-Population: Alle Personen, die randomisiert der Behandlung zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

### **Datenschnitte**

Für die Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 31.03.2022 (gemäß Studienbericht und Dossier) herangezogen.

Es liegen unterschiedliche Angaben zum Datum des Datenschnitts im Studienbericht (31.03.2022) und in den SAS-Outputs (04.05.2022) vor. Es wird davon ausgegangen, dass sich hieraus keine für die Nutzenbewertung relevanten Konsequenzen ergeben.

### **Präspezifizierte Subgruppenanalysen**

Für das Dossier wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

Für den primären Endpunkt „Gesamtansprechen“ waren Subgruppenanalysen für folgende Kategorien präspezifiziert: Alter; Geschlecht; Ethnie; ISS-Studium zum Screening; Anzahl an Vortherapien; Art des Myeloms; Refraktärität gegenüber vorherige Anti-Krebs-Therapien; Cytogenetisches Risiko.

### **Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen**

#### Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse

Die Analysen erfolgten wie präspezifiziert.

## Rücklaufquoten

Der pU berechnet die Rücklaufquoten für alle patientenberichteten Endpunkte auf dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie verblieben sind. In der Stellungnahme zur Erstbewertung von Belantamab-Mafodotin begründet der pU dieses Vorgehen damit, dass diese Studienteilnehmenden noch nicht progredient oder verstorben sind und weiterhin die Studienmedikation erhalten [16]. Die fehlende Berücksichtigung von Personen mit Progress bei der Berechnung der Rücklaufquote wird als nicht adäquat angesehen. Daher werden für die Nutzenbewertung die Rücklaufquoten auf die ITT-Population bezogen berechnet (siehe Ergebnisteil 3.3.1).

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 13: Verzerrungspotential der Studie DREAMM-3

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
DREAMM-3	Ja	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Offenes Studiendesign: Die fehlende Verblindung führt zu einem hohen Verzerrungspotential.

<sup>2)</sup> Bei der in der in der Nutzenbewertung dargestellten Studienpopulation handelt es sich lediglich um eine auf die Indikation zugeschnittene Teilpopulation (5L+: 13,5 %, n = 44) aus den insgesamt eingeschlossenen Personen (N = 325). Da die Auswahlkriterien der Teilpopulation nur teilweise durch Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden ist unklar, ob eine Strukturgleichheit der relevanten Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen auch für die Teilpopulation erreicht werden konnte. So wurden Unterschiede zwischen einzelnen Studiencharakteristika beobachtet. Im Median waren bspw. die Personen im Interventionsarm 3 Jahre jünger als im Kontrollarm, es waren weniger Personen im ISS-Stadium I im Interventionsarm eingeschlossen (17 vs. 27 %) und eine vorherige SZT hatte ein geringerer Anteil an Personen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm (55 vs. 67 %) erhalten.

Abkürzungen: ISS: International Staging System; SZT: Stammzelltransplantation.

Das Verzerrungspotential der Studie DREAMM-3 auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 14 dargestellt. Da die Auswertungen rein deskriptiv vorliegen, erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials für die Endpunkte „Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)“, „Myelomspezifische Lebensqualität und Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20/IL52)“ und „Augentoxizität (mittels OSDI)“.

**Tabelle 14: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie DREAMM-3**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)</sup>	Hoch
Progressionsfreies Überleben	Nein <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)4)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Objektiv erhobener Endpunkt.

<sup>2)</sup> Bei der in der in der Nutzenbewertung dargestellten Studienpopulation handelt es sich lediglich um eine auf die Indikation zugeschnittene Teilpopulation (5L+: 13,5 %, n = 44) aus den insgesamt eingeschlossenen Personen (N = 325). Da die Auswahlkriterien der Teilpopulation nur teilweise durch Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden ist unklar, ob eine Strukturgleichheit der relevanten Faktoren zwischen den Behandlungsgruppen auch für die Teilpopulation erreicht werden konnte. In der OS- und PFS-Auswertung wurden die Imbalancen durch die stratifizierte Analyse zum Teil adressiert (ISS-Stadium und Therapielinien).

<sup>3)</sup> Im Kontrollarm traten bei 2 Personen (13 %) frühe Zensierungen auf (zu Studienbeginn und Monat 4). Im Interventionsarm erfolgte die erste Zensierung zu Monat 9. Daraus resultierende Verzerrungen sind möglich, sofern die zensierten Personen eine andere Überlebenschance haben als die Personen unter Beobachtung.

<sup>4)</sup> In der PFS-Analyse wurden im Interventionsarm 14 % und im Kontrollarm 27 % der Personen mit beendetem Follow-up zensiert. Der Grund für die Beendigung des Follow-up ist nicht angegeben und aus dem Studienprotokoll nicht eindeutig ersichtlich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei um informative Zensierung handelt.

<sup>5)</sup> Aufgrund fehlender Verblindung wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt, da es sich um einen subjektiv erhobenen Endpunkt handelt.

Abkürzungen: ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.

Da es sich bei der Studie DREAMM-2 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

##### 3.1.1 Studie DREAMM-3

Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie DREAMM-3 lediglich die „Teilpopulation 5L+“, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation zugeschnitten wurde, herangezogen.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben; Studie DREAMM-3, Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022

Studie DREAMM-3 Allgemeine Angaben	Belantamab- Mafodotin N = 29	Pom/Dex N = 15	
ITT-Teilpopulation 5L+ <sup>1)</sup> , n (%)	29 (100)	15 (100)	
Sicherheits-Teilpopulation 5L+, n (%)	29 (100)	14 (93)	
<i>Patientenstatus zum Datenschnitt, n (%)</i>			
Verstorben	16 (55)	4 (27)	
Weiterhin in der Studie	13 (45)	9 (60)	
Unter Behandlung	5 (17)	1 (7)	
Im Follow-up	8 (28)	8 (53)	
Aus der Studie ausgeschieden	0	2 (13)	
Entscheidung der Patientin / des Patienten	0	2 (13)	
		Pom	Dex
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	24 (83)	13 (87)	13 (87)
Aufgrund von (primärer Grund):			
Krankheitsprogression	13 (45)	6 (40)	7 (47)
UE	1 (3)	2 (13)	2 (13)
Ärztliche Entscheidung	10 (34)	4 (27)	3 (20)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	0	1 (7)	1 (7)
<i>Behandlungsdauer in Monaten<sup>2)3)</sup></i>			
MW (SD)	4,2 (5,0)	8,7 (6,3)	8,6 (6,5) <sup>4)</sup>
Median (min; max)	2,1 (0,7; 22,9)	6,6 (0,9; 22,0)	6,4 (0,9; 22,0)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)	9,5 (0,9; 22,9)	12,9 (0,1; 24,1)	

<sup>1)</sup> Definition siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Bezogen auf die Sicherheits-Teilpopulation 5L+.

<sup>3)</sup> Die Expositionsdauer schließt Dosisverzögerungen mit ein.

<sup>4)</sup> Die Behandlungsdauer im Dexamethason-Arm bezieht sich auf Personen < 75 Jahre (n = 13). Die eine Person ≥ 75 Jahre wurde 10,1 Monate behandelt.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; Pom: Pomalidomid; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+;  
Datenschnitt: 12.09.2022*

<b>Studie DREAMM-3 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29</b>	<b>Pom/Dex N = 15</b>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	63,4 (10,4) 64,0 (43,0; 84,0)	66,5 (8,4) 67,0 (51,0; 79,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 18 bis 65 65 bis < 75 ≥ 75	15 (52) 10 (34) 4 (14)	6 (40) 7 (47) 2 (13)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	17 (59) 12 (41)	8 (53) 7 (47)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> MW (SD) Median (min; max)	27,7 (4,3) 28,1 (18,3; 36,4)	27,1 (4,2) 27,1 (21,9; 35,4)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa Nordost-Asien Restliche Welt	0 18 (62) 5 (17) 6 (21)	0 10 (67) 3 (20) 2 (13)
<i>ISS-Stadium zum Screening, n (%)</i> I II III	5 (17) 14 (48) 10 (34)	4 (27) 6 (40) 5 (33)
<i>Typ des Multiplen Myeloms, n (%)</i> asekretorisch sekretorisch	0 29 (100)	0 15 (100)
<i>Leichtketten-Typ, n (%)</i> Kappa-Leichtketten Lambda-Leichtketten	21 (72) 4 (14)	10 (67) 3 (20)
<i>Immunglobin-Typ, n (%)</i> IgA-Myelom IgG-Myelom	4 (14) 20 (69)	2 (13) 10 (67)
<i>Hohes cytogenetisches Risiko (t(4;14), t(14;16) oder 17p13del)), n (%)</i> Ja Andere (kein hohes cytogenetisches Risiko oder fehlend)	2 (7) 27 (93)	2 (13) 13 (87)
<i>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</i> Ja Nein	9 (31) 20 (69)	4 (27) 11 (73)
<i>Lytische Knochenläsion, n (%)</i> Ja Nein	23 (79) 6 (21)	12 (80) 3 (20)



<b>Studie DREAMM-3 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29</b>	<b>Pom/Dex N = 15</b>
<i>Anzahl an Vortherapie-Linien zu Studienbeginn, n (%)</i>		
4	13 (45)	5 (33)
5	5 (17)	6 (40)
6	4 (14)	1 (7)
7	6 (21)	0
8	0	2 (13)
9	1 (3)	0
10	0	0
> 10	0	1 (7)
<i>Anzahl an Vortherapie-Linien zu Studienbeginn</i>		
MW (SD)	5,2 (1,4)	5,7 (2,4)
Median (min; max)	5,0 (4,0; 9,0)	5,0 (4,0; 13,0)
<i>Vorherige Krebstherapie, n (%)</i>		
Chemotherapie	29 (100)	15 (100)
Immunmodulator	29 (100)	15 (100)
Lenalidomid	29 (100)	15 (100)
Thalidomid	19 (66)	9 (60)
Monoklonaler Antikörper (Anti-CD38-Antikörper)	29 (100)	15 (100)
Daratumumab	27 (93)	15 (100)
Isatuximab	2 (7)	1 (7)
Proteasom-Inhibitor	29 (100)	15 (100)
Bortezomib	29 (100)	15 (100)
Carfilzomib	19 (66)	5 (33)
Ixazomib	8 (28)	3 (20)
Steroide	29 (100)	15 (100)
Radioaktive Therapie	9 (31)	3 (20)
Histon-Deacetylasen-Inhibitoren	4 (14)	0
Andere	2 (7)	1 (7)
<i>Refraktärität gegenüber vorheriger Therapie, n (%)</i>		
Immunmodulator	29 (100)	15 (100)
Lenalidomid	28 (97)	14 (93)
Thalidomid	8 (28)	7 (47)
Monoklonaler Antikörper (Anti-CD38-Antikörper)	29 (100)	15 (100)
Daratumumab	27 (93)	15 (100)
Isatuximab	2 (7)	1 (7)
Proteasom-Inhibitor	29 (100)	15 (100)
Bortezomib	28 (97)	13 (87)
Carfilzomib	17 (59)	5 (33)
Ixazomib	6 (21)	3 (20)
Steroide	28 (97)	15 (100)
Chemotherapie	22 (76)	9 (60)
Histon-Deacetylasen-Inhibitor	3 (10)	0
Andere	2 (7)	1 (7)
<i>Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)</i>		
Ja	16 (55)	10 (67)
Nein	13 (45)	5 (33)

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; Ig: Immunglobulin; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; Pom: Pomalidomid; SD: Standardabweichung

## Folgetherapien

Tabelle 17: Folgetherapien; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022

Studie DREAMM-3 Folgetherapien	Belantamab- Mafodotin N = 29	Pom/Dex N = 15
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	16 (55)	9 (60)
<i>Art der Folgetherapien, n (%)</i>		
Steroide	15 (52)	6 (40)
Immunmodulator	15 (52)	3 (20)
Proteasom-Inhibitor	8 (28)	3 (20)
Chemotherapie	5 (17)	5 (33)
Monoklonaler Antikörper	5 (17)	1 (7)
Fehlend	0	2 (13)
Andere	1 (3)	1 (7)
Bispezifischer Antikörper	1 (3)	0
Therapie mit veränderten T/NK-Zellen	1 (3)	0
Zeit zwischen Abbruch der Studienmedikation und Beginn der Folgetherapie (Tage)		
Median (min; max)	29,0 (5,0; 231,0)	42,0 (8,0; 163,0)
Anzahl an Folgetherapien, n (%)	k. A.	k. A.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; Pom: Pomalidomid.

