

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (Blenrep)

GlaxoSmithKline GmbH

Modul 4 A

Blenrep als Monotherapie für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	64
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	68
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	71

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	71
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	71
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	71
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	71
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	73
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	73
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	75
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	75
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	75
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	76
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	76
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	79
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	79
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	80
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	81
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	82
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.2.3.4	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	92
4.3.2.3.4.1	Mortalität – Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.4.2	Morbidität – Ansprechen - weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.4.3	Morbidität – Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen	115
4.3.2.3.4.4	Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD)- weitere Untersuchungen	119
4.3.2.3.4.5	Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Fragebogen - weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.4.6	Lebensqualität - EORTC QLQ-MY20 Fragebogen - weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.4.7	Lebensqualität – OSDI - weitere Untersuchungen	151
4.3.2.3.4.8	Lebensqualität – NEI-VFQ-25- weitere Untersuchungen	156
4.3.2.3.4.9	Sicherheit - weitere Untersuchungen.....	161
4.3.2.3.4.10	Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.4.11	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.5	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	182
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	182
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	182

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	183
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	194
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	195
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	195
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	195
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	196
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	196
4.6	Referenzliste.....	197
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		202
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		207
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		210
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		219
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		241
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		257

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2	19
Tabelle 4-2 Inzidenz, Dauer und Besserung der kornealen Veränderungen und Symptome bei Patienten, die in der Studie DREAMM-2 Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg erhielten (°Farooq, et al., 2020). Auswertung der <i>Safety Population</i> (n=95), definiert als diejenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin erhalten haben.....	27
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte.....	31
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	33
Tabelle 4-5: Ableitung des bestätigten Ansprechens	44
Tabelle 4-6: Antwortbogen PRO-CTCAE	49
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	70
Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	70

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	73
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	74
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	76
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	77
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	77
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	78
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –Studien mit Belantamab-Mafodotin.....	80
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	80
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen.....	82
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen	83
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	84
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	85
Tabelle 4-37: Exposition mit Studienmedikation (Safety-Population)	85
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographische Charakteristika) -weitere Untersuchungen.....	86
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitsspezifische Charakteristika) -weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	91
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-42: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	93
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (90 Tage update) – weitere Untersuchungen.....	95

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (13 Monate update) – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-47: Ableitung des bestätigten Ansprechens	97
Tabelle 4-48: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtansprechrage - weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtansprechrage – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage (Primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage (Primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-56: Operationalisierung für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate- weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-61: Operationalisierung für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen - weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (90 Tage update) – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (13 Monate update) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-66: Operationalisierung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens - weitere Untersuchungen.....	110

Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (90 Tages Update) – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben- weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-72: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen	117
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-76: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD, primäre Analyse) - weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-77: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität Minimal Residual Disease (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität Minimal Residual Disease (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-80: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Veränderung von Baseline (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Veränderung von Baseline (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, primäre Analyse) – weitere Untersuchungen	130
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 90 Tage Update) – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	140

Tabelle 4-87: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität –EORTC QLQ-MY20 - weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-88: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Veränderung von Baseline (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-93: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – OSDI - weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-94: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität OSDI – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-98: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 - weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-99: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25– weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25 Gesamtscore (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	158
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25 Gesamtscore (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25 Gesamtscore (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-103: Operationalisierung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-104: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	164

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen.....	165
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen	166
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen	167
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen	169
Tabelle 4-114: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen	170
Tabelle 4-115: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen.....	170
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4 -4-117 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	175
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2	184
Tabelle 4-119: Inzidenz, Dauer und Besserung der kornealen Veränderungen und Symptome bei Patienten, die in der Studie DREAMM-2 Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg erhielten (⁹ Farooq, et al., 2020). Auswertung der <i>Safety Population</i> (n=95), definiert als diejenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin erhalten haben.	192
Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	195
Tabelle 4-121 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	220
Tabelle 4-122 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....	222
Tabelle 4-123 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT.....	224
Tabelle 4-124 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	230
Tabelle 4-125 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen.....	233

Tabelle 4-126 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205678 DREAMM-2 nach TREND	241
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205678 (DREAMM-2)	258

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit zur Verschlechterung des Visus in der Studie DREAMM-2 (2,5 mg/kg Kohorte) (⁴ GSK, 2020).....	24
Abbildung 4-2: OSDI - Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen zur Baseline (95% CI) (13 Monate Update) (⁷ GSK, 2020, Figure 8.10023).....	25
Abbildung 4-3: NEI-VFQ-25 - Veränderung des allgemeinen Sehvermögens zur Baseline (95% CI) (90 Tage Update) (⁸ GSK, 2019, Figure 8.10015).....	26
Abbildung 4-4: Anteil der Patienten in der DREAMM-2 Studie (2,5 mg/kg Kohorte) mit ophthalmologisch diagnostizierter Keratopathie (links) und klinischen Symptomen (rechts). *Bei den klinischen Symptomen wurden keine Grad 4 Ereignisse berichtet.	29
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	68
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen.....	81
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (primäre Analyse) (³¹ GSK, 2019, Figure 2.0100).....	94
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (90 Tage Update) (²⁶ GSK, 2020, Figure 4).....	95
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (13 Monate Update) (³⁴ GSK, 2020, Figure 2.0100).....	96
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (primäre Analyse) (³¹ GSK, 2019, Figure 2.0040).....	112
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (90 Tage Update) (²⁶ GSK, 2020, Figure 2).....	113
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (13 Monate Update) (³⁴ GSK, 2020, Figure 2.0040).....	114
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (primäre Analyse) (³¹ GSK, 2019, Figure 2.0060).....	116
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (90 Tage Update) (²⁶ GSK, 2020, Figure 3).....	117
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (13 Monate Update) (³¹ GSK, 2019, Figure 2.0060).....	118
Abbildung 4-17: EORTC QLQ-C30 Schmerz: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (⁷ GSK, 2020, Figure 8.10037).....	142
Abbildung 4-18: EORTC QLQ-C30 Fatigue: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (⁷ GSK, 2020, Figure 8.10038).....	143

Abbildung 4-19: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (⁷ GSK, 2020, Figure 8.10039).....	143
Abbildung 4-20: EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (⁷ GSK, 2020, Figure 8.10043)	151
Abbildung 4-21: OSDI - Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen von Baseline (95% KI) (13 Monate Update) (⁷ GSK, 2020, Figure 8.10023).....	156
Abbildung 4-22: NEI-VFQ-25 - Veränderung des allgemeinen Sehvermögens von Baseline (95% KI) (90 Tage Update) (⁸ GSK, 2019, Figure 8.10015)	161
Abbildung 4-23: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 2,5 mg/kg (primäre Analyse) (²³ GSK, 2019)	176
Abbildung 4-24: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 3,4 mg/kg (primäre Analyse) (²³ GSK, 2019)	177
Abbildung 4-25: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 2,5 mg/kg (90 Tage Update) (²⁶ GSK, 2020)	178
Abbildung 4-26: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 3,4 mg/kg (90 Tage update) (²⁶ GSK, 2020)	179
Abbildung 4-27: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 2,5 mg/kg (13 Monate update) (³⁴ GSK, 2020).....	180
Abbildung 4-28: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 3,4 mg/kg (13 Monate Update) (³⁴ GSK, 2020).....	181
Abbildung 4-29: Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit zur Verschlechterung des Visus in der Studie DREAMM-2 (2,5 mg/kg Kohorte) (⁴ GSK, 2020).....	189
Abbildung 4-30: OSDI - Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen zur Baseline (95% CI) (13 Monate Update) (⁷ GSK, 2020, Figure 8.10023)	190
Abbildung 4-31: NEI-VFQ-25 - Veränderung des allgemeinen Sehvermögens zur Baseline (95% CI) (90 Tage Update) (⁸ GSK, 2019, Figure 8.10015)	191
Abbildung 4-32: Anteil der Patienten in der DREAMM-2 Studie (2,5 mg/kg Kohorte) mit ophthalmologisch diagnostizierter Keratopathie (links) und klinischen Symptomen (rechts). *Bei den klinischen Symptomen wurden keine Grad 4 Ereignisse berichtet.	194

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug antibodies (Anti-Drug-Antikörper)
ADC	Antibody drug conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
AESI	Adverse Events of Special Interest
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)
AUC	Area under the curve
BCMA	B-Cell Maturation-Antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CBR	Clinical Benefit Rate (klinische Verbesserungsrate)
CD	Cluster of Differentiation
C _{max}	Maximum observed concentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cys-mcMMAF	Cysteine-maleimidocaproyl monomethyl auristatin-F
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechen)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EoT	End of Treatment (Behandlungsende)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FLC	Free light chain (freie Leichtketten)
g	Gramm

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSK	GlaxoSmithKline
HDAC	Histone deacetylase
IA	Interimanalyse
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IHC	Immunohistochemistry
IMiD	Immunomodulatory drugs (immunomodulierender Wirkstoff)
IMWG	International Myeloma Working Group (Internationale Myelom-Arbeitsgruppe)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention to treat
IVRS	Intercative Voice Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KVA	Keratopathy Visual Acuity
l	Liter
ld-Dexamethason	Low dose Dexamethason
LDH	Laktatdehydrogenase
Lyo	Lyophilisat
mAK	Monoklonaler Antikörper
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
min	Minuten

Min	Minimum
mITT	modified Intention To Treat
ml	Milliliter
MM	Multiplés Myelom
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mOS	Median Overall Survival (Median Gesamtüberleben)
MR	Minimal Response (minimales Ansprechen)
MRD	Minimal Residual Disease
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NB	Nicht berichtet
NBB	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NE	Not evaluable (Nicht auswertbar)
NEI-VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire
NGS	Next Generation Sequencing
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrte)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
OSDI	Ocular Surface Disease Index
p	p-Wert
PD	Progressive disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PI	Proteasom-Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial Response (partiellés Ansprechen)
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module

QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module
QoL	Quality of Life
RAP	Research and Analysis Plan
RCT	Randomized Controlled Trial
RRMM	Rezidiertes/refraktäres multiples Myelom
sBCMA	Soluble B-cell maturation antigen
sCR	Stringent Complete Response (stringentes vollständiges Ansprechen)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
StD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
$t_{1/2}$	Terminal phase half-life
t_{max}	Time of maximum observed concentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Time to progression (Zeit bis zur Progression)
TTR	Time to response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VGPR	Very good partial response (sehr gutes partielles Ansprechen)
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientengruppe „erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor 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“ bezüglich patientenrelevanter Endpunkte darzustellen und zu bewerten.