## Protokollverletzungen und Begleitmedikation

Anhand der in der Studie DREAMM-3 dokumentierten Protokollverletzungen und Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### 3.1.2 Studie DREAMM-2

Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie DREAMM-2 nur die Behandlungskohorte herangezogen, in der Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG eingesetzt wurde.

*Tabelle 18: Allgemeine Angaben; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG*

<b>Studie DREAMM-2 Allgemeine Angaben</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 97</b>
ITT-Population <sup>1)</sup> , n (%)	97 (100)
Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> , n (%)	95 (98)
<i>Patientenstatus zum Datenschnitt, n (%)</i>	
Verstorben	70 (72)
Weiterhin in der Studie	0
Aus der Studie ausgeschieden, aufgrund von	27 (28)
Lost to Follow-up	2 (2)
Ärztliche Entscheidung	2 (2)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	8 (8)
Studie durch Sponsor beendet	15 (15)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) <sup>2)</sup>	95 (100)
Aufgrund von (primärer Grund):	
Krankheitsprogression	73 (77)
UE	11 (12)
Ärztliche Entscheidung	5 (5)
Fehlende Wirksamkeit	1 (1)
Lost to Follow-up	1 (1)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	3 (3)
Studie durch Sponsor beendet	1 (1)
<i>Behandlungsdauer in Wochen<sup>2)3)</sup></i>	
MW (SD)	24,6 (33,1)
Median (min; max)	9,3 (2,0; 178,0)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)	12,5 (0,1; 40,4)

<sup>1)</sup> Definition siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Bezogen auf Sicherheitspopulation.

<sup>3)</sup> Die Expositionsdauer schließt Dosisverzögerungen mit ein.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KG: Körpergewicht; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population<sup>1)</sup>**

<b>Studie DREAMM-2 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 97</b>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	64,1 (10,0) 65,0 (39,0; 85,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 18 bis 65 65 bis < 75 ≥ 75	45 (46) 39 (40) 13 (13)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	51 (53) 46 (47)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> MW (SD) Median (min; max)	n = 96 28,0 (6,6) 27,1 (17,2; 50,0)
<i>Region, n (%)</i> Australien Nordamerika Europa	2 (2) 61 (63) 34 (35)
<i>ISS-Stadium zum Screening, n (%)</i> I II III unbekannt	21 (22) 33 (34) 42 (43) 1 (1)
<i>Typ des Multiplen Myeloms, n (%)</i> asekretorisch sekretorisch	0 97 (100)
<i>Leichtketten-Typ, n (%)</i> Kappa-Leichtketten Lambda-Leichtketten	54 (56) 36 (37)
<i>Immunglobin-Typ, n (%)</i> IgA-Myelom IgG-Myelom IgM-Myelom	22 (23) 65 (67) 2 (2)
<i>Hohes cytogenetisches Risiko (t(4;14), t(14;16) oder 17p13del)), n (%)</i> Ja Andere (kein hohes cytogenetisches Risiko oder fehlend)	26 (27) 71 (73)
<i>Cytogenetik, n (%)</i> 17p13del T(4;14) T(14;16) T(11;14) 1q21 T(14;20) Del 13 Hyperdiploidie Andere	16 (16) 11 (11) 7 (7) 16 (16) 25 (26) 3 (3) 18 (19) 7 (7) 28 (29)

<b>Studie DREAMM-2 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 97</b>
<i>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</i>	
Ja	22 (23)
Nein	75 (77)
<i>Lytische Knochenläsion, n (%)</i>	
Ja	69 (71)
Nein	28 (29)
<i>Anzahl an Vortherapie-Linien zu Studienbeginn, n (%)</i>	
3	5 (5)
4	11 (11)
5	17 (18)
6	14 (14)
7	19 (20)
8	14 (14)
9	6 (6)
10	5 (5)
> 10	6 (6)
<i>Anzahl an Vortherapie-Linien zu Studienbeginn</i>	
MW (SD)	6,7 (2,6)
Median (min; max)	7,0 (3,0; 21,0)
<i>Vorherige Krebstherapie, n (%)</i>	
Steroide	97 (100)
Immunmodulator	97 (100)
Lenalidomid	97 (100)
Pomalidomid	89 (92)
Thalidomid	29 (30)
Proteasom-Inhibitor	97 (100)
Bortezomib	95 (98)
Carfilzomib	74 (76)
Ixazomib	22 (23)
Monoklonaler Antikörper	97 (100)
Daratumumab	97 (100)
Elotuzumab	15 (15)
Isatuximab	3 (3)
Pembrolizumab	2 (2)
Blinatumomab	1 (1)
Antineoplastisches Medikament in der Prüfung	1 (1)
Chemotherapie	92 (95)
Stammzelltransplantation	73 (75)
Andere	34 (35)
Histon-Deacetylasen-Inhibitoren	11 (11)

Studie DREAMM-2 Charakterisierung der Studienpopulation	Belantamab-Mafodotin N = 97
<i>Refraktärität gegenüber vorheriger Therapie, n (%)</i>	
Proteasom-Inhibitor	95 (98)
Bortezomib	74 (76)
Carfilzomib	63 (65)
Ixazomib	21 (22)
Immunmodulator	95 (98)
Lenalidomid	87 (90)
Pomalidomid	84 (87)
Thalidomid	13 (13)
Monoklonaler Antikörper	97 (100)
Daratumumab	97 (100)
Elotuzumab	13 (13)
Isatuximab	3 (3)
Pembrolizumab	2 (2)
Blinatumomab	1 (1)
Antineoplastisches Medikament in der Prüfung	1 (1)
Steroide	94 (97)
Chemotherapie	66 (68)
Andere	29 (30)
Stammzelltransplantation	11 (11)
Histon-Deacetylasen-Inhibitor	11 (11)
Immunmodulator und Proteasom-Inhibitor	93 (96)

<sup>1)</sup> Die Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation basieren auf dem primären Datenschnitt vom 21.09.2019.  
Abkürzungen: Ig: Immunglobulin; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; KG: Körpergewicht; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

## Folgetherapien

Tabelle 20: Folgetherapien; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population

Studie DREAMM-2 Folgetherapien	Belantamab-Mafodotin N = 97
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	57 (59)
<i>Art der Folgetherapien, n (%)</i>	
Zielgerichtete Therapien mit <i>small molecules</i>	47 (48)
Hormonelle Therapie	44 (45)
Chemotherapie	33 (34)
<i>Biologic Therapy</i>	21 (22)
Immuntherapie	14 (14)
Radioaktive Therapie	2 (2)
Unbekannt	8 (8)
<i>Zeit zwischen Abbruch der Studienmedikation und Beginn der Folgetherapie (Tage)</i>	
Median (min; max)	44,0 (8,0; 468,0)
Anzahl an Folgetherapien, n (%)	k. A.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht.

## Protokollverletzungen und Begleitmedikation

Anhand der in der Studie DREAMM-2 dokumentierten Protokollverletzungen und Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

## 3.2 Mortalität

### 3.2.1 Studie DREAMM-3

Die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 12.09.2022 zum Gesamtüberleben in der Studie DREAMM-3 sind in Tabelle 21 und Abbildung 1 dargestellt.

*Tabelle 21: Gesamtüberleben; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022*

<b>Studie DREAMM-3 Gesamtüberleben</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29</b>	<b>Pom/Dex N = 15</b>
Todesfälle, n (%)	16 (55)	4 (27)
<i>Zensierungen, n (%)</i>		
Zensierung, Follow-up beendet <sup>1)</sup>	0 (0)	2 (13)
Zensierung, Follow-up noch laufend	13 (45)	9 (60)
Mediane Beobachtungszeit in Monaten (min; max)	9,5 (0,9; 22,9)	12,9 (0,1; 24,1)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]	9,5 [5,1; n. b.]	n. b. [9,5; n. b.]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	2,02 [0,52; 7,85]; 0,30	
<i>Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]</i>		
zu 12 Monaten, % [95%-KI]	48 [29; 65]	77 [43; 92]
zu 18 Monaten, % [95%-KI]	48 [29; 65]	66 [31; 86]

<sup>1)</sup> Keine Angaben zu detaillierten Zensierungsgründen (d. h. Gründe für Follow-up-Beendigung).

<sup>2)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und die im CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...); p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CRF: Prüfbogen; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; Pom: Pomalidomid.

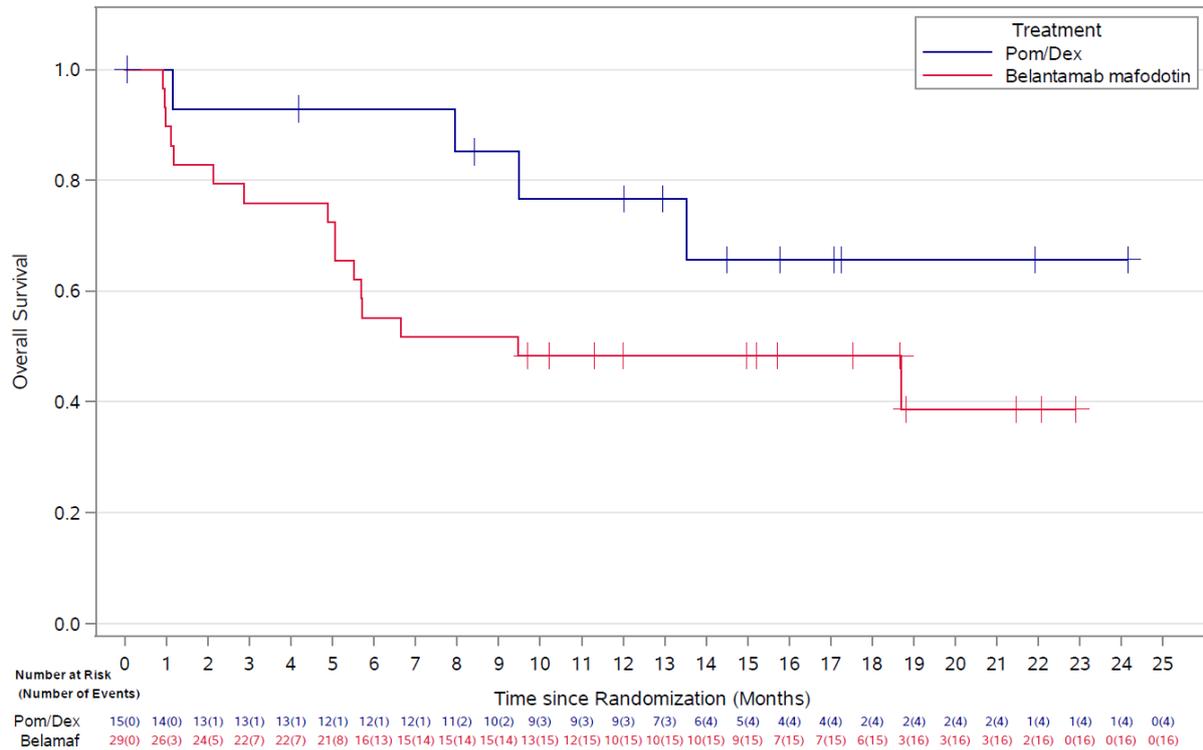


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022

### 3.2.2 Studie DREAMM-2

Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zum Gesamtüberleben in der Studie DREAMM-2 sind in Tabelle 22 und Abbildung 2 dargestellt.