Der medizinische Zusatznutzen gilt für Belantamab-Mafodotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt (¹EC, 2020).

Datenquellen

Die Basis für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Belantamab-Mafodotin bildet die Studie 205678 (DREAMM-2), in die Patienten aufgenommen wurden, die mindestens 3 Therapielinien erhalten hatten, darunter einen PI, einen IMiD und einen Anti-CD38 Antikörper. 92 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten zum Zeitpunkt des Screenings bereits 4 oder mehr Therapielinien abgeschlossen.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden, soweit möglich, dem Studienbericht und Studienprotokoll entnommen (siehe 0).

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die herangezogene Studie DREAMM-2 erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 erläutert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) zusammenfassend dargestellt. Auf dieser Basis wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens abgeschätzt. Da die zugelassene Dosis von Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg beträgt, beschränkt sich die Darstellung auf diese Dosis. Zum Zeitpunkt der Einreichung waren Daten aus drei Datenschnitten verfügbar (primäre Analyse: 21.06.2019, 90 Tage Update: 20.09.2019, 13 Monate Update: 31.01.2020). In der folgenden Tabelle werden für die einzelnen Endpunkte die jeweils aktuellsten Daten präsentiert.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2

205678 (DREAMM-2): Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	
Patientenrelevanter Endpunkt	Schätzwert
Mortalität (13 Monate Update) Schätzwert (95% KI)	
Gesamtüberleben in Monaten	Median: 13,7 (9,9; NBB) PoS 6: 0,72 (0,62; 0,80) PoS 12: 0,57 (0,46; 0,66)
Morbidität (13 Monate Update) Schätzwert (95% KI)	
Gesamtansprechrates	Anteil: 32% (22,9%; 42,2%)
Klinische Verbesserungsrate	Anteil: 36% (26,6%; 46,5%)
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten	Median: 1,5 (1,0; 2,1)
Dauer des Ansprechens in Monaten	Median: 11,0 (4,2; NBB)
Progressionsfreies Überleben	Median: 2,8 (1,6; 3,6)
MRD Negativität (90 Tage Update)	n (sCR/CR/VGPR) ¹ =11 Anteil: 36% (10,9%; 69,2%)
Lebensqualität (primäre Analyse) n (%)	
EORTC QLQ-C30– summary score	n ² =25 Responder ³ : 2 (8%)

Lebensqualität (13 Monate Update) n (%)	
EORTC QLQ-C30– Globaler Gesundheitszustand/LQ	n ² =31 Responder ³ : 4 (13%)
EORTC QLQ-C30– Körperliche Funktion	n ² =31 Responder ³ : 8 (26%)
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion	n ² =31 Responder ³ : 9 (29%)
EORTC QLQ-C30– Emotionale Funktion	n ² =31 Responder ³ : 3 (10%)
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	n ² =31 Responder ³ : 4 (13%)
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	n ² =31 Responder ³ : 5 (16%)
EORTC QLQ-C30 - Fatigue	n ² =31 Responder ³ : 13 (42%)
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen	n ² =31 Responder ³ : 3 (10%)
EORTC QLQ-C30 - Schmerz	n ² =31 Responder ³ : 10 (32%)
EORTC QLQ-C30 - Atemnot	n ² =31 Responder ³ : 3 (10%)
EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit	n ² =31 Responder ³ : 9 (29%)
EORTC QLQ-C30 - Appetitlosigkeit	n ² =31 Responder ³ : 2 (6%)
EORTC QLQ-C30 - Obstipation	n ² =31 Responder ³ : 2 (6%)
EORTC QLQ-C30 - Diarrhö	n ² =31 Responder ³ : 6 (19%)
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten	n ² =31 Responder ³ : 5 (16%)
EORTC QLQ-MY20 - Zukunftsperspektive	n ² =29 Responder ³ : 6 (21%)
EORTC QLQ-MY20 - Körperwahrnehmung	n ² =29 Responder ³ : 6 (21%)

EORTC QLQ-MY20 - Krankheitssymptome	n ² =29 Responder ³ : 10 (34%)
EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung	n ² =29 Responder ³ : 2 (7%)
OSDI Veränderung zu Baseline - EoT	n=46 mediane Veränderung: 4,3 (Min: -8; Max: 70)
NEI-VFQ-25 Veränderung zu Baseline - EoT	n=46 mediane Veränderung: -3,4 (Min: -56; Max:14)
Sicherheit (13 Monate Update) n (%)	
N=95	
UE	93 (98)
SUE	40 (42)
UE CTCAE ≥3	79 (83)
SUE, die zum Tod führten	3 (3)
UE, die zum Therapieabbruch führten	9 (9)
UE, die zu Dosisreduktion führten	33 (35)
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)
<u>UE von besonderem Interesse:</u>	
Infusionsbedingte Reaktionen	20 (21)
Thrombozytopenie und verminderte Blutplättchen	36 (38)
Neutropenie	14 (15)
Korneale Ereignisse (GSK Skala ⁴)	68 (72) Maximale Klassifizierung: 1: 7 (7) 2: 14 (15) 3: 45 (47) 4: 2 (2)
Verschwommenes Sehen	24 (25)

Trockenes Auge	14 (15)
<u>Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3</u>	
Thrombozytopenie	18 (19)
Anämie	20 (21)
Keratopathie	28 (29)
verminderte Lymphozytenzahl	12 (13)
<p>PoS 6/12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6/12 Monaten, EoT: End of Treatment, ¹: Patienten mit VGPR, CR & sCR und MRD Analyse ²: Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt ³: Responder = Verbesserung ≥ 10 Punkte ⁴: 1=milde Keratopathie (Sehschärfe: Veränderung einer Zeile gegenüber Baseline), 2= Mäßige punktierte Keratopathie und/oder milde/fleckige Mikrozysten und/oder schwaches/fleckiges Epithel- oder Stromaödem und/oder subepithelialer Dunst (peripher) und/oder aktive stromale Opazität (peripher) (Veränderung von 2-3 Zeilengegenüber Baseline und nicht schlechter als 20/200), 3= Schwere punktierte Keratopathie und/oder diffuse Mikrozysten und/oder diffuses epitheliales oder stromales Ödem und/oder subepithelialer Dunst (zentral) und/oder aktive stromale Opazität (zentral)(Veränderung von mehr als 3 Zeilen gegenüber Baseline und nicht schlechter als 20/200, 4=Hornhautgeschwür (schlechter als 20/200)</p>	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurde in der zweiarmigen, offenen Phase II Studie 205678 (DREAMM-2) untersucht. Die Studie beinhaltet Endpunkte aus den patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Mortalität:

Mit dem letzten Datenschnitt vom 31. Januar 2020 (13 Monate Update) liegt das mediane Gesamtüberleben bei 13,7 Monaten. Ungefähr 60% der Patienten sind ein Jahr nach Behandlungsbeginn noch am Leben (Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95% KI): 0,57 (0,46; 0,66). Das ist im Hinblick auf die massive Vorbehandlung der Patienten und verglichen mit klinischen Studiendaten (²Chari, et al., 2019) als auch Daten aus dem Versorgungsalltag (³Gandhi, et al., 2019) bei ähnlich stark vorbehandelten Patienten (3-fach refraktär und 4 vorangegangene Therapien) bemerkenswert.

Morbidität:

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Endpunkte Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Progressionsfreies Überleben, Minimal Residual Disease (MRD).

Ansprechen: Die Gesamtansprechrates in der Studie 205678 (DREAMM-2) betrug 32% (mindestens partielles Ansprechen). 2% der Patienten erreichten im Verlauf der Studie ein stringentes, komplettes Ansprechen, 5% ein komplettes, weitere 11% ein sehr gutes partielles und 13% ein partielles Ansprechen. Bei weiteren 4% zeigte sich ein minimales Ansprechen, während bei 28% der Patienten eine stabilisierte Erkrankung beobachtet werden konnte. Insgesamt konnten so 64% der Patienten von der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin profitieren. Die Zeit bis zum Ansprechen (PR oder besser) betrug im Median 1,5 Monate (95% KI: 1,0; 2,1) und das Ansprechen dauerte 11 Monate an (95% KI: 4,2; NBB)

Progressionsfreies Überleben: Die Länge der medianen progressionsfreien Überlebenszeit betrug im aktuellen 13 Monate Update 2,8 Monate (95% KI: 1,6; 3,6).

Minimal Residual Disease: Von 11 Patienten im 2,5 mg/kg Arm lagen zum 90 Tage Update Daten zur MRD-Negativität vor. 4 dieser Patienten erreichten eine MRD-Negativität bis zu einem Wert von 10^{-5} . Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erzeugt somit selbst in dieser stark vorbehandelten RRMM-Population sehr tiefe Remissionen.

Lebensqualität:

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bei den mehrfach vorthera-pierten Myelom-Patienten von zentraler Bedeutung. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 eingesetzt. Beim EORTC QLQ-C30 gab es in den Dimensionen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten im Median keine negative Veränderung von Baseline zum Behandlungsende. Der Gesamtscore und die emotionale Funktion verschlechterten sich leicht. Klinisch relevante Verbesserungen um mindestens 10 Punkte lagen bei mindestens 15% der Patienten in verschiedenen Dimensionen des EORTC QLQ-C30 vor. Am Behandlungsende berichteten 26% der Patienten von einer verbesserten körperlichen Funktion, die Rollenfunktion verbesserte sich bei 29%, die soziale Funktion bei 16%, Fatigue bei 42%, Schmerz bei 32%, Schlaflosigkeit bei 29%, Diarrhö bei 19% und finanzielle Schwierigkeiten bei 16% der Patienten.

Bei Patienten mit Verschlechterung des Visus (Verschlechterung auf 0,4 oder schlechter) zeigte sich parallel auch im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zu Woche 13 und 19 eine Verschlechterung um 10 Punkte, um dann im weiteren Verlauf wieder auf nahezu Ausgangsniveau anzusteigen (Abbildung 4-1). In den Domänen Rollen-/ körperliche Funktion konnte während der gesamten Erhebung durch die Visus-Verschlechterung kein bemerkenswerter Unterschied zwischen Patienten, mit oder ohne Symptomatik beobachtet werden. Bei Patienten, die über verschwommenes Sehen berichteten, wurde nur bei denjenigen

mit einer Grad 3/4 Beeinträchtigung eine leichte Verschlechterung (dauerhaft unterhalb des bedeutsamen Schwellenwerts) und dies auch nur im globalen Gesundheitsstatus berichtet

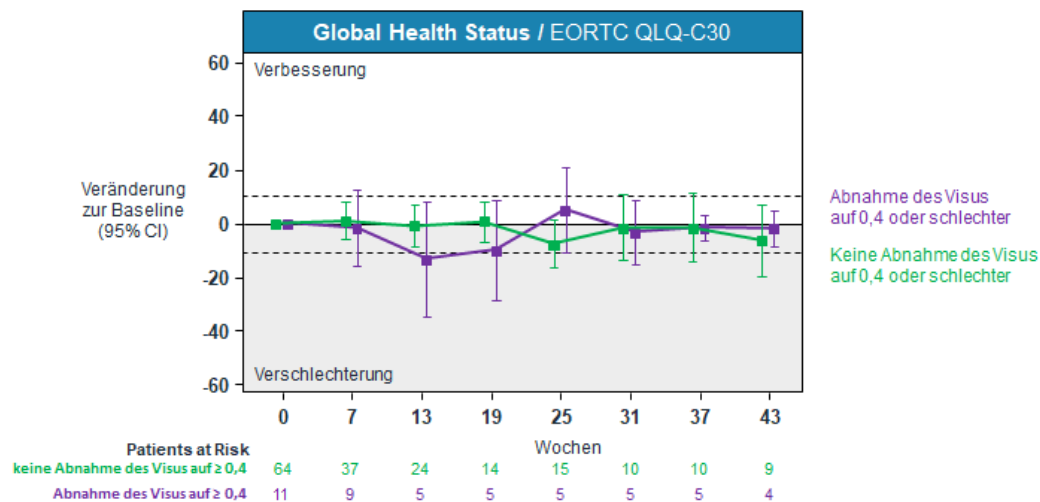


Abbildung 4-1: Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit zur Verschlechterung des Visus in der Studie DREAMM-2 (2,5 mg/kg Kohorte) (⁴GSK, 2020)

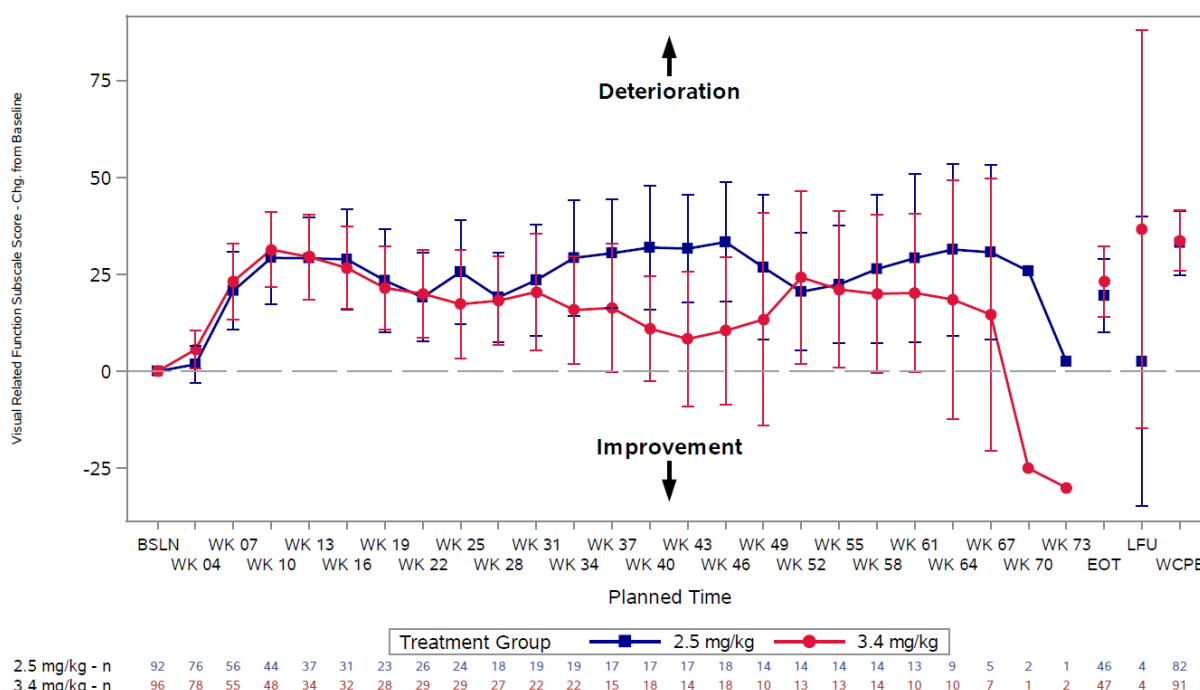
Die Auswertung der EORTC QLQ-MY20 Fragebögen ergab in den Dimensionen Zukunftsperspektive und Nebenwirkungen der Behandlung leichte mediane Verschlechterungen, keine Veränderung bei der Körperwahrnehmung und im 13 Monate Update einebedeutsame Verbesserung der Krankheitssymptome. Bei mindestens 15% der Patienten zeigten sich in folgenden Dimensionen relevante Verbesserungen: Trotz der leichten medianen Verschlechterung in der Dimension Zukunftsperspektive erreichten 21% der Patienten zu Behandlungsende eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Eine verbesserte Körperwahrnehmung stellte sich ebenfalls bei 21% der Patienten, und verminderte Krankheitssymptome gar bei 34% der Patienten ein.

Der Einfluss von Belantamab-Mafodotin auf die visuellen Symptome und die sehkraftbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DREAMM-2 anhand von zwei Patienten-Fragebögen erhoben:

Mit dem Ocular Surface Disease Index (OSDI) bewerteten die Patienten die Häufigkeit von Symptomen des trockenen Auges und ihre Sehfähigkeit in Alltagssituationen (⁵Schiffman, et al., 2000). Anhand des National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) beurteilten die Studienteilnehmer ihre Visus-bezogene Lebensqualität (⁶Mangione, 2000). Diese Bewertung beinhaltete beispielsweise die Fähigkeit, die Zeitung zu lesen oder im

Dunkeln oder tagsüber Auto zu fahren. Allerdings ist keiner dieser beiden Fragebögen dafür validiert, die Augentoxizität einer onkologischen Therapie zu bewerten.

Verglichen zur Baseline zeigte sich im OSDI zu Beginn der Behandlung eine Verschlechterung, die sich im weiteren Behandlungsverlauf sukzessive besserte, aber bis zum Studienende die Ausgangswerte nicht ganz erreichte (Abbildung 4-2).



Note 1: Interval shown represents 95% confident limits around mean at each planned time.
 Note 2: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", LFU = "Last Follow-Up", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-2: OSDI - Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen zur Baseline (95% CI) (13 Monate Update) (7GSK, 2020, Figure 8.10023)

Die Ergebnisse des Visus-bezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens NEI-VFQ-25 ergaben nur eine leichte mediane Verschlechterung am Ende der Behandlung verglichen mit den Werten zur Baseline.