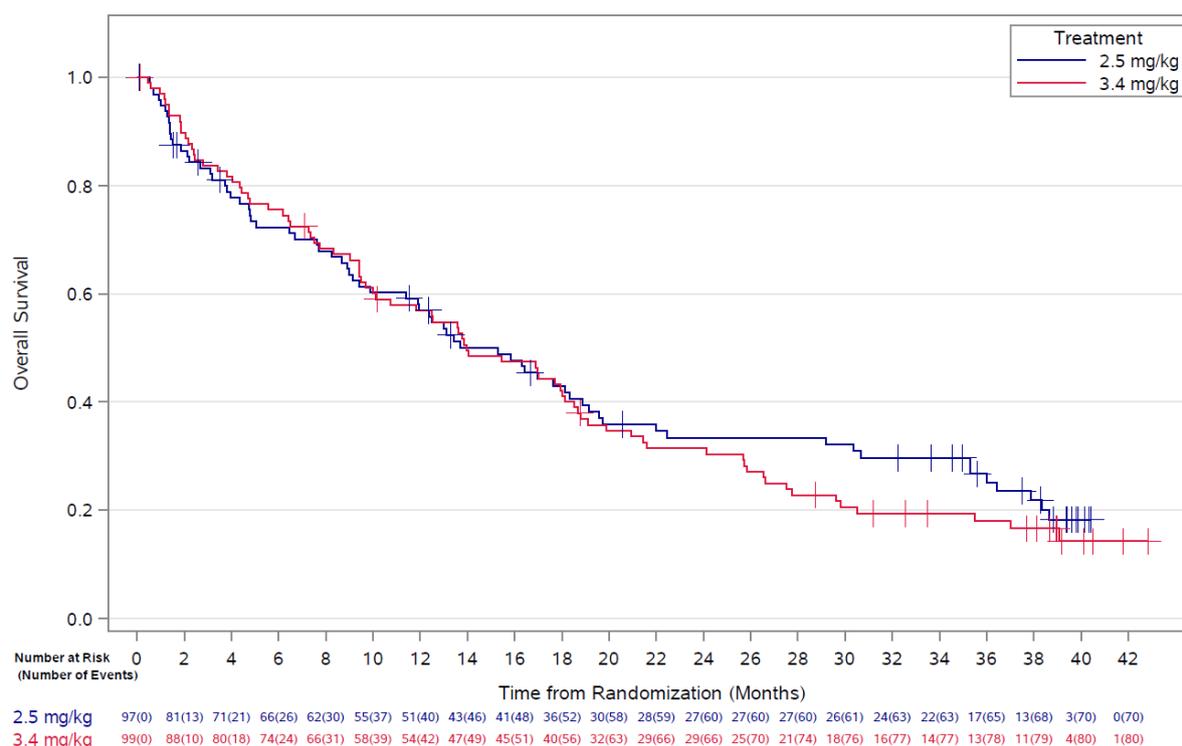
*Tabelle 22: Gesamtüberleben; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population*

Studie DREAMM-2 Gesamtüberleben	Belantamab-Mafodotin N = 97
Todesfälle, n (%)	70 (72)
Zensierung, n (%)	
Zensierung, Follow-up beendet <sup>1)</sup>	27 (28)
Zensierung, Follow-up noch laufend	0 (0)
Mediane Beobachtungszeit in Monaten [95%-KI]	k. A.
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]	15,3 [9,9; 18,9]
Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95%-KI]	
zu 6 Monaten	72 [62; 80]
zu 12 Monaten	57 [46; 66]

<sup>1)</sup> Keine Angaben zu detaillierten Zensierungsgründen (d. h. Gründe für Follow-up-Beendigung).

<sup>2)</sup> Konfidenzintervall nach Brookmeyer-Crowley-Methode.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall.



*Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben; Studie DREAMM-3, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG (blau); ITT-Population*

### **3.3 Morbidität**

#### **3.3.1 Studie DREAMM-3**

##### **Krebssymptomatik (mittels PGIS/PGIC)**

Die Rücklaufquoten des PGIS und PGIC in der Studie DREAMM-3 (Datenschnitt: 12.09.2022) bezogen auf die ITT-Population lagen im Belantamab-Mafodotin-Arm zu allen Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 und im Pom/Dex-Arm ab Woche 25 unter 70 %. Es liegen keine Informationen darüber vor, wie viele Personen zu den einzelnen Visiten noch am Leben waren. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 12.09.2022 und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten für den PGIS und PGIC ab Woche 7 nicht über 70 % lagen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Belantamab-Mafodotin-Arm und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten ( $\geq 15\%$ ) zwischen den Behandlungsarmen (ab Woche 7) werden die Ergebnisse dieser PRO-Fragebögen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

##### **Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)**

Die Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS in der Studie DREAMM-3 (Datenschnitt: 12.09.2022) bezogen auf die ITT-Population lagen im Belantamab-Mafodotin-Arm zu allen Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 und im Pom/Dex-Arm ab Woche 25 unter 70 %. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 12.09.2022 und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS ab Woche 7 nicht über 70 % lagen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Belantamab-Mafodotin-Arm und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten ( $\geq 15\%$ ) zwischen den Behandlungsarmen (ab Woche 7) werden die Ergebnisse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

##### **Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)**

Die Rücklaufquoten der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie DREAMM-3 (Datenschnitt: 12.09.2022) bezogen auf die ITT-Population lagen im Belantamab-Mafodotin-Arm zu allen Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 und im Pom/Dex-Arm ab Woche 22 unter 70 %. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 12.09.2022 und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 ab Woche 7 im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht über 70 % lagen.

Die Ergebnisse der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 sind für die Teilpopulation 5L+ in Tabelle 23 abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten ( $< 70\%$ ) im Belantamab-Mafodotin-Arm und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten ( $\geq 15\%$ ) zwischen den Behandlungsarmen (ab Woche 7) nicht berücksichtigt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in den Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte Personen mit fehlenden Werten nicht berücksichtigt werden. Prozentangaben zu Verbesserung bzw. Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die ITT-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

*Tabelle 23: Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30, Anteil der Personen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022*

<b>Studie DREAMM-3 Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)</b>	<b>Pom/Dex N = 15 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert</b>
<b>Fatigue</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	8 (35)	5 (45)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	9 (39)	3 (27)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	4 (27)	
<b>Schmerz</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (26)	5 (42)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	6 (26)	3 (25)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	2 (9)	2 (17)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	4 (18)	3 (25)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	7 (24)	3 (20)	
<b>Dyspnoe</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	4 (17)	4 (33)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	6 (26)	4 (33)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	
<b>Appetitverlust</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	3 (14)	3 (25)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	6 (27)	2 (17)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	7 (24)	3 (20)	
<b>Schlaflosigkeit</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (27)	4 (36)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	5 (23)	2 (18)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	7 (24)	4 (27)	
<b>Obstipation</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	5 (23)	0	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	3 (14)	4 (33)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	7 (24)	3 (20)	
<b>Diarrhö</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	4 (18)	3 (25)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	2 (9)	1 (8)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	7 (24)	3 (20)	

<sup>1)</sup> Personen mit fehlenden Werten wurden nicht in der Responderanalyse berücksichtigt. Prozentangaben zu Verbesserung bzw. Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die ITT-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

<sup>2)</sup> Fehlende Werte sind in Bezug auf die ITT-Teilpopulation 5L+ berechnet worden.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Pom: Pomalidomid; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module; RR: Relatives Risiko.

### Myelomspezifische Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20/IL52)

Die Rücklaufquoten der Symptomskalen des QLQ-MY20/IL52 in der Studie DREAMM-3 (Datenschnitt: 12.09.2022) bezogen auf die ITT-Population lagen im Belantamab-Mafodotin-Arm zu allen Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 und im Pom/Dex-Arm ab Woche 25 unter 70 %. Für die Domäne „Nebenwirkungen der Behandlung“ des QLQ-MY20 lagen zu Baseline und den folgenden Erhebungsvisiten nur von höchstens 4 Personen (14 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und von 3 (20 %) im Pom/Dex-Arm Daten vor. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse dieser Domäne nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Domäne „Krankheitssymptome“ des QLQ-MY20/IL52 zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 sind für die Teilpopulation 5L+ in Tabelle 24 abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten ( $\geq 15\%$ ) zwischen den Behandlungsarmen (ab Woche 7) nicht berücksichtigt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in den Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte Personen mit fehlenden Werten nicht berücksichtigt werden. Prozentangaben zu Verbesserung bzw. Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die ITT-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

*Tabelle 24: Myelomspezifische Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20/IL52), Anteil der Personen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022*

Studie DREAMM-3 Myelomspezifische Symptomatik mittels EORTC QLQ-MY20/IL52	Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)	Pom/Dex N = 15 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Krankheitssymptome</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	7 (32)	4 (33)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	6 (27)	1 (8)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	7 (24)	3 (20)	

<sup>1)</sup> Personen mit fehlenden Werten wurden nicht in der Responder-Analyse berücksichtigt. Prozentangaben zu Verbesserung bzw. Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die ITT-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

<sup>2)</sup> Fehlende Werte sind in Bezug auf die ITT-Teilpopulation 5L+ berechnet worden.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IL52: Domäne „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Pom: Pomalidomid; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – 20-item Multiple Myeloma Module; RR: Relatives Risiko.

### **3.3.2 Studie DREAMM-2**

#### **Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)**

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Studie DREAMM-2 bezogen auf die ITT-Population sanken von Baseline mit 77 % zu allen Post-Baseline-Visiten unter 70 %. Es liegen keine Informationen darüber vor, wie viele Personen zu den einzelnen Visiten noch am Leben waren. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 ab Woche 7 nicht über 70 % lagen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### **Myelomspezifische Symptomatik (mittels EORTC QLQ-MY20)**

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-MY20 in der Studie DREAMM-2 bezogen auf die ITT-Population sanken von Baseline mit 77 % zu allen Post-Baseline-Visiten unter 70 %. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-MY20 ab Woche 7 nicht über 70 % lagen. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-MY20 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## **3.4 Lebensqualität**

### **3.4.1 Studie DREAMM-3**

#### **Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30)**

Die Rücklaufquoten der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie DREAMM-3 (Datenschnitt: 12.09.2022) bezogen auf die ITT-Population lagen im Belantamab-Mafodotin-Arm zu allen Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 und im Pom/Dex-Arm ab Woche 25 unter 70 %. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 12.09.2022 und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten der Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 ab Woche 7 im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht über 70 % lagen.

Die Ergebnisse der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 sind für die Teilpopulation 5L+ in Tabelle 25 abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten ( $\geq 15$  %) zwischen den Behandlungsarmen (ab Woche 7) nicht berücksichtigt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in den Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte Personen mit fehlenden Werten nicht berücksichtigt werden. Prozentangaben zu Verbesserung bzw. Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die ITT-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

**Tabelle 25: Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30, Anteil der Personen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022**

Studie DREAMM-3 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)	Pom/Dex N = 15 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	7 (30)	3 (25)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	8 (35)	4 (33)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	
<b>Körperliche Funktion</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	5 (22)	3 (25)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	6 (26)	4 (33)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	
<b>Rollenfunktion</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	4 (17)	4 (33)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	7 (30)	5 (42)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	
<b>Emotionale Funktion</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	5 (22)	5 (42)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	4 (17)	2 (17)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	
<b>Kognitive Funktion</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	7 (30)	4 (33)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	5 (22)	4 (33)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	
<b>Soziale Funktion</b>			
<i>Woche 4</i>			
Verbesserung <sup>1)</sup>	4 (17)	3 (25)	k. A.
Verschlechterung <sup>1)</sup>	7 (30)	3 (25)	k. A.
Fehlende Werte <sup>2)</sup>	6 (21)	3 (20)	

<sup>1)</sup> Personen mit fehlenden Werten wurden nicht in der Responderanalyse berücksichtigt. Prozentangaben zu Verbesserung bzw. Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die ITT-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

<sup>2)</sup> Fehlende Werte sind in Bezug auf die ITT-Teilpopulation 5L+ berechnet worden.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Pom: Pomalidomid; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module; RR: Relatives Risiko.

### Myelomspezifische Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-MY20)

Für die Domänen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ des QLQ-MY20 lagen zu Baseline und den folgenden Erhebungsvisiten nur von höchstens 4 Personen (14 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und von 3 (20 %) im Pom/Dex-Arm Daten vor. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse dieser Domänen nicht berücksichtigt.

### 3.4.2 Studie DREAMM-2

#### Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30)

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 in der Studie DREAMM-2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 3.3.1).

#### Myelomspezifische Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-MY20)

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-MY20 in der Studie DREAMM-2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 3.3.1).

#### Visusbezogene Lebensqualität (mittels NEI VFQ-25)

Die Rücklaufquoten des NEI VFQ-25 in der Studie DREAMM-2 bezogen auf die Sicherheitspopulation lagen ab Woche 7 unter 70 %. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des finalen Datenschnitts und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die Sicherheitspopulation abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten des NEI VFQ-25 ab Woche 7 nicht über 70 % lagen.

Die Ergebnisse der visusbezogenen Lebensqualität mittels NEI VFQ-25 zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 sind in Tabelle 26 abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) nicht berücksichtigt.

*Tabelle 26: Visusbezogene Lebensqualität mittels NEI VFQ-25; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation*

<b>Studie DREAMM-2 Visusbezogene Lebensqualität mittels NEI VFQ-25</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 95</b>
<b>Gesamtscore<sup>1)</sup></b>	
<i>Baseline</i>	n = 92
MW (SD)	91,4 (10,5)
Median (min; max)	95,2 (28,0; 100)
<i>Woche 4</i>	n = 80
MW(SD)	89,7 (12,4)
Median (min; max)	94,3 (42,0; 100)
<i>Veränderung Woche 4 zu Baseline</i>	n = 77
MW (SD)	-2,9 (10,0)
Median (min; max)	-0,6 (-41,0; 18,0)

<sup>1)</sup> Skala: 0–100. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Funktion.

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; MW: Mittelwert; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; SD: Standardabweichung.

### 3.5 Sicherheit

#### 3.5.1 Studie DREAMM-3

In der Studie DREAMM-3 sollte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 70 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen. Die mediane Beobachtungsdauer für UE konnte nicht identifiziert werden. Die mediane Behandlungsdauer lag im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2,1 Monaten (min; max: 0,7; 22,9), im Pomalidomid-Arm bei 6,6 Monaten (min; max: 0,9; 22,0).

Ereignisse, die mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung in Verbindung standen, sollten nicht als UE erfasst werden. Ausnahme bildeten Ereignisse, die als schwerer als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet bewertet wurden. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Zusätzliche Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Ereignissen, die mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung in Verbindung standen, wurden nicht vorgelegt.

Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE sind nachfolgend für den primären Datenschnitt dargestellt.

*Tabelle 27: Zusammenfassung der UE; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+;  
Datenschnitt: 12.09.2022*

<b>Studie DREAMM-3 Zusammenfassung der UE Personen mit <math>\geq 1</math> Ereignis</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)</b>	<b>Pom/Dex N = 14 n (%)</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
UE	28 (97)	13 (93)	-
Schwere UE	20 (69)	11 (79)	0,90 [0,44; 1,85]; 0,76
SUE	13 (45)	5 (36)	2,18 [0,76; 6,29]; 0,14
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	1 (3)	2 (14)	0,31 [0,03; 3,52]; 0,32

<sup>1)</sup> Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

<sup>2)</sup> Die Teilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Entzug der Einverständniserklärung, Tod, inakzeptabler Toxizitäten, Lost to Follow-up oder Studienende, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Pom: Pomalidomid; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

**Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz  $\geq 10\%$ )**

UE jeglichen Schweregrads, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz  $\geq 10\%$ ; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022

<b>Studie DREAMM-3 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)</b>	<b>Pom/Dex N = 14 n (%)</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>15 (52)</b>	<b>5 (36)</b>	<b>2,80 [0,98; 8,01]; 0,046</b>
Katarakt	4 (14)	3 (21)	1,03 [0,22; 4,80]; 0,97
Verschwommenes Sehen	4 (14)	1 (7)	3,45 [0,35; 34,17]; 0,27
Trockene Augen	3 (10)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Fremdkörpergefühl in den Augen	3 (10)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Photophobie	3 (10)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Visuelle Beeinträchtigung	3 (10)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>14 (48)</b>	<b>7 (50)</b>	<b>1,06 [0,42; 2,67]; 0,89</b>
Thrombozytopenie <sup>2)</sup>	10 (34)	6 (43)	0,89 [0,32; 2,48]; 0,83
Anämie	8 (28)	4 (29)	1,65 [0,48; 5,65]; 0,42
Neutropenie	1 (3)	4 (29)	0,12 [0,01; 1,11]; 0,027
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>11 (38)</b>	<b>5 (36)</b>	<b>1,42 [0,49; 4,13]; 0,51</b>
Obstipation	2 (7)	2 (14)	0,74 [0,10; 5,47]; 0,77
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4 (14)</b>	<b>7 (50)</b>	<b>0,32 [0,09; 1,10]; 0,06</b>
Fatigue	2 (7)	2 (14)	0,53 [0,07; 3,82]; 0,53
Ödem, peripher	1 (3)	3 (21)	0,22 [0,02; 2,22]; 0,16
<b>Untersuchungen</b>	<b>11 (38)</b>	<b>7 (50)</b>	<b>1,13 [0,41; 3,12]; 0,81</b>
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3 (10)	1 (7)	2,97 [0,30; 29,89]; 0,34
Neutrophilenzahl verringert	0 (0)	3 (21)	n. b. [n. b.; n. b.]
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0)	2 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]
Blut-Kreatinin erhöht	0 (0)	2 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]

<b>Studie DREAMM-3 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)</b>	<b>Pom/Dex N = 14 n (%)</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>11 (38)</b>	<b>9 (64)</b>	<b>0,68 [0,27; 1,70]; 0,41</b>
COVID-19	3 (10)	4 (29)	0,51 [0,09; 2,88]; 0,44
Pneumonie	2 (7)	2 (14)	0,78 [0,10; 6,00]; 0,81
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>8 (28)</b>	<b>3 (21)</b>	<b>1,98 [0,51; 7,69]; 0,32</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>9 (31)</b>	<b>7 (50)</b>	<b>0,86 [0,31; 2,33]; 0,76</b>
Rückenschmerzen	1 (3)	2 (14)	0,40 [0,04; 4,42]; 0,44
Arthralgie	3 (10)	1 (7)	2,30 [0,22; 24,45]; 0,48
Knochenschmerzen	3 (10)	1 (7)	1,53 [0,16; 14,75]; 0,71
Muskelschwäche	0 (0)	2 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (10)</b>	<b>4 (29)</b>	<b>0,46 [0,10; 2,13]; 0,31</b>
Epistaxis	3 (10)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Schluckauf	0 (0)	2 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>3 (10)</b>	<b>4 (29)</b>	<b>0,43 [0,09; 1,98]; 0,27</b>
Tremor	0 (0)	2 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>4 (14)</b>	<b>2 (14)</b>	<b>1,16 [0,21; 6,36]; 0,87</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>3 (10)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>2,20 [0,21; 22,56]; 0,50</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (21)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
Ausschlag	0 (0)	2 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]

<sup>1)</sup> Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

<sup>2)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; Pom: Pomalidomid; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz  $\geq 5\%$ )**

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 29 dargestellt.

*Tabelle 29: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022*

<b>Studie DREAMM-3 Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)</b>	<b>Pom/Dex N = 14 n (%)</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>6 (21)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>5,26 [0,60; 46,16]; 0,10</b>
Katarakt	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
Visuelle Beeinträchtigung	3 (10)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>10 (34)</b>	<b>4 (29)</b>	<b>1,28 [0,40; 4,09]; 0,67</b>
Thrombozytopenie <sup>2)</sup>	7 (24)	2 (14)	1,83 [0,38; 8,82]; 0,44
Anämie	5 (17)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Neutropenie	1 (3)	4 (29)	0,13 [0,01; 1,19]; 0,04
Lymphopenie	1 (3)	1 (7)	0,47 [0,03; 7,44]; 0,58
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>2 (7)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
Fatigue	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Untersuchungen</b>	<b>3 (10)</b>	<b>2 (14)</b>	<b>0,88 [0,14; 5,46]; 0,89</b>
Neutrophilenzahl verringert	0 (0)	2 (14)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>2 (7)</b>	<b>4 (29)</b>	<b>0,35 [0,06; 2,02]; 0,22</b>
Pneumonie	1 (3)	2 (14)	0,42 [0,04; 5,09]; 0,49
COVID-19	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
Pulmonale Nokardiose	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>4 (14)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>2,53 [0,28; 23,24]; 0,40</b>
Hyperkalzämie	1 (3)	1 (7)	0,69 [0,04; 11,63]; 0,80
Hypokaliämie	2 (7)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]

<b>Studie DREAMM-3 Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)</b>	<b>Pom/Dex N = 14 n (%)</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>4 (14)</b>	<b>2 (14)</b>	<b>1,38 [0,24; 7,86]; 0,72</b>
Knochenschmerzen	2 (7)	1 (7)	1,00 [0,09; 11,04]; 0,99
Osteonekrose des Kiefers	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>1 (3)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>0,49 [0,03; 7,86]; 0,61</b>
Schluckauf	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>3 (10)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>3 (10)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
Akute Nierenschädigung	2 (7)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>1 (3)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>0,69 [0,04; 11,63]; 0,80</b>
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
Insomnie	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]

<sup>1)</sup> Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

<sup>2)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; Pom: Pomalidomid; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022

Studie DREAMM-3 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)	Pom/Dex N = 14 n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (3)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>0,81 [0,05; 14,33]; 0,89</b>
Neutrophilenzahl verringert	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>3 (10)</b>	<b>5 (36)</b>	<b>0,45 [0,10; 1,97]; 0,28</b>
Pneumonie	2 (7)	2 (14)	0,78 [0,10; 6,00]; 0,81
COVID-19	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
COVID-19 Pneumonie	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
Pulmonale Nokardiose	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>3 (10)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>4 (14)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
Knochenschmerzen	2 (7)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>3 (10)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>n. b. [n. b.; n. b.]</b>
<b>Herzkrankungen</b>	<b>1 (3)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>0,69 [0,04; 11,63]; 0,80</b>
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (7)	n. b. [n. b.; n. b.]

<sup>1)</sup> Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; Pom: Pomalidomid; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 31 dargestellt. Das UE von besonderem Interesse „Thrombozytopenie“ jeglichen Schweregrads ist bereits über den entsprechenden Preferred Term in Tabelle 28 abgebildet.

*Tabelle 31: UE von besonderem Interesse; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022*

Studie DREAMM-3 UE von besonderem Interesse	Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)	Pom/Dex N = 14 n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>			
Personen mit $\geq 1$ UE	4 (14)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	1 (3)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Personen mit $\geq 1$ SUE	1 (3)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Thrombozytopenie</b>			
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	8 (28)	2 (14)	2,11 [0,45; 9,94]; 0,33
Personen mit $\geq 1$ SUE	1 (3)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Korneale Ereignisse</b>			
Personen mit $\geq 1$ UE	12 (41)	2 (14)	5,19 [1,13; 23,86]; 0,02
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	6 (21)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]
Personen mit $\geq 1$ SUE	0 (0)	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]

<sup>1)</sup> Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; Pom: Pomalidomid; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### Augentoxizität (mittels OSDI)

Die Rücklaufquoten des OSDI in der Studie DREAMM-3 (Datenschnitt: 12.09.2022) bezogen auf die Sicherheitspopulation lagen im Belantamab-Mafodotin-Arm zu allen Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 und im Pom/Dex-Arm ab Woche 22 unter 70 %. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 12.09.2022 und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die Sicherheitspopulation abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten des OSDI ab Woche 7 im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht über 70 % lagen.