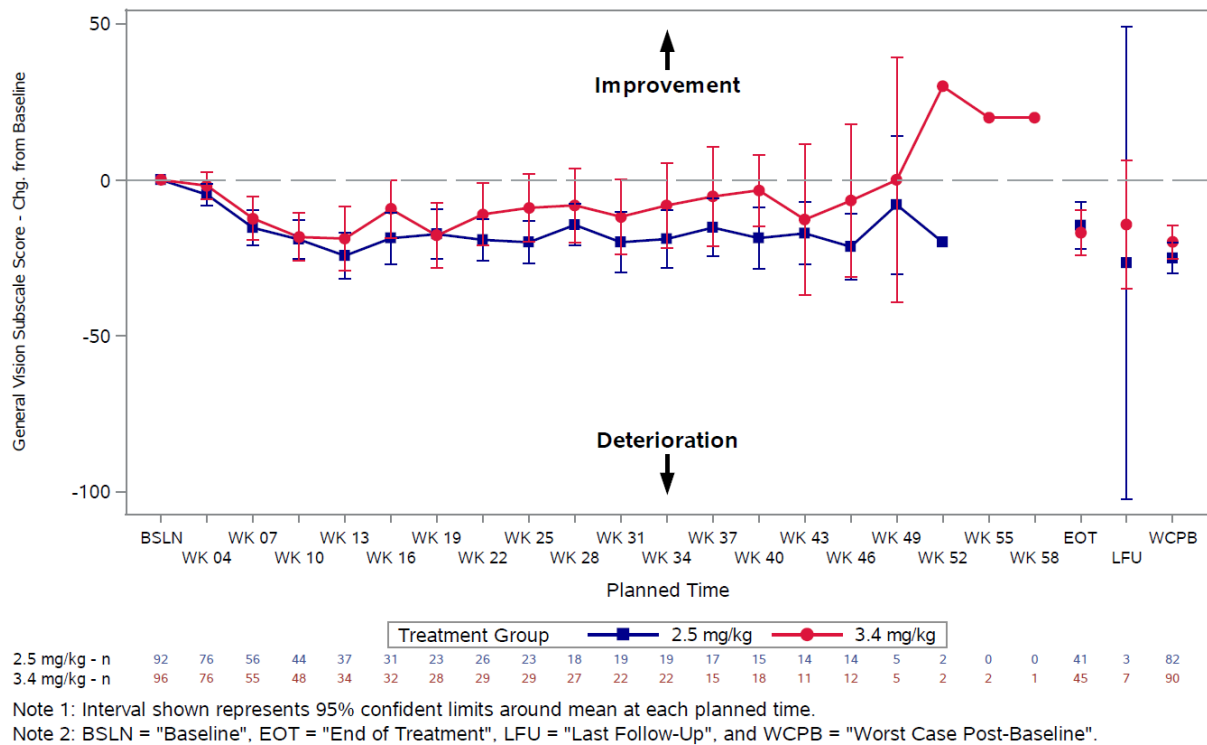


Abbildung 4-3: NEI-VFQ-25 - Veränderung des allgemeinen Sehvermögens zur Baseline (95% CI) (90 Tage Update) (⁸GSK, 2019, Figure 8.10015)

Sicherheit:

Im Verlauf der Studie traten, wie es in diesem Anwendungsgebiet zu erwarten ist, bei 98% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Bei 42% traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und bei 83% unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3 auf. Die unerwünschten Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3 , die bei mehr als 10% der Patienten auftraten sind bis auf eine Ausnahme hämatologischer Natur (Anämie 21%, Thrombozytopenie 22%, verminderte Lymphozytenzahl 13%, Neutropenie 11% und als solche den Patienten sowie den behandelnden Onkologen aus den vorangegangenen Therapielinien bekannt. Neu für Arzt und Patient ist das prominente Auftreten kornealer Nebenwirkungen (im Sinne einer Keratopathie) unter der Behandlung, die sich als Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels (engl. MECs=Microcyst-like epithelial changes) beschreiben lassen und sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch verlaufen können. Durch engmaschige augenärztliche Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen und, falls befundgemäß indiziert, Dosisanpassungen, Therapiepausen bzw. Abbruch der Therapie normalisieren sich die Veränderungen an der Hornhaut im weiteren Verlauf der Therapie mit Belantamab-Mafodotin.

Korneale Ereignisse:

Die häufigsten unter Belantamab-Mafodotin dokumentierten Nebenwirkungen waren in der Regel vorübergehende Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels des Auges (MECs=Microcyst-like epithelial changes). Diese kornealen Ereignisse im Sinne einer Keratopathie traten in der 2,5 mg/kg Kohorte bei 72 % der Patienten auf. 25 % der Fälle waren vom CTCAE-Schweregrad 1/2, 45 % vom Schweregrad 3 und 1 % vom Schweregrad 4 (⁹Farooq, et al., 2020). Allerdings ging eine ophthalmologisch diagnostizierte Keratopathie nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen, wie verschwommenes Sehen und/oder trockene Augen, einher: In der 2,5 mg/kg Kohorte berichteten 72 % der Patienten mit Keratopathie über Symptome. Die häufigsten der von Patienten berichteten Symptome waren verschwommenes Sehen (25 %) und trockene Augen (15 %). Bei 18 % der Patienten, die initial besser als 40% Sehvermögen aufwiesen, trat eine Verschlechterung des Visus auf 0,4 oder schlechter auf (⁹Farooq, et al., 2020). In der Regel ging der ophthalmologische Befund der Keratopathie der klinischen Symptomatik voraus: Während der erste Nachweis einer Keratopathie nach median 37 Tagen erfolgte, veränderte sich die Sehschärfe erst nach median 66 Tagen. Ebenso hielt die Keratopathie mit median 86,5 Tagen auch länger an als die Einschränkung des Sehvermögens, das sich bereits nach median 21,5 Tagen wieder besserte (⁹Farooq, et al., 2020). Zum letzten Update waren die MECs mit Grad ≥ 2 bei 77% der Patienten wieder verschwunden. Bis dato wurde nach Anwendung von Belantamab-Mafodotin kein permanenter Verlust der Sehfähigkeit beobachtet.

Tabelle 4-2 Inzidenz, Dauer und Besserung der kornealen Veränderungen und Symptome bei Patienten, die in der Studie DREAMM-2 Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg erhielten (⁹Farooq, et al., 2020). Auswertung der *Safety Population* (n=95), definiert als diejenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin erhalten haben.

	KVA-Bestimmung ¹			CTCAE Bewertung	
	MECs ² (n=95)	Veränderung des Visus (BCVA) ³ (n=95)	Veränderung MECs+BCVA (n=95)	verschwommene s Sehen (n=95)	trockene Augen (n=95)
Alle Schweregrade, n (%)	68 (72)	51 (54)	68 (72)	24 (25)	14 (15)
Grad 1	8 (8)	7 (7)	7 (7)	11 (12)	9 (9)
Grad 2	16 (17)	15 (16)	14 (15)	9 (9)	4 (4)
Grad 3	43 (45)	28 (29)	45 (47)	4 (4)	1 (1)
Grad 4	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0	0

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

Mediane Dauer bis zum Auftreten (Range), Tage	37,0 (19-143)	64,0 (20-213)	36,0 (19-143)	51,5 (6-339)	42,0 (12-151)
Mediane Dauer des ersten Ereignisses (Range), Tage	86,5 (8-358)	33,0 (8-127)	96,0 (8-358)	42,5 (6-441)	39,0 (12-316)
Ergebnis des ersten Ereignisses, n/N (%)					
genesen	46/60 (77)	34/44 (77)	45/61 (74)	16/24 (67)	12/14 (86)
nicht genesen	14/60 (23)	10/44 (23)	16/61 (26)	8/24 (33)	2/14 (31)*
Ergebnis der Ereignisse beim letzten Update, n/N (%)					
genesen	29/60 (48)	26/44 (48)*	30/61 (49)	15/24 (63)	11/14 (79)
nicht genesen	31/60 (52)	18/44 (41)	31/61 (51)	9/24 (37)	3/14 (21)
Dosisverschiebung wegen Ereignis, n (%)	-	-	45 (47)	7 (7)	3 (3)
Dosisreduktion wegen Ereignis, n (%)	-	-	24 (25)	2 (2)	0
¹ KVA: Keratopathie und Sehschärfe ² MECs: Mikrozysten-ähnliche epitheliale Veränderungen ³ BCVA: Bestimmung des Sehvermögens anhand der Snellen-Tafel CTCAE v4.03: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 *Die Prozentangaben sind in der Publikation falsch und um korrekt zu zitieren auch hier übernommen worden. Die richtigen Werte lauten: 2/14 (14) und 26/44 (59)					

Die unerwünschten Ereignisse an der Kornea waren generell durch Dosismodifikationen bzw. Therapieunterbrechungen und supportive Maßnahmen gut handhabbar (⁹Farooq, et al., 2020). Korneale Veränderungen waren die häufigste Ursache für Dosisverschiebungen oder Dosisreduktionen. In der 2,5 mg/kg-Kohorte traten bei 47 % der Patienten Dosisverzögerungen aufgrund von Keratopathien auf, und bei 25 % der Patienten kam es zu Dosisreduktionen.

Insgesamt brach 1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Hornhautereignissen ab (Farooq, et al., 2020).

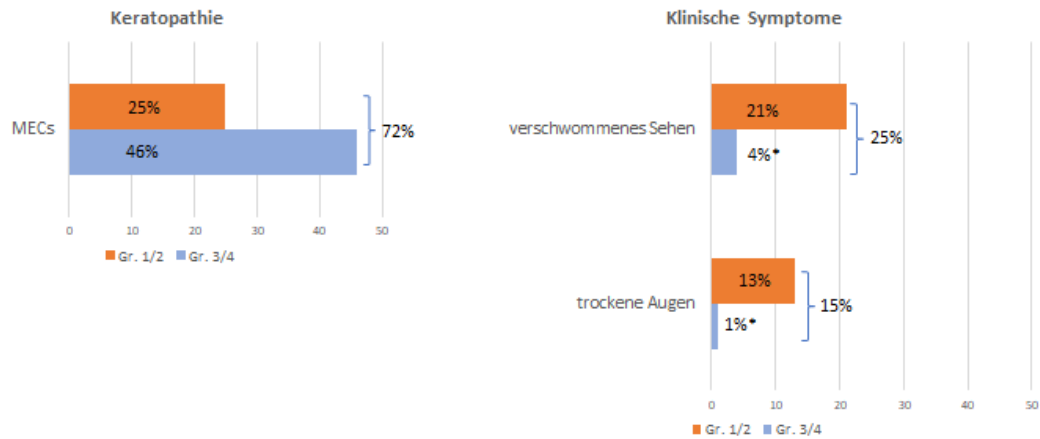


Abbildung 4-4: Anteil der Patienten in der DREAMM-2 Studie (2,5 mg/kg Kohorte) mit ophthalmologisch diagnostizierter Keratopathie (links) und klinischen Symptomen (rechts). *Bei den klinischen Symptomen wurden keine Grad 4 Ereignisse berichtet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientengruppe „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.“ bezüglich patientenrelevanter Endpunkte darzustellen und zu bewerten.

Der medizinische Zusatznutzen gilt für Belantamab-Mafodotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt (¹EC, 2020).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Belantamab-Mafodotin als Monotherapie sind 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.

Intervention

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

Endpunkte

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

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt
Mortalität
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
Morbidität
Gesamtansprechrage (ORR)
Klinische Verbesserungsrate
Zeit bis zum Ansprechen
Dauer des Ansprechens
Progressionsfreies Überleben (PFS)
Minimal Residual Disease (MRD)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC-QLQ-C30
EORTC-QLQ-MY20
OSDI
NEI-VFQ-25
Unerwünschte Ereignisse
PRO-CTCAE
Unerwünschte Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis der Studie 205678 (DREAMM-2) beantwortet. Es handelt sich um eine randomisierte, zweiarmige, nicht-kontrollierte klinische Phase-II-Studie.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation:</p> <p>Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist.</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p>
E2	<p>Intervention:</p> <p>Belantamab-Mafodotin Monotherapie mit Dosierung 2,5 mg/kg</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Endpunkte:</p> <p>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit

Einschlusskriterien	
E4	<p>Studientyp:</p> <p>für die Suche nach RCTs: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs),</p> <p>für die Suche nach weiteren Untersuchungen: weitere interventionelle klinische Studien</p> <p>Begründung: Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf weitere interventionelle klinische Studien zurückgegriffen</p>

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht).
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
A3	Duplikat.
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E4 nicht erfüllten.	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Zur Substanz Belantamab-Mafodotin wurde am 12.08.2020 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

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

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

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

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

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

Für die Suche nach RCT:

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase 1_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen:

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase 1_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-1 zu dokumentieren.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)

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

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 12.08.2020.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

Für die Suche nach RCT:

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen:

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 12.08.2020 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 13.08.2020 nach der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen DREAMM-2 Studie sowie dem Wirkstoff Belantamab-Mafodotin durchsucht. Hierbei konnten keine zusätzlichen Informationen gefunden werden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in 0):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus 0.

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

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im 0 diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt

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

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

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

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie 205678 (DREAMM-2) werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika

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

Krankheitsspezifische Charakteristika

- International Staging System (ISS)
- Anzahl Vortherapien
- Zeit seit der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms
- Art der Vortherapie (PI, Bortezomib, Carfilzomib, IMiD, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD sowie Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT))

- Refraktär (nur PI, Bortezomib, Carfilzomib, nur IMiD, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD sowie letzte Therapie)
- Anteil Plasmazellen im Knochenmark

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
- o Gesamtüberleben
- Morbidität
 - o Klinische Verbesserungsrate
 - o Gesamtansprechen
 - o Zeit bis zum Ansprechen
 - o Dauer des Ansprechens
 - o Progressionsfreies Überleben
 - o Minimal Residual Disease (MRD)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - o OSDI
 - o NEI-VFQ-25
 - o EORTC QLQ-C30 Fragebogen
 - o EORTC QLQ-MY20 Fragebogen
- Sicherheit und Verträglichkeit

Für die patientenrelevanten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen wurden jeweils alle Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation („treatment-emergent“) aufgetreten sind berücksichtigt. Die exakte, endpunktspezifische Definition des dafür relevanten Zeitraums findet sich in den jeweiligen Beschreibungen der Operationalisierung für den jeweiligen Endpunkt in Abschnitt 4.3.2.3.4

Mortalität

Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund einer beliebigen Ursache. Teilnehmer, die die Einwilligung zur Studie widerrufen oder lost-to-follow-up sind, werden zum Zeitpunkt des Widerrufs oder des lost-to-follow-up zensiert. Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse kein dokumentiertes Sterbedatum aufweisen, werden zum letzten Datum, an dem sie lebend angetroffen wurden, zensiert. Eine OS-Analyse wird zum Zeitpunkt der primären ORR-Analyse durchgeführt. Eine aktualisierte OS-Analyse wird am Ende der Studie gemäß Abschnitt 5.3 des Protokolls durchgeführt (¹⁰GSK, 2018).

Morbidität**Gesamtansprechrates (ORR)**

Gesamtansprechrates, definiert als der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem bestätigten partiellen Ansprechen ("partial response", PR) oder besser (d.h. sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder stringentes vollständiges Ansprechen (sCR)), entsprechend der 2016 Internationale Myelom-Arbeitsgruppe (IMWG) Responsekriterien des unabhängigen Gutachterkomitees (Independent Review Committee, IRC) (¹¹Kumar, et al., 2016). Die Ansprechrates auf Basis des IRC wird als primärer Endpunkt analysiert.

Die Gesamtansprechrates bei der Primäranalyse wird auf der Grundlage des bestätigten Ansprechens (das Ansprechen muss bei der nachfolgenden Untersuchung bestätigt werden und wird dann wie in der unten aufgeführten Tabelle gewertet) analysiert,

Es werden nur die Untersuchungen vom Beginn der Behandlung bis zum bestätigten Krankheitsverlauf oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie berücksichtigt, je nach dem, was zuerst erfolgte. Als Krebstherapie gelten nur neue systemische Krebsmedikamente (Strahlentherapie und Operationen werden für die Zwecke dieser Analyse nicht als systemische Krebstherapie betrachtet). Personen, mit ausschließlich nicht bewertbaren oder fehlenden Antworten werden als Nicht-Responder behandelt.

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

Tabelle 4-5: Ableitung des bestätigten Ansprechens

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
1	sCR	sCR	sCR
2	sCR	CR	CR
3	CR	sCR/CR	CR
4	sCR/CR	VGPR	VGPR

5	VGPR	sCR/CR/VGPR	
6	sCR/CR/VGPR	PR	PR
7	PR	sCR/CR/VGPR/PR	
8	sCR/CR/VGPR/PR	MR	MR
9	MR	sCR/CR/VGPR/PR	
10	sCR/CR/VGPR/PR/MR	SD	SD
11	sCR/CR/VGPR/PR/MR	PD (jegliche Gründe) ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist gestorben oder hat die Studie abgebrochen oder eine neue Krebstherapie begonnen, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte.	NE
12	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	PD (jegliche Gründe) einschließlich PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist auf Grund von PD gestorben bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte (Einschließlich Tod auf Grund von PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie)	PD
13	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	SCR/VGPR/PR/MR/SD ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient starb aus anderen Gründen als PD, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte. ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient beendete die Studienteilnahme bevor	NE

	eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte		
14	SCR/CR/VGPR/PR/MR/PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	Keine nachfolgende Beurteilung der Erkrankung: der Patient ist nicht gestorben oder brach die Studie ab oder (mit Ausnahme von PD) hat eine neue Krebstherapie begonnen; aber hat noch keine weiteren Beurteilungen der Erkrankung	Unbestätigtes sCR/CR/VGPR/PR/MR/PD Wird als NE gewertet für die finale ORR Analyse Für die Interims ORR Analyse wird unbestätigtes Ansprechen (PR oder besser als Responder gewertet
15	SD	beliebig	SD

sCR=stringentes vollständiges Ansprechen, CR=vollständiges Ansprechen, VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen, PR=partielles Ansprechen, MR=minimales Ansprechen, SD=stabile Erkrankung, PD=Krankheitsprogression, NE=nicht auswertbar, ORR=Gesamtansprechrate
Quelle: (¹²GSK, 2019, Tabelle 3)

Klinische Verbesserungsrate

Die Klinische Verbesserungsrate ist definiert als der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem bestätigten minimalen Ansprechen oder besser gemäß den IMWG Responsekriterien.

Zeit bis zum Ansprechen

Zeit bis zum Ansprechen, definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten dokumentierten Nachweis des Ansprechens (PR oder besser).