Die Ergebnisse der Symptomatik mittels OSDI zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 sind für die Teilpopulation 5L+ in Tabelle 32 abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten ( $\geq 15$  %) zwischen den Behandlungsarmen (ab Woche 7) nicht berücksichtigt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in den Responderanalysen zur Verschlechterung ( $\geq 15$  % der Skalenspannweite) Personen mit fehlenden Werten nicht berücksichtigt werden. Prozentangaben zu Verbesserung bzw. Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die Sicherheits-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

*Tabelle 32: Augentoxizität (mittels OSDI), Anteil der Personen mit Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite (Responderanalyse) zu Woche 4; Studie DREAMM-3, Sicherheits-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022*

<b>Studie DREAMM-3 Augentoxizität mittels OSDI</b>	<b>Belantamab- Mafodotin N = 29 n (%)</b>	<b>Pom/Dex N = 14 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert</b>
<b>Gesamtscore</b>			
<i>Woche 4</i> Verschlechterung <sup>1)</sup> Fehlende Werte <sup>2)</sup>	2 (9) 7 (24)	2 (17) 2 (14)	k. A.
<b>Okuläre Symptome</b>			
<i>Woche 4</i> Verschlechterung <sup>1)</sup> Fehlende Werte <sup>2)</sup>	2 (9) 7 (24)	0 2 (14)	k. A.
<b>Visuelle Funktion</b>			
<i>Woche 4</i> Verschlechterung <sup>1)</sup> Fehlende Werte <sup>2)</sup>	2 (9) 7 (24)	3 (25) 2 (14)	k. A.
<b>Umweltbedingte Auslöser</b>			
<i>Woche 4</i> Verschlechterung <sup>1)</sup> Fehlende Werte <sup>2)</sup>	5 (26) 10 (34)	1 (10) 4 (29)	k. A.

<sup>1)</sup> Personen mit fehlenden Werten wurden nicht in der Responderanalyse berücksichtigt. Prozentangaben zur Verschlechterung beziehen sich somit nicht auf die Sicherheits-Teilpopulation 5L+, sondern auf die Personen mit Werten zu Baseline und Woche 4.

<sup>2)</sup> Fehlende Werte sind in Bezug auf die Sicherheits-Teilpopulation 5L+ berechnet worden.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; OSDI: Ocular Surface Disease Index; Pom: Pomalidomid; RR: Relatives Risiko.

### 3.5.2 Studie DREAMM-2

In der Studie DREAMM-2 erfolgte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 45 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die mediane Beobachtungsdauer für UE lag bei 4,7 Monaten (min; max: 0,3; 40,3), die mediane Behandlungsdauer bei 9,3 Wochen (min; max: 2; 178).

Ereignisse, die mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung in Verbindung standen, sollten nicht als UE erfasst werden. Ausnahme bildeten Ereignisse, die als schwerer als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet bewertet wurden. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Zusätzliche Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Ereignissen, die mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung in Verbindung standen, wurden nicht vorgelegt.

Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE sind nachfolgend für den finalen Datenschnitt dargestellt.

*Tabelle 33: Zusammenfassung der UE; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation*

<b>Studie DREAMM-2 Zusammenfassung der UE Personen mit <math>\geq 1</math> Ereignis</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 95 n (%)</b>
UE	93 (98)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	80 (84)
SUE	43 (45)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>1)</sup>	11 (12)

<sup>1)</sup> Die Teilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizitäten oder Tod, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### **Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz $\geq 10$ %)**

UE jeglichen Schweregrads, die bei  $\geq 10$  % der Patientinnen und Patienten auftraten, sind in Tabelle 34 dargestellt.

*Tabelle 34: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz  $\geq 10$  %; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation*

<b>Studie DREAMM-2 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 95 n (%)</b>
<b>Augenerkrankungen<sup>1)</sup></b>	<b>70 (74)</b>
Keratopathie	67 (71)
Verschwommenes Sehen	22 (23)
Trockene Augen	14 (15)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>38 (40)</b>
Thrombozytopenie <sup>1)</sup>	23 (24)
Anämie	26 (27)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>45 (47)</b>
Nausea	24 (25)
Diarrhö	12 (13)
Obstipation	12 (13)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>48 (51)</b>
Pyrexie	22 (23)
Fatigue	15 (16)

<b>Studie DREAMM-2</b> <b>UE jeglichen Schweregrads</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>Belantamab-Mafodotin</b> <b>N = 95</b> <i>n (%)</i>
<b>Untersuchungen</b>	<b>53 (56)</b>
Aspartat-Aminotransferase erhöht	21 (22)
Thrombozytenzahl verringert	15 (16)
Lymphozytenzahl verringert	13 (14)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (11)
Blut-Kreatinin erhöht	10 (11)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>43 (45)</b>
Infektion der oberen Atemwege	10 (11)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>38 (40)</b>
Hyperkalzämie	14 (15)
Verringerter Appetit	12 (13)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>46 (48)</b>
Rückenschmerzen	13 (14)
Arthralgie	19 (20)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>27 (28)</b>
Husten	10 (11)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>26 (27)</b>
Kopfschmerzen	11 (12)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>23 (24)</b>
Infusionsbedingte Reaktion <sup>1)</sup>	17 (18)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>13 (14)</b>
Bluthochdruck	10 (11)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>15 (16)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>18 (19)</b>
<b>Herzkrankungen</b>	<b>12 (13)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>18 (19)</b>

<sup>1)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term (Inzidenz  $\geq 5\%$ )**

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, sind in Tabelle 35 dargestellt.

*Tabelle 35: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation*

<b>Studie DREAMM-2 Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 95 n (%)</b>
<b>Augenerkrankungen<sup>1)</sup></b>	<b>31 (33)</b>
Keratopathie	28 (29)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>30 (32)</b>
Thrombozytopenie <sup>1)</sup>	18 (19)
Anämie	20 (21)
Neutropenie <sup>1)</sup>	5 (5)
<b>Untersuchungen</b>	<b>30 (32)</b>
Lymphozytenzahl verringert	12 (13)
Thrombozytenzahl verringert	5 (5)
Neutrophilenzahl verringert	5 (5)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>17 (18)</b>
Pneumonie	7 (7)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>16 (17)</b>
Hyperkalzämie	7 (7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>8 (8)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>8 (8)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>8 (8)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>6 (6)</b>

<sup>1)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und aufgetreten sind, sind in Tabelle 36 dargestellt.

*Tabelle 36: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation*

Studie DREAMM-2 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Belantamab-Mafodotin N = 95 n (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>6 (6)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>7 (7)</b>
Pyrexie	7 (7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>17 (18)</b>
Pneumonie	7 (7)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>6 (6)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>5 (5)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>8 (8)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>5 (5)</b>

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 37 dargestellt. Das UE von besonderem Interesse „Keratopathie“ jeglichen Schweregrads ist bereits über den entsprechenden Preferred Term in Tabelle 34 abgebildet.

*Tabelle 37: UE von besonderem Interesse; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation*

Studie DREAMM-2 UE von besonderem Interesse	Belantamab-Mafodotin N = 95 n (%)
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>	
Personen mit $\geq 1$ UE	20 (21)
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	3 (3)
Personen mit $\geq 1$ SUE	4 (4)
<b>Thrombozytopenie</b>	
Personen mit $\geq 1$ UE	36 (38)
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	21 (22)
Personen mit $\geq 1$ SUE	1 (1)

<b>Studie DREAMM-2 UE von besonderem Interesse</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 95 n (%)</b>
<b>Neutropenie</b>	
Personen mit $\geq 1$ UE	14 (15)
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	10 (11)
Personen mit $\geq 1$ SUE	0 (0)
<b>Korneale Ereignisse</b>	
Personen mit $\geq 1$ Ereignis auf der GSK-Skala	68 (72)
Mit Symptomen <sup>1)</sup>	30 (32)
Ohne Symptome <sup>1)</sup>	38 (40)
<i>Klassifikation der kornealen Ereignisse nach GSK-Skala</i>	
GSK-Skala Grad 1	7 (7)
GSK-Skala Grad 2	13 (14)
GSK-Skala Grad 3	44 (46)
GSK-Skala Grad 4	4 (4)
Personen mit verschwommenem Sehen oder trockenem Auge ohne ein Ereignis auf der GSK-Skala	1 (1)
<b>Augenuntersuchungen (CTCAE)</b>	
<i>Verschwommenes Sehen (CTCAE)</i>	
Personen mit $\geq 1$ UE	24 (25)
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	4 (4)
Personen mit $\geq 1$ SUE	0
<i>Trockenes Auge (CTCAE)</i>	
Personen mit $\geq 1$ UE	17 (18)
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	2 (2)
Personen mit $\geq 1$ SUE	0
<i>Keratopathie</i>	
Personen mit $\geq 1$ UE CTCAE-Grad $\geq 3$	29 (31)
Personen mit $\geq 1$ SUE	2 (2)

<sup>1)</sup> Symptome: Verschwommenes Sehen oder trockenes Auge.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### **Augentoxizität (mittels OSDI)**

Die Rücklaufquote des OSDI in der Studie DREAMM-2 (Datenschnitt: 31.03.2022) bezogen auf die Sicherheitspopulation lagen ab Woche 7 unter 70 %. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 31.03.2022 und dem Anteil an Verstorbenen ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die Sicherheitspopulation abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten des OSDI ab Woche 7 nicht über 70 % lagen.

Die Ergebnisse der Augentoxizität (mittels OSDI) zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 sind in Tabelle 38 abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) nicht berücksichtigt.

*Tabelle 38: Augentoxizität (mittels OSDI); Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Sicherheitspopulation*

<b>Studie DREAMM-2 Augentoxizität mittels OSDI<sup>1)</sup></b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 95</b>
<b>Gesamtscore</b>	
<i>Baseline</i>	n = 92
MW (SD)	10,7 (15,5)
Median (min; max)	4,5 (0,0; 83,0)
<i>Woche 4</i>	n = 80
MW (SD)	12,8 (19,3)
Median (min; max)	5,0 (0,0; 88,0)
<i>Veränderung Woche 4 zu Baseline</i>	n = 77
MW (SD)	3,4 (17,7)
Median (min; max)	0 (-37; 86)
<b>Okuläre Symptome</b>	
<i>Baseline</i>	n = 92
MW (SD)	8,7 (13,4)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 67,0)
<i>Woche 4</i>	n = 80
MW (SD)	15,4 (23,0)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 100)
<i>Veränderung Woche 4 zu Baseline</i>	n = 77
MW (SD)	7,6 (19,7)
Median (min; max)	0 (-25; 83)
<b>Visuelle Funktion</b>	
<i>Baseline</i>	n = 92
MW (SD)	12,9 (20,9)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 92,0)
<i>Woche 4</i>	n = 80
MW (SD)	12,9 (22,1)
Median (min; max)	2,1 (0,0; 100)
<i>Veränderung Woche 4 zu Baseline</i>	n = 77
MW (SD)	1,8 (20,6)
Median (min; max)	0 (-58,0; 96,0)
<b>Umweltbedingte Auslöser</b>	
<i>Baseline</i>	n = 89
MW (SD)	8,4 (19,7)
Median (min; max)	0 (0,0; 100)
<i>Woche 4</i>	n = 80
MW(SD)	9,5 (19,7)
Median (min; max)	0 (0,0; 100)
<i>Veränderung Woche 4 zu Baseline</i>	n = 74
MW (SD)	2,2 (17,3)
Median (min; max)	0 (-50,0; 75,0)

<sup>1)</sup> Skala: 0–100. Ein hoher Score entspricht einer stärkeren Beeinträchtigung.

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; MW: Mittelwert; OSDI: Ocular Surface Disease Index; SD: Standardabweichung.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Belantamab-Mafodotin

Belantamab-Mafodotin (BLENREP®) wird angewendet zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und 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. Gemäß Fachinformation (FI) beträgt die zugelassene Dosierung 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen [3]. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen.

Für die Bewertung liegen Daten der Studien DREAMM-3 und DREAMM-2 vor. Die Vorlage der Studie DREAMM-3 war eine von der European Medicines Agency (EMA) auferlegte Verpflichtung im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen. Die finalen Ergebnisse der Studie DREAMM-3 müssen bis Juli 2024 bei der EMA vorgelegt werden [2]. In die Studie DREAMM-3 sind Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom eingeschlossen, die zuvor 2 oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter mindestens 2 aufeinander folgende Zyklen mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor, und bei denen innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der letzten Behandlung ein Fortschreiten der Krankheit dokumentiert wurde bzw. die nicht angesprochen haben. Die Studienpopulation der Studie DREAMM-3 weicht somit von dem zugelassenen Anwendungsgebiet ab. Mit dem Dossier wurden Auswertungen für die „Teilpopulation 5L+“ der Studie DREAMM-3 eingereicht; diese entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Für die Nutzenbewertung wird daher lediglich die Teilpopulation 5L+ herangezogen ( $n_{\text{Belantamab-Mafodotin}}=29$ ;  $n_{\text{Pom/Dex}}=15$ ). Die in der Studie DREAMM-3 eingesetzte Dosierung von 2,5 mg/kg KG stimmt mit der empfohlenen Dosierung von Belantamab-Mafodotin gemäß Fachinformation überein. Obwohl nur eine Person aus der Studie DREAMM-3 in einem Studienzentrum in Deutschland behandelt wurde, wird davon ausgegangen, dass die Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, da ein Großteil der in die Studie eingeschlossenen Personen in Studienzentren in Europa behandelt wurde.

In der pivotalen Studie DREAMM-2 waren Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom eingeschlossen, die zuvor  $\geq 3$  Therapielinien erhalten hatten, refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator waren und bei denen eine Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper versagt hatte. In der Studie DREAMM-2 wurde Belantamab-Mafodotin in den Dosierungen 2,5 und 3,4 mg/kg KG alle 3 Wochen eingesetzt. Für die Nutzenbewertung wird nur die Behandlungskohorte herangezogen, in der Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG untersucht wurde ( $n=97$ ). Da bei 95 % der eingeschlossenen Personen der bewertungsrelevanten Behandlungskohorte bereits  $\geq 4$  Therapien vor Studienbeginn eingesetzt wurden, entspricht die relevante Studienpopulation im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet. Es wird davon ausgegangen, dass die Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, da die Studie in Zentren in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt wurde.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

### 4.2.1 Studie DREAMM-3

#### Studiendesign

Die Studie DREAMM-3 ist eine unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid/Dexamethason (Pom/Dex) bei rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom mit mehrfach vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (Ja; Nein), ISS-Stadium (I/II; III) und Anzahl der vorherigen Behandlungslinien ( $\leq 3$ ;  $> 3$ ). Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis Krankheitsprogression, Tod, Auftreten inakzeptabler Toxizitäten, Entzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende. In die Studie wurden insgesamt 325 Personen eingeschlossen ( $n_{\text{Belantamab-Mafodotin}} = 218$ ;  $n_{\text{Pom/Dex}} = 107$ ), davon wurden 44 ( $n_{\text{Belantamab-Mafodotin}} = 29$ ;  $n_{\text{Pom/Dex}} = 15$ ) in der bewertungsrelevanten Teilpopulation 5L+ analysiert.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde „Progressionsfreies Überleben“ definiert. Weitere Endpunkte sind „Gesamtansprechen“, „Klinische Verbesserungsrate“, „Dauer des Ansprechens“, „Zeit bis zum Ansprechen“, MRD-Negativität“, „Gesamtüberleben“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“. Patientenberichtete Endpunkte wurden mittels PGIS, PGIC, EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20/IL52, FACT-GP5, OSDI und PRO-CTCAE erhoben.

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Sie endet, wenn die geplante Zahl von 250 Todesfällen für die endgültige Analyse zum Gesamtüberleben erreicht ist. Falls 250 Ereignisse nicht erreicht werden können, erfolgt die abschließende Analyse, wenn alle Studienteilnehmenden verstorben sind, Lost to Follow-up sind oder ihre Einwilligung zurückgezogen haben. Als voraussichtliches Studienende ist Juli 2024 angegeben. Es liegt der Studienbericht vom 17.02.2023 für den primären Datenschnitt vom 12.09.2022 vor.

#### Studienpopulation

Bezogen auf die bewertungsrelevante Teilpopulation waren zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 12.09.2022 im Interventionsarm 13 Personen (45%) und im Kontrollarm 9 (60%) weiterhin in der Studie; unter Behandlung waren jeweils 5 Personen (17%) bzw. 1 Person (7%). Für den Großteil der demographischen und krankheitspezifischen Baseline-Charakteristika waren die Personen der Behandlungsarme vergleichbar (Tabelle 16). Relevante Unterschiede von  $> 10\%$  zeigen sich jedoch zwischen den Studienarmen für ISS-Stadium I (Intervention: 17%; Kontrolle: 27%) und die vorherige Stammzelltransplantation (Intervention: 55%; Kontrolle: 67%). Zudem unterschied sich das mediane Alter um 3 Jahre zwischen den Studienarmen (Intervention: 64 Jahre (min; max: 43; 84); Kontrolle: 67 Jahre (min; max: 51; 79)). Weitere Imbalancen zwischen den Gruppen wurden in Bezug auf die Anzahl der Vortherapie-Linien, beobachtet. So waren bspw. 4 vorangegangene Therapielinien bei 45% der Personen im Interventionsarm und bei 33% im Kontrollarm dokumentiert worden. Im Median hatten die Personen in beiden Studienarmen allerdings 5 Therapielinien erhalten. Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Personen in der Teilpopulation 5L+ eine Vortherapie mit einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten. Im Interventionsarm wiesen 7% und im Kontrollarm 13% ein hohes cytogenetisches Risiko auf.

Die mediane Beobachtungsdauer der Studie DREAMM-3 betrug 9,5 Monate (min; max: 0,9; 22,9) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 12,9 Monate (min; max: 0,1; 24,1) im Pom/Dex-Arm.

## Studienmedikation

In der Studie DREAMM-3 wurden Patientinnen und Patienten mit Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung 2,5 mg/kg KG in Form einer intravenösen Infusion an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus behandelt. Im Kontrollarm wurde Pomalidomid oral in einer 4mg-Dosierung täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus verabreicht und Dexamethason oral in einer 40mg- oder 20mg-Dosierung (für Personen > 75 Jahre) einmal pro Woche (Tag 1, 8, 15, 22).

Alle 29 im Interventionsarm eingeschlossene Personen erhielten mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin; im Kontrollarm erhielten 14 Personen (93 %) mindestens eine Dosis Pom/Dex (Sicherheits-Teilpopulation 5L+). Die Behandlungsdauer mit Belantamab-Mafodotin betrug im Median 2,1 Monate (min; max: 0,7; 22,9), die Behandlungsdauer mit Pomalidomid im Median 6,6 Monate (min; max: 0,9; 22). Zum finalen Datenschnitt waren die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation Krankheitsprogression (Belantamab-Mafodotin: 45 %; Pom: 40 %, Dex: 47 %) und ärztliche Entscheidung (Belantamab-Mafodotin: 34 %; Pom: 27 %, Dex: 20 %).

Nach Beendigung bzw. Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation haben 55 % der Teilnehmenden im Interventionsarm und 60 % im Kontrollarm mindestens eine Folgetherapie erhalten.

## Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet. Zudem handelt es sich bei der nutzenbewertungsrelevanten Studienpopulation lediglich um eine auf die Indikation zugeschnittene Teilpopulation (5L+: 13,5 %, n = 44) aus den insgesamt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 325). Da die Auswahlkriterien der Teilpopulation nur teilweise durch die Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden und vor dem Hintergrund der beobachteten Imbalancen einiger Baseline-Charakteristika, ist unklar, ob von einer Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen in der Teilpopulation ausgegangen werden kann. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die geringe Anzahl der in der Teilpopulation berücksichtigten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

### 4.2.2 Studie DREAMM-2

#### Studiendesign

Die Studie DREAMM-2 ist eine Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Dosierungen des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin bei rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom mit mehrfach vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Es wurden die Dosierungen 2,5 und 3,4 mg/kg KG in 2 parallelen Kohorten bzw. Behandlungsarmen untersucht. Die Zuteilung zu den 2 Dosierungen erfolgte randomisiert. Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgte bis Krankheitsprogression, Tod oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. In die Studie wurden insgesamt 221 Personen eingeschlossen, davon 97 Personen in die bewertungsrelevante Behandlungskohorte, in der die zuvor eingefrorene Belantamab-Mafodotin-Lösung mit der Dosierung von 2,5 mg/kg KG eingesetzt wurde.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde „Gesamtansprechen gemäß unabhängigem Review-Komitee“ definiert. Weitere Endpunkte sind „Klinische Verbesserungsrate“, „Dauer des Ansprechens“, „Zeit bis zum Ansprechen“, „Progressionsfreies Überleben“, „MRD-Negativität“, „Gesamtüberleben“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“. Patientenberichtete Endpunkte wurden mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, OSDI, NEI VFQ-25 und PRO-CTCAE erhoben.

Die Studie ist abgeschlossen und es liegt der finale Studienbericht vom 10.10.2022 vor. Laut Studienbericht handelt es sich um den finalen Datenschnitt vom 31.03.2022.

### **Studienpopulation**

Das mediane Alter in der Studie DREAMM-2 betrug zu Studienbeginn 65 Jahre (min; max: 39; 85) und es wurden etwa gleich viele Männer wie Frauen eingeschlossen (53 vs. 47 %). Im Median hatten die Teilnehmenden vor Studienbeginn bereits 7 Therapielinien erhalten. Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Personen eine Vortherapie mit einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper erhalten. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten hatte eine Stammzelltransplantation (75 %) erhalten; Personen mit einer allogenen Stammzelltransplantation waren von der Studie ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt des Screenings betrug der Anteil der eingeschlossenen Personen mit ISS-Stadium I 22 %, mit ISS-Stadium II 34 % und mit ISS-Stadium III 43 %. 27 % der Untersuchten wiesen ein hohes cytogenetisches Risiko auf. Die mediane Beobachtungsdauer der Studie DREAMM-2 betrug 12,5 Monate (min; max: 0,1; 40,4).

### **Studienmedikation**

95 der 97 eingeschlossenen Personen (98 %) erhielten mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin in der Dosierung 2,5 mg/kg KG. Die Behandlungsdauer mit Belantamab-Mafodotin betrug im Median 9,3 Wochen (min; max: 2; 178). Zum finalen Datenschnitt waren die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation Krankheitsprogression (77 %) und das Auftreten von UE (12 %).

Zur Prophylaxe kornealer Ereignisse sollten gemäß Studienprotokoll Steroid-Augentropfen sowie konservierungsmittelfreie künstliche Tränen angewendet werden. Die prophylaktische Gabe von Steroid-Augentropfen wurde mit Amendment 4 vom 21.10.2019 aus dem Studienprotokoll gestrichen.

Nach Beendigung bzw. Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation haben 59 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine Folgetherapie erhalten.

### **Verzerrungspotential**

Da es sich bei der Studie DREAMM-2 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

## **4.3 Mortalität**

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie DREAMM-3 verstarben 16 Personen (55 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 4 (27 %) im Pom/Dex-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Studienarmen. Die mediane Überlebenszeit liegt im Interventionsarm bei 9,5 Monaten (95%-KI: [5,1; n. b.]), während sie im Kontrollarm noch nicht erreicht ist. Damit konnte die in der bewertungsrelevanten Kohorte der Phase-II-Studie (DREAMM-2) beobachtete mediane Überlebenszeit von 15,3 Monaten (95%-KI: [9,9; 18,9]) in der Studie DREAMM-3 nicht bestätigt werden. Mögliche Erklärungen für die abweichenden Ergebnisse legte der pU nicht vor. Weiterhin ergeben sich für Studie DREAMM-3 Unsicherheiten in Bezug auf die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen durch das Bilden einer kleinen Teilpopulation (5L+: 13,5%, n = 44) aus den insgesamt eingeschlossenen Personen (N = 325). In der Auswertung zum Gesamtüberleben wurden die Imbalancen durch die stratifizierte Analyse zum Teil adressiert (ISS-Stadium und Therapielinien). Im Kontrollarm traten bei 2 Personen (13 %) frühe Zensierungen auf (zu Studienbeginn und Monat 4). Im Interventionsarm erfolgte die erste Zensierung zu Monat 9. Daraus resultierende Verzerrungen sind möglich, sofern die zensierten Personen eine andere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als die Personen unter Beobachtung. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben in der Studie DREAMM-3 aufgrund der zuvor genannten Unsicherheiten als hoch bewertet.