Dauer des Ansprechens

Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis von PR oder besser bis zum frühesten Datum der dokumentierten Krankheitsprogression nach IMWG oder der Tod aufgrund von Krankheitsprogression.

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der dokumentierten Krankheitsprogression (PD) nach IMWG oder dem Tod durch irgendeine Ursache. Progressionsfreies Überleben wird zum Zeitpunkt der endgültigen ORR-Analyse analysiert, auch bei Studienabschluss, falls möglich, basierend auf den Antworten, die sowohl vom IRC als auch vom Prüfarzt bewertet wurden.

Das progressionsfreie Überleben ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität. Sowohl der Progress der Erkrankung als auch das Ereignis Tod sind für den Patienten von Bedeutung und somit als patientenrelevant anzusehen. Auch bei den Zulassungsbehörden ist das progressionsfreie Überleben ein anerkannter Endpunkt (¹³EMA, 2017).

MRD

Bei MRD Negativität können auch mittels Next Generation Sequencing (NGS) im Knochenmark des Patienten mit dem jeweiligen Sensitivitätsniveau der Untersuchung keine Myelomzellen mehr nachgewiesen werden. Die MRD Negativität ist deshalb ein prognostischer Faktor für einen späteren Progress und längeres Überleben (¹⁴Landgren, et al., 2016).

Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein 30-Item-Fragebogen, der sowohl Einzel- als auch Mehrfachmessungen von Items enthält und zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome von Patienten mit Krebserkrankung dient (¹⁵Aaronson, et al., 1993). Dazu gehören fünf funktionale Skalen (körperliche, funktionelle, kognitive, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), eine allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala und sechs einzelne Elemente (Verstopfung, Durchfall, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten). Die Ergebnisse für jede Skala und jedes Einzelitem werden gemittelt und linear in einen Wert von 0-100 umgewandelt. Ein hoher Wert in den funktionalen Skalen und in der allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualitäts-Skala steht für eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Wert in den Symptomskalen und den einzelnen Items eine bedeutsame Symptomatik darstellt (¹⁶Proskorovsky, et al., 2014).

EORTC-QLQ-MY20

Der EORTC QLQ-MY20 ist eine Ergänzung des QLQ-C30-Instruments, das bei Patienten mit Multiplem Myelom eingesetzt wird (¹⁵Aaronson, et al., 1993; ¹⁷Cocks, et al., 2007). Das Modul umfasst 20 Fragen, die sich auf vier myelomspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Domänen beziehen: Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Zukunftsperspektive und Körperbild. Drei der vier QLQ-MY20-Domänen sind Multi-Item-Skalen: Krankheitssymptome (beinhaltet Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Hüftschmerzen, Arm- oder Schulterschmerzen, Brustschmerzen und Schmerzen, die mit zunehmender Aktivität zunehmen); Nebenwirkungen der Behandlung (beinhaltet Schläfrigkeit, Durst, Krankheitsgefühl, trockener Mund, Haarausfall, Niedergeschlagenheit durch Haarausfall, kribbelnde Hände oder Füße, Ruhelosigkeit/Unruhe, Verdauungsstörungen/Sodbrennen und brennende oder wund Augen); und Zukunftsperspektive (beinhaltet Sorge um Tod und Gesundheit in der Zukunft und Denken an

Krankheit). Die Körperbild-Skala ist eine Einzelskala, die sich mit der physischen Attraktivität befasst. Wie beim QLQ-C30 werden auch beim QLQ-MY20 Domänen Scores gemittelt und linear in einen Score von 0-100 umgewandelt. Ein hoher Score in den Krankheitssymptom- und Nebenwirkungen-Skalen stellt ein hohes Maß an Symptomatik oder Problemen dar, während ein hoher Score in den Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild bessere Ergebnisse darstellt (¹⁶Proskorovsky, et al., 2014).

NEI-VFQ-25

Die Beurteilung der visusbezogenen Lebensqualität erfolgte über die Erhebung des Gesamtscores des NEI-VFQ-25-Fragebogens (National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire). Der NEI-VFQ-25 wurde durch das National Eye Institute entwickelt und für verschiedene Augenerkrankungen validiert und ist ein etablierter Fragebogen zur Begutachtung der visusbezogenen Lebensqualität (⁶Mangione, 2000;¹⁸Mangione, 2001). Der Fragebogen umfasst 25 Sehkraft spezifische Fragen und 11 Subskalen: Allgemeiner Gesundheitszustand, Allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit dem Autofahren, Fernsehen, Peripheres Sehen. Außerdem umfasst der NEI-VFQ-25 eine Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand

OSDI

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) ist ein 12 Punkte Fragebogen zur Beurteilung sowohl der Häufigkeit der Symptome in Form eines Trockenen Auges als auch deren Auswirkungen auf die sehkraftbezogene Funktion (⁵Schiffman, et al., 2000;¹⁹Dougherty, et al., 2011). Der OSDI hat eine gute Reliabilität, Validität, Sensitivität und Spezifität und kann als Ergänzung zu anderen klinischen und subjektive Messungen des Syndroms des trockenen Auges durch eine quantifizierbare Bewertung der Häufigkeit der Symptome und deren Auswirkungen auf die sehkraftbezogenen Funktionen genutzt werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und der Schweregrad durch den Prüfarzt nach National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE, Version 4.03) klassifiziert.

PRO-CTCAE

Der PRO-CTCAE Fragebogen ist ein Instrument zur Messung und Evaluation von symptomatischer Toxizität bei Patienten mit Krebserkrankungen in Klinischen Studien. Es ist eine Ergänzung zum CTCAE Klassifizierungssystem, welches zur standardisierten Einordnung von Nebenwirkungen bei Krebstherapeutika genutzt wird (²⁰Basch, et al., 2014). Der PRO-CTCAE enthält eine Sammlung aus 124 Punkten, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren. Für jeden Punkt wird die Häufigkeit, die Schwere und die Beeinträchtigung mit 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt.

Tabelle 4-6: Antwortbogen PRO-CTCAE

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Protokoll der Studie 205678 (DREAMM-2) wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtansprechrage, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen festgelegt. Diese

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

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

wurden basierend auf der Efficacy Population ausgewertet. Das Ansprechen wurde sowohl durch ein unabhängiges Gutachterkomitee (IRC), als auch durch den Studienarzt bestimmt. Die Efficacy Population besteht aus den ersten 130 randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben (¹⁰GSK, 2018).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Gemäß RAP waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ORR nach folgenden Faktoren geplant:

- Anzahl vorheriger Therapielinien (≤ 4 , > 4)
- Zytogenetisches Risiko (hoch, nicht hoch)
- Alter (18- < 65 , 65 - < 75 , ≥ 75)
- Geschlecht (m/w)
- Ethnie (kaukasisch, afroamerikanisch, andere)
- ISS Stadium bei Screening (I, II, III, andere (unbekannt oder fehlend))
- Status der Niereninsuffizienz zu Baseline in eGFR ml/min/1,73 m² (Normal (≥ 90), Mild (≥ 60 , < 90), Moderat (≥ 30 , < 60), schwer (≥ 15 , < 30))
- Refraktär gegenüber vorheriger Krebstherapie (irgendein PI, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, irgendein IMiD, Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, irgendein monoklonaler Antikörper, Elotuzumab, Isatuximab, Daratumumab (in Kombination und alleine), PI+IMiD, Daratumumab+PI+IMiD, Pentarefraktär)

Post hoc wurde noch eine Subgruppenanalyse nach dem Faktor extramedulläre Erkrankung bei Screening (ja/nein) durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“

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

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

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aufgrund der Vielfalt der möglichen Behandlungsregime in der Krankheitsgeschichte der Patienten mit 4 Vortherapien und der Vielfalt der möglichen Behandlungsregime nach der vierten Vortherapie kann nicht davon ausgegangen werden, für einen indirekten Vergleich ausreichend große Populationen identifizieren zu können, die für einen aussagekräftigen indirekten Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden könnten. Außerdem ist die Studienlage im vorliegenden Indikationsgebiet limitiert. Auf die Darstellung, eines der beschriebenen Qualitätskriterien genügenden indirekten Vergleichs muss deshalb verzichtet werden. An geeigneten Stellen im Dossier wird, um eine Einordnung der Daten der DREAMM-2 Studie gegenüber ähnlichen Konstellationen zu ermöglichen, ein einfacher numerischer Vergleich dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

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

12.08.2020

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
207495 (DREAMM-3)	A1

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in 0.