## 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ wurden „Krebssymptomatik (mittels PGIS)“, „Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS)“ und „(Myelomspezifische) Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-MY20)“ als bewertungsrelevante Endpunkte beurteilt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte einschließlich der Begründung für die Nicht-Berücksichtigung weiterer Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet.

### 4.4.1 Studie DREAMM-3

Für die Studie DREAMM-3 werden die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die Subskala „Krankheitssymptome“ des QLQ-MY20 zu Woche 4 dargestellt. Die Rücklaufquoten der beiden Fragebögen zu den nachfolgenden Zeitpunkten sowie die der Subskala „Nebenwirkungen der Behandlung“ des QLQ-MY20 waren zu gering (< 70 %), sodass die Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Auch auf eine Darstellung der Ergebnisse des PGIS (sowie ergänzend PGIC) und der EQ-5D-VAS wird aufgrund geringer Rücklaufquoten der Fragebögen (< 70 %) und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) verzichtet.

Die Auswertung der berücksichtigten Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zu Woche 4 erfolgte deskriptiv. Zu beachten ist, dass der Anteil fehlender Werte in beiden Studienarmen mit bis zu 27 % im Kontrollarm bzw. bis zu 24 % im Interventionsarm hoch war. Da für die (myelomspezifische) Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 bzw. EORTC-QLQ-MY20 lediglich Daten zu Woche 4 (bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,5 Monaten im Interventionsarm bzw. 12,9 Monaten im Kontrollarm) vorliegen, ist eine Einschätzung zum Effekt von Belantamab-Mafodotin auf die Morbidität nicht möglich.

### 4.4.2 Studie DREAMM-2

Für die Studie DREAMM-2 konnte in der Endpunktkategorie „Morbidität“ die (myelomspezifische) Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-MY20 nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da die Rücklaufquoten zu allen Post-Baseline-Visiten unter 70 % lagen.

## 4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wurde „(Myelomspezifische) Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-MY20)“ sowie „Visusbezogene Lebensqualität (mittels NEI VFQ-25)“ als bewertungsrelevante Endpunkte eingestuft. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet.

### 4.5.1 Studie DREAMM-3

Für die Nutzenbewertung werden die Funktionsskalen und die globale Skala des EORTC QLQ-C30 der Studie DREAMM-3 nur zu Woche 4 dargestellt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens zu den nachfolgenden Zeitpunkten sowie die der Subskalen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ des QLQ-MY20 waren zu gering (< 70 %) und wurden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Auswertung der berücksichtigten Skalen des EORTC QLQ-C30 zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zu Woche 4 erfolgte deskriptiv. Der Anteil fehlender Werte, welche nicht in der Analyse berücksichtigt wurden, war allerdings in beiden Studienarmen mit 20 % im Kontrollarm bzw. 21 % im Interventionsarm hoch.

Da analog zur Morbidität für die Lebensqualität ebenfalls lediglich Daten zum EORTC QLQ-C30 zu Woche 4 vorliegen (bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,5 Monaten im Interventionsarm bzw. 12,9 Monaten im Kontrollarm), ist eine abschließende Einschätzung zum Effekt von Belantamab-Mafodotin auf die Lebensqualität basierend auf der Studie DREAMM-3 nicht möglich.

#### **4.5.2 Studie DREAMM-2**

Für die Nutzenbewertung wird die visusbezogene Lebensqualität mittels NEI VFQ-25 zu Woche 4 dargestellt. Aufgrund geringer Rücklaufquoten des Fragebogens werden die Daten zu nachfolgenden Zeitpunkten nicht berücksichtigt. Im Vergleich von Woche 4 zu Baseline wurde bezogen auf den Mittelwert eine numerisch leichte Verschlechterung im NEI VFQ-25 beobachtet.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 und des QLQ-MY20 in der Studie DREAMM-2 lagen zu allen Post-Baseline-Visiten unter 70 %, sodass die Daten nicht berücksichtigt werden.

Aufgrund der fehlenden Kontrolle in der Studie DREAMM-2 sowie der Tatsache, dass auswertbare Daten lediglich zu Woche 4 für die visusbezogene Lebensqualität mittels NEI VFQ-25 vorliegen, können basierend auf den Daten der Studie DREAMM-2 keine validen Aussagen zum Effekt von Belantamab-Mafodotin auf die Lebensqualität getroffen werden.

### **4.6 Sicherheit**

#### **4.6.1 Studie DREAMM-3**

In der Studie DREAMM-3 sollte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 70 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen. Die mediane Beobachtungsdauer für UE konnte nicht identifiziert werden. Die mediane Behandlungsdauer lag im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2,1 Monaten (min; max: 0,7; 22,9), im Pomalidomid-Arm bei 6,6 Monaten (min; max: 0,9; 22,0).

In der Studie DREAMM-3 sind in beiden Studienarmen bei fast allen Personen UE aufgetreten. Es zeigte sich basierend auf den Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen dem Belantamab-Mafodotin- und dem Pom/Dex-Arm. Bezüglich der SUE ist zu beobachten, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven kreuzen (siehe Anhang). Sich kreuzende Kurven zum Ende der Beobachtungszeit können durch wenige Ereignisse hervorgerufen werden, wenn die Anzahl an Personen unter Beobachtung am Ende des Beobachtungszeitraums, wie auch hier, gering ist. Das HR von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex betrug 2,18 (95%-KI: [0,76; 6,29];  $p = 0,14$ ). Inwiefern die Proportional-Hazard-Annahme in diesem Fall gültig ist und wie groß der Einfluss der sich kreuzenden Kurven auf den p-Wert des Log-Rank-Tests ist, bleibt unklar. Eine Sensitivitätsanalyse wurde nicht vorgelegt.

Für UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term zeigte sich in Studie DREAMM-3 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pom/Dex für die SOC „Augenerkrankungen“ (HR: 2,80 (95%-KI: [0,98; 8,01];  $p = 0,046$ )) sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pom/Dex für den PT „Neutropenie“ (HR: 0,12 (95%-KI: [0,01; 1,11];  $p = 0,027$ )). Für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Studie DREAMM-3 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pom/Dex für den PT „Neutropenie“ (HR: 0,13 (95%-KI: [0,01; 1,19];  $p = 0,04$ )). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term beobachtet. Für UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pom/Dex für „Korneale Ereignisse“ jeglichen Schweregrads (HR: 5,19 (95%-KI: [1,13; 23,86];  $p = 0,02$ )).

Das Verzerrungspotential für UE wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs der Teilpopulation können insbesondere seltene Sicherheitsereignisse nicht in der Studie abgebildet werden. Zudem ergeben sich Unsicherheiten in Bezug auf die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen durch das Bilden einer kleinen Teilpopulation (5L+: 13,5 %, n = 44) aus den insgesamt eingeschlossenen Personen (N = 325).

Für die Studie DREAMM-3 wird in der Endpunktkategorie „Sicherheit“ zusätzlich der Endpunkt „Augentoxizität mittels OSDI“ zu Woche 4 dargestellt. Die Auswertungen zu den späteren Post-Baseline-Visiten werden aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) nicht berücksichtigt. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung zum Anteil der Personen mit Verschlechterung um  $\geq 15$  % der Skalenspannweite im OSDI zu Woche 4. Der Anteil fehlender Werte, welche nicht in die Analyse einfließen, war allerdings in beiden Studienarmen hoch. Insgesamt lassen sich aus den deskriptiven Daten zu Woche 4 keine Aussagen zur langfristigen Augentoxizität von Belantamab-Mafodotin ableiten.

#### **4.6.2 Studie DREAMM-2**

In der Studie DREAMM-2 erfolgte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 45 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die mediane Beobachtungsdauer für UE lag bei 4,7 Monaten (min; max: 0,3; 40,3), die mediane Behandlungsdauer bei 9,3 Wochen (min; max: 2; 178).

In der Studie DREAMM-2 sind bei fast allen Personen UE aufgetreten. Bei 84 % der Behandelten wurden UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  und bei 45 % SUE dokumentiert. 11 % der Patientinnen und Patienten brachen die Therapie aufgrund von UE ab. UE jeglichen Schweregrads, die bei über der Hälfte der Behandelten auftraten, betrafen die SOC „Augenerkrankungen“, „Untersuchungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie den PT „Keratopathie“. Als häufige schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten in der Studie DREAMM-2 im Wesentlichen die SOC „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ sowie die PT „Keratopathie“ und „Anämie“ auf. „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ war das häufigste SUE auf Ebene der Systemorganklassen. Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie DREAMM-2 „Infusionsbedingte Reaktionen“, „Thrombozytopenie“, „Neutropenie“, „Korneale Ereignisse (GSK-Skala)“ und „Augenuntersuchungen (Verschwommenes Sehen; Trockenes Auge; Keratopathie)“ definiert. Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren „Korneale Ereignisse“ und „Keratopathie“ jeglichen Schweregrads.

Der in der Studie DREAMM-2 ebenfalls erhobene Endpunkt „Augentoxizität mittels OSDI“ wird zu Woche 4 in der Nutzenbewertung dargestellt. Die Auswertungen zu den späteren Post-Baseline-Visiten werden aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) nicht berücksichtigt. Numerisch wurde im Mittel eine leichte Verschlechterung im OSDI von Baseline zu Woche 4 berichtet.

Da die Ergebnisse zur Sicherheit der Studie DREAMM-2 auf unkontrollierten Daten beruhen und auswertbare Daten für die Augentoxizität (mittels OSDI) lediglich zu Woche 4 vorliegen, lassen sich basierend auf der Studie DREAMM-2 keine Aussagen zur Sicherheit von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu anderen antineoplastischen Therapien ableiten.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Belantamab-Mafodotin (BLENREP®) ist zugelassen für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin basiert auf der Studie DREAMM-3 und der zulassungsbegründenden Studie DREAMM-2. DREAMM-3 ist eine unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid/Dexamethason (Pom/Dex) bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor 2 oder mehr Therapielinien erhalten haben. Mit Einreichung des Dossiers wurde eine „Teilpopulation 5L+“ gebildet, die gemäß der Zulassung zugeschnitten wurde ( $n_{\text{Belantamab-Mafodotin}}=29$ ;  $n_{\text{Pom/Dex}}=15$ ). DREAMM-2 ist eine Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten haben. Für die Nutzenbewertung wird nur die Behandlungskohorte der Studie DREAMM-2 herangezogen, in der Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG untersucht wurde ( $n=97$ ). Da bei 95 % der eingeschlossenen Personen der bewertungsrelevanten Behandlungskohorte bereits  $\geq 4$  Therapien vor Studienbeginn eingesetzt wurden, entspricht die relevante Studienpopulation im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Belantamab-Mafodotin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

**Tabelle 39: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Teilpopulation 5L+ der Studie DREAMM-3; Datenschnitt: 12.09.2022**

Studie DREAMM-3 Darstellung der Ergebnisse	Belantamab- Mafodotin N = 29		Pom/Dex N = 15		Belantamab- Mafodotin vs. Pom/Dex	Effekt
<b>Mortalität</b>						
<b>Gesamtmortalität</b>	<i>N</i> <sup>1)</sup>		<i>N</i> <sup>1)</sup>		<i>HR [95%-KI]; p-Wert</i> <sup>2)</sup>	
Todesfälle, n (%)	29	16 (55)	15	4 (27)		
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI]	29	9,5 [5,1; n. b.]	15	n. b. [9,5; n. b.]	2,02 [0,52; 7,85]; 0,304	↔
<i>Überlebenswahrscheinlichkeit</i> zu 12 Monaten, % [95%-KI] zu 18 Monaten, % [95%-KI]	29	48 [29; 65] 48 [29; 65]	15	77 [43; 92] 66 [31; 86]		
<b>Sicherheit</b> <sup>3)</sup>						
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<i>N</i> <sup>4)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i> <sup>4)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert</i> <sup>5)</sup>	
Schwere UE	29	20 (69)	14	11 (79)	0,90 [0,44; 1,85] 0,76	↔
SUE	29	13 (45)	14	5 (36)	2,18 [0,76; 6,29] 0,14	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>6)</sup>	29	1 (3)	14	2 (14)	0,31 [0,03; 3,52] 0,32	↔

<sup>1)</sup> ITT-Teilpopulation.