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

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

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

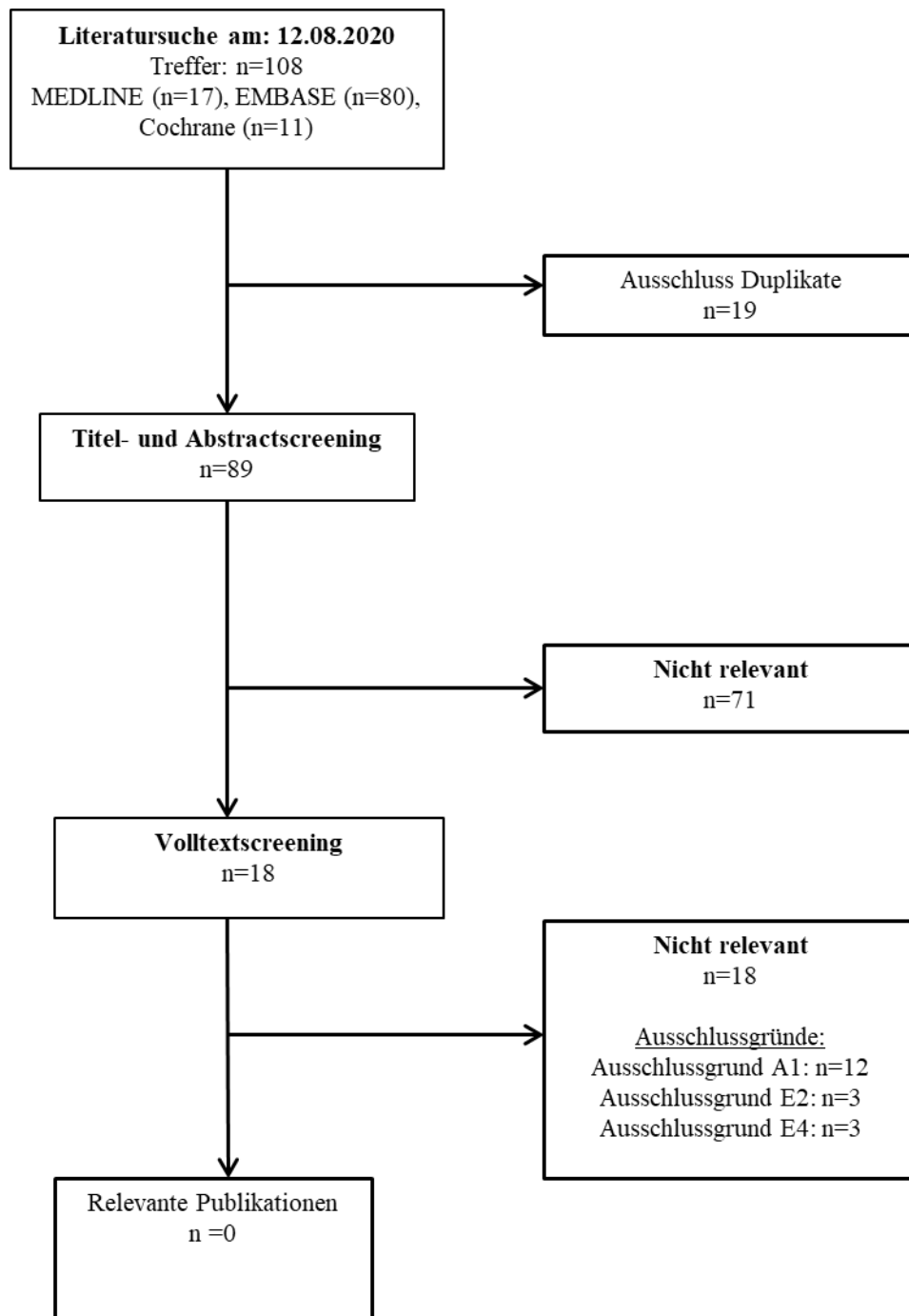


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über

Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in 0.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine relevante RCT identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

12.08.2020

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
durch die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien gefunden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

12.08.2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in 0 zu hinterlegen.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
nicht zutreffend.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
nicht zutreffend.				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-21 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	<Studie 1>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit Belantamab-Mafodotin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DREAMM-2	ja	ja	laufend	06/2018 – 06/2020 (primäre Analyse) 24 Monate geplantes Studienende: 11/2020	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat)

Stand der Information:

Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials: 12.08.2020

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

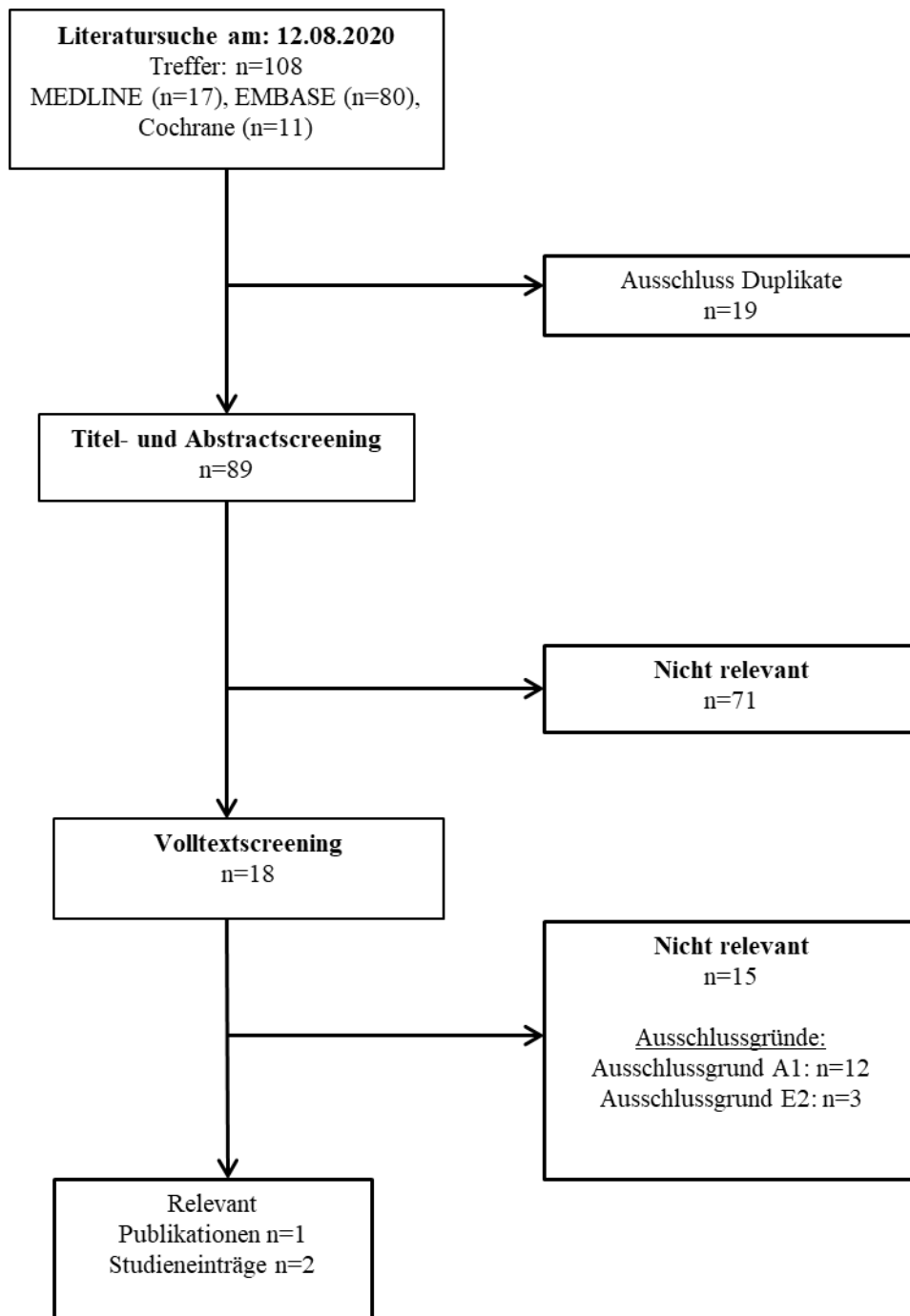
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
DREAMM-2	clinicaltrials.gov NCT03525678 (²¹ ClinicalTrials.gov, 2020) EU-CTR EU-CTR 2017-004810-25 (²² EUCTR, 2020) ICTRP (²¹ ClinicalTrials.gov, 2020; ²² EUCTR, 2020)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information:

12.08.2020: clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP (WHO)

13.08.2020: (AMIS, EMA, G-BA)

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
DREA MM-2	ja	ja	nein	ja (²³ GSK, 2019)	ja (²¹ ClinicalTrials.gov, 2020; ²² EUCTR, 2020)	ja (²⁴ Lonial, et al., 2020)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Dat enschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrele vante sekundäre Endpunkte
205678 (DREAM M-2)	offen randomisiert unverblindet zweiarmig Phase II	Erwachsene (≥18 Jahre) mit Multiplen Myelom, die bereits eine Stammzelltrans plantation durchgeführt haben oder dafür ungeeignet waren und mit mind. drei gescheiterten Vortherapien, darunter eine CD-38 Antikörper- therapie in Mono- oder Kombinations- therapie und doppelt refraktär auf ein PI und ein IMiD waren ECOG-PS ≤2	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht (n=97) Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (n=99) Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat) (n=25)	<u>Screening-Phase:</u> innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Dosis <u>Behandlungsphase</u> Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Fortschreiten der Krankheit, einer inakzeptablen Toxizität, dem Tod oder dem Entzug der Einwilligung <u>Nachbeobachtungs phase</u> bis Tod oder Studienende Datenschnitte: 1. Primäre Analyse (21.06.2019) (6 Monate nachdem letzter Patient randomisiert wurde) 2. 90 Tage Update (20.09.2019) Vereinbarung mit FDA 3. 13 Monate Update (31.01.2020) Vereinbarung mit FDA)	<u>Studienzentren</u> 58 Studienzentren in Australien (n=2), Deutschland (n=6), Frankreich (n=6), Großbritannien (n=7), Italien (n=4), Kanada (n=3), Spanien (n=9) und USA (n=21) <u>Zeitraum</u> 06/2018– 06/2019	<u>Primärer Endpunkt</u> Gesamt- ansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte</u> Rate des klinischen Nutzens Ansprech- dauer Zeit bis zum Ansprechen Progressions freies Überleben Zeit bis zur Progression Gesamt- überleben