<sup>2)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...); p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

<sup>3)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

<sup>4)</sup> Sicherheits-Teilpopulation.

<sup>5)</sup> Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

<sup>6)</sup> Die Teilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis Krankheitsprogression, Entzug der Einverständniserklärung, Tod, Auftreten inakzeptabler Toxizitäten, Lost to Follow-up oder Studienende, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CRF: Prüfbogen; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; Pom: Pomalidomid; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

**Tabelle 40: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die bewertungsrelevante Kohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG in der Studie DREAMM-2**

Studie DREAMM-2 Darstellung der Ergebnisse	Belantamab-Mafodotin N = 97	
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>	N <sup>1)</sup>	
Todesfälle, n (%)	97	70 (72)
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] <sup>2)</sup>	97	15,3 [9,9; 18,9]
Überlebenswahrscheinlichkeit in Monaten [95%-KI] <sup>2)</sup> zu 12 Monaten	97	57 [46; 66]
<b>Sicherheit<sup>3)</sup></b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	N <sup>4)</sup>	Personen mit $\geq 1$ Ereignis, n (%)
UE	95	93 (98)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	95	80 (84)
SUE	95	43 (45)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>5)</sup>	95	11 (12)

<sup>1)</sup> ITT-Population.

<sup>2)</sup> Konfidenzintervall nach Brookmeyer-Crowley-Methode.

<sup>3)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

<sup>4)</sup> Sicherheitspopulation.

<sup>5)</sup> Die Teilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder Tod, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **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 Natl Cancer Inst* 2014;106(9):dju244.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Blenrep (Belantamab mafodotinb): European public assessment report EMEA/H/C/004935/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 23.07.2020. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en-0.pdf).
3. **European Medicines Agency (EMA).** Blenrep (Belantamab mafodotinb): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Last updated: 31.03.2023. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_de.pdf).
4. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30), Version 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: [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).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) vom 17. November 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 19.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9027/2022-11-17\\_AM-RL-XII\\_Belantamab-Mafodotin\\_D-582\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9027/2022-11-17_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) vom 4. März 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 19.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04\\_AM-RL-XII\\_Belantamab-Mafodotin\\_D-582\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf).

8. **GlaxoSmithKline.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Belantamab-Mafodotin (Blenrep): 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 [unveröffentlicht]. 31.03.2023.
9. **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): clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
10. **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): clinical study report, data cut-off 21.06.2019 [unveröffentlicht]. 2019.
11. **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): reporting and analysis plan, amendment 02, 02.03.2022 [unveröffentlicht]. 2022.
12. **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): study protocol amendment 06 [unveröffentlicht]. 2021.
13. **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 [unveröffentlicht]. 2023.
14. **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): statistical analysis plan - amendment 2 [unveröffentlicht]. 2022.
15. **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): study protocol amendment 5 [unveröffentlicht]. 2022.
16. **GlaxoSmithKline.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V - Belantamab-Mafodotin (BLENREP) [unveröffentlicht]. 2021.

17. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculo-skeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766.
18. **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. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-e346.
19. **Mendoza TR, Dueck AC, Bennett AV, Mitchell SA, Reeve BB, Atkinson TM, et al.** Evaluation of different recall periods for the US National Cancer Institute's PRO-CTCAE. *Clin Trials* 2017;14(3):255-263.
20. **National Cancer Institute (NCI) Division of Cancer Control and Population Sciences.** PRO-CTCAE Items - German, Item Library Version 1.0 [online]. 25.04.2023. Bethesda (USA): NCI; 2023. [Zugriff: 07.06.2023]. URL: [https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae\\_german.pdf](https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae_german.pdf).
21. **National Cancer Institute (NCI) Division of Cancer Control and Population Sciences.** PRO-CTCAE Measurement System - Overview [online]. Bethesda (USA): NCI; 2022. [Zugriff: 07.06.2023]. (Healthcare Delivery Research Program). URL: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/overview.html>.
22. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
23. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.

## Anhang

### Studie DREAMM-3

#### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 41: Progressionsfreies Überleben; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+;  
Datenschnitt: 12.09.2022

Studie DREAMM-3 Progressionsfreies Überleben <sup>1)</sup>	Belantamab- Mafodotin N = 29	Pom/Dex N = 15
<i>Ereignisse, n (%)</i>		
Krankheitsprogression	16 (55)	7 (47)
Tod	4 (14)	1 (7)
<i>Zensierungen, n (%)</i>		
Zensierung, Follow-up beendet	4 (14)	4 (27)
Zensierung, Follow-up noch laufend	5 (17)	3 (20)
Mediane Beobachtungszeit in Monaten [95%-KI]	k. A.	k. A.
Mediane progressionsfreie Zeit in Monaten [95%-KI]	2,6 [1,4; 5,7]	9,3 [3,5; n. b.]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	2,89 [0,91; 9,20]; 0,063	
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] zu 6 Monaten	31 [14; 49]	63 [32; 83]

<sup>1)</sup> Bewertet durch Prüfpersonal.

<sup>2)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ISS-Stadium (I/II; III), Vorbehandlung mit einer Anti-CD38-Antikörpertherapie (Ja; Nein) und die im CRF berichtete Anzahl der vorherigen Therapielinien (4; 5; 6; ...); p-Wert basierend auf zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CRF: Prüfbogen; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; Pom: Pomalidomid.

Sicherheit – Kaplan-Meier-Kurven

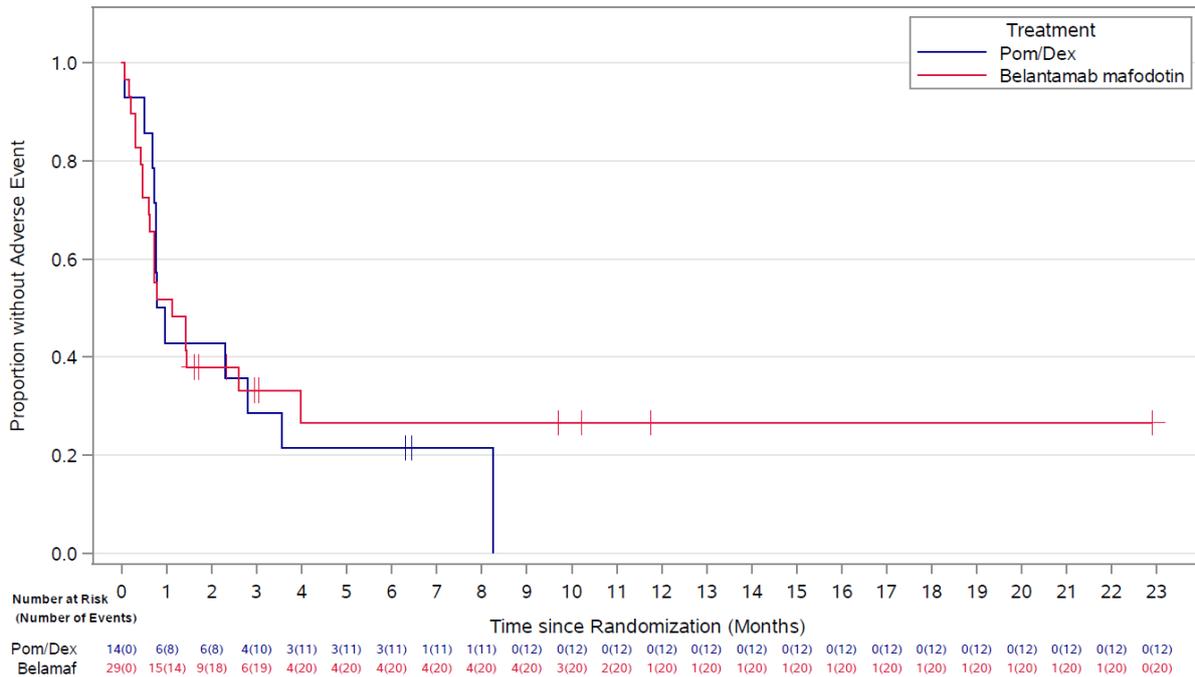


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve „Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022

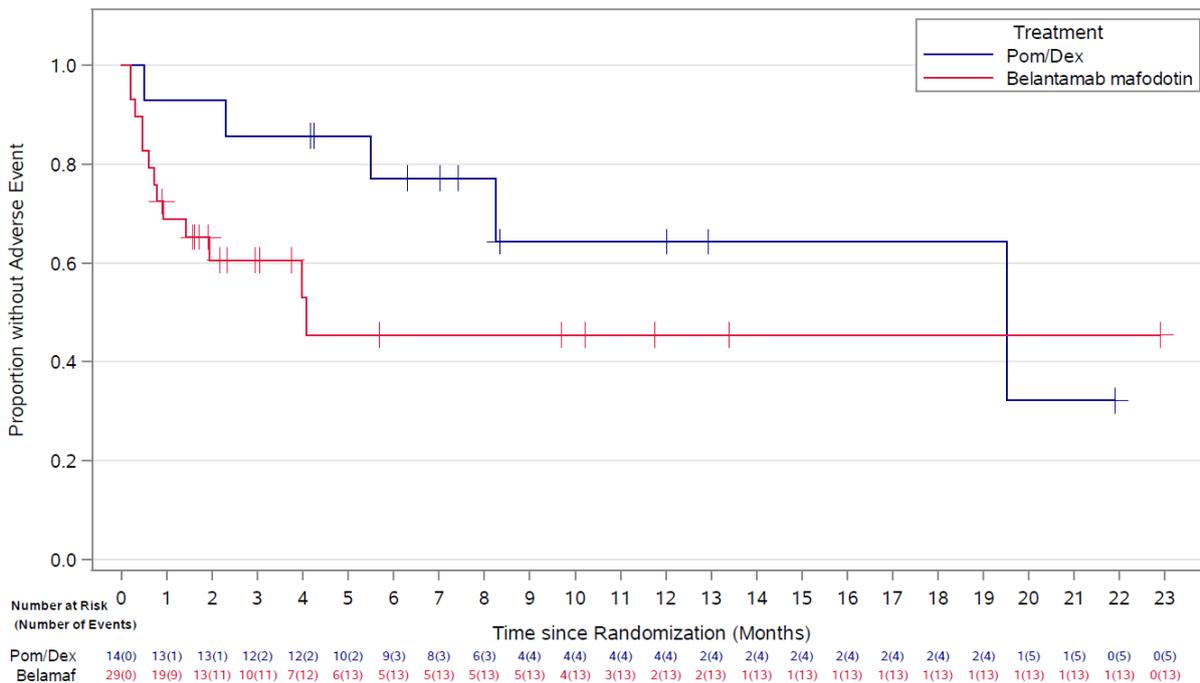


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve „Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE“; Studie DREAMM-3, ITT-Teilpopulation 5L+; Datenschnitt: 12.09.2022

**Studie DREAMM-2**Gesamtansprechen

*Tabelle 42: Gesamtansprechen gemäß IRC; Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; ITT-Population*

<b>Studie DREAMM-2 Gesamtansprechen gemäß IRC</b>	<b>Belantamab-Mafodotin N = 97</b>
<i>Gesamtansprechen gemäß IRC, n (%)</i>	
sCR	2 (2)
CR	7 (7)
VGPR	9 (9)
PR	13 (13)
Gesamtansprechrates, n % [95%-KI] <sup>1)</sup>	31 32 [22,9; 42,2]

<sup>1)</sup> Konfidenzintervall basiert auf exakter Methode.

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; IRC: Unabhängiges Gutachterkomitee; ITT: Intention-to-Treat; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.