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
205678 (DREAMM-2)	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg Körpergewicht	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat)	Infusion an Tag 1 jedes 21 Tage Zyklus
Quellen: (¹⁰ GSK, 2018; ²³ GSK, 2019; ²⁵ GSK, 2019, Tabelle 1.0300)				

Tabelle 4-37: Exposition mit Studienmedikation (Safety-Population)

	Primäre Analyse		90 Tage Update		13 Monate Update	
	2,5 mg/kg N=95 ^a	3,4 mg/kg N=99	2,5 mg/kg N=95 ^a	3,4 mg/kg N=99	2,5 mg/kg N=95	3,4 mg/kg
Anzahl Zyklen						
MW (StD)	3,5 (2,13)	3,9 (2,51)	3,9 (2,91)	4,4 (3,14)	4,4 (3,86)	4,9 (3,96)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 11)	3,0 (1; 10)	3,0 (1; 15)	3,0 (1; 14)	3,0 (1; 17)	3,0 (1; 17)
Dosis (mg/kg/3 Wochen)						
MW (StD)	2,07 (0,572)	2,64 (0,841)	2,02 (0,625)	2,62 (0,870)	2,01 (0,636)	2,60 (0,897)
Median (Min; Max)	2,47 (0,7; 2,6)	2,95 (1,0; 3,7)	2,39 (0,5; 2,6)	2,95 (0,9; 3,7)	2,39 (0,5; 2,6)	2,95 (0,8; 3,7)
Quelle: (²⁶ GSK, 2020; ²⁷ GSK, 2020, Tabelle 1.0300)						
a: Zwei Teilnehmer in der 2,5 mg/kg-Kohorte und ein Teilnehmer in der 3,4 mg/kg-Kohorte wurden randomisiert, erhielten aber keine Studienmedikation; diese Teilnehmer wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen						
b: Die Zeit bis zur Studienbehandlung schließt Dosisverzögerungen ein. Die Expositionsdauer in Tagen wird berechnet als Minimum von (Datum des Behandlungsabbruchs +20, Datum des Todes) minus Datum des Behandlungsbeginns +1.						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographische Charakteristika) - weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2)	ITT		
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Alter (Jahren)			
Mittelwert (StD)	64,1 (10,01)	66,0 (9,09)	67,2 (10,78)
Median	65,0	67,0	68,0
Spannweite	(39; 85)	(34; 84)	(46; 89)
18 bis <65 Jahre, n (%)	45 (46)	36 (36)	10 (40)
65 bis <75 Jahre, n (%)	39 (40)	46 (46)	9 (36)
≥75, n (%)	13 (13)	17 (17)	6 (24)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (StD)	78,37 (21,758)	73,90 (14,228)	80,56 (18,070)
Median	75,00	71,80	81,00
Spannweite	(42,4; 171,0)	(49,0; 124,2)	(52,8; 128,9)
Geschlecht			
Männlich, n (%)	51 (53)	56 (57)	14 (56)
Weiblich, n (%)	46 (47)	43 (43)	11 (44)
Ethnizität			
n	95	99	25
Kaukasisch, n (%)	76 (80)	86 (87)	21 (84)
Asiatisch, n (%)	2 (2)	2 (2)	1 (4)
Nicht kaukasisch oder Afrikanisch-Amerikanisch, n (%)	16 (17)	11 (11)	3 (12)
Multiethnisch, n (%)	1 (1)	0	0
Baseline ECOG-PS			
n	95	98	24
0, n (%)	31 (33)	24 (24)	5 (21)
1, n (%)	48 (51)	66 (67)	18 (75)
2, n (%)	16 (17)	8 (8)	1 (4)
Quelle: (²⁸ GSK, 2019, Tabelle 1.0120, 1.0090; ²⁹ GSK, 2019, Tabelle 3.0680)			

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitsspezifische Charakteristika) -weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2)	ITT		
Behandlungsarm	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg (Lyophilisat)
N	97	99	25
<u>Zeit seit Erstdiagnose des Multiplen Myeloms (Jahre)</u>			
N	47	36	21
Median	5,487	5,080	5,374
Spannweite	(1,11; 12,10)	(1,34; 11,41)	(1,92; 10,28)
<u>ISS – Staging</u>	n, (%)	n, (%)	n, (%)
I	21 (22)	18 (18)	7 (28)
II	33 (34)	51 (52)	8 (32)
III	42 (43)	30 (30)	10 (40)
Unbekannt	1 (1)	0	0
<u>Anzahl an Vortherapien</u>			
Mittelwert (StD)	6,7 (2,55)	6,8 (2,86)	5,6 (2,16)
Median	7,0	6,0	5,0
Spannweite	(3;21)	(3; 21)	(3; 11)
	n (%)	n (%)	n (%)
3	5 (5)	8 (8)	4 (16)
4	11 (11)	9 (9)	4 (16)
5	17 (18)	14 (14)	7 (28)
6	14 (14)	21 (21)	3 (12)
7	19 (20)	17 (17)	4 (16)
8	14 (14)	11 (11)	1 (4)
9	6 (6)	5 (5)	0
10	5 (5)	5 (5)	0
>10	6 (6)	9 (9)	2 (8)
<u>Art der Vortherapie</u>	n (%)	n (%)	n (%)
Steroide	97 (100)	99 (100)	25 (100)
PI	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Bortezomib	95 (98)	97 (98)	25 (100)

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

Carfilzomib	74 (76)	64 (65)	20 (80)
Ixazomib	22 (23)	23 (23)	6 (24)
IMiD	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Lenalidomid	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Pomalidomid	89 (92)	84 (85)	25 (100)
Thalidomid	29 (30)	39 (39)	4 (16)
Monoklonale Antikörpertherapie	97 (100)	98 (99)	25 (100)
Daratumumab	97 (100)	96 (97)	25 (100)
Elotuzumab	15 (15)	13 (13)	9 (36)
Isatuximab	3 (3)	2 (2)	0
Pembrolizumab	2 (2)	1 (1)	0
Blinatumomab	1 (1)	0	0
antineoplastische Mittel	1 (1)	0	0
Chemotherapie	92 (95)	95 (96)	24 (96)
Stammzelltransplantation	73 (75)	86 (87)	18 (72)
Andere	34 (35)	33 (33)	7 (28)
HDAC-Inhibitoren	11 (11)	9 (9)	2 (8)
<u>Refraktärität gegenüber</u>	n (%)	n (%)	n (%)
PI	95 (98)	99 (100)	25 (100)
Bortezomib	74 (76)	74 (75)	23 (92)
Carfilzomib	63 (65)	57 (58)	18 (72)
Ixazomib	21 (22)	21 (21)	5 (20)

IMiD	95 (98)	98 (99)	25 (100)
Lenalidomid	87 (90)	88 (89)	22 (88)
Pomalidomid	84 (87)	77 (78)	24 (96)
Thalidomid	13 (13)	18 (18)	3 (12)
Monoklonale Antikörpertherapie	97 (100)	92 (93)	24 (96)
Daratumumab	97 (100)	91 (92)	24 (96)
Elotuzumab	13 (13)	10 (10)	7 (28)
Isatuximab	3 (3)	1 (1)	0
Pembrolizumab	2 (2)	1 (1)	0
Blinatumomab	1 (1)	0	0
antineoplastische Mittel	1 (1)	0	0
PI und IMiD	93 (96)	98 (99)	25 (100)
HDAC-Inhibitor	11 (11)	8 (8)	1 (4)
Stammzelltransplantation	11 (11)	13 (13)	3 (12)
Steroide	94 (97)	91 (92)	25 (100)
Chemotherapie	66 (68)	70 (71)	18 (72)
andere	29 (30)	28 (28)	7 (28)
<u>Lytische Läsionen</u>	n (%)	n (%)	n (%)
Ja	69 (71)	75 (76)	20 (80)
Nein	28 (29)	24 (24)	5 (20)
<u>Myelomatyp</u>	n (%)	n (%)	n (%)
Sekretorisch	97 (100)	99 (100)	25 (100)
Myelom Immunglobulin			
n	89	90	21
	n (%)	n (%)	n (%)
IgA	22 (23)	16 (16)	6 (24)
IgG	65 (67)	73 (74)	14 (56)
IgM	2 (2)	0	1 (4)
IgD	0	1 (1)	0
IgE	0	0	0
Leichte Kette			
n	90	93	25
	n (%)	n (%)	n (%)
Kappa	54 (56)	64 (65)	14 (56)
Lambda	36 (37)	29 (29)	11 (44)
<u>Zytogenetisches Profil</u>	n (%)	n (%)	n (%)

17p13del	16 (16)	22 (22)	5 (20)
T (4;14)	11 (11)	11 (11)	1 (4)
T (14;16)	7 (7)	2 (2)	1 (4)
T (11;14)	16 (16)	9 (9)	3 (12)
1q21	25 (26)	30 (30)	5 (20)
T (14;20)	3 (3)	0	0
Del 13	18 (19)	17 (17)	6 (24)
Hyperdiploidie	7 (7)	4 (4)	0
Andere	28 (29)	23 (23)	9 (39)
ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; IMiD: Immunomodulatory Drug; ISS: International Staging System; PI: Proteasom-Inhibitor Quelle: (²⁸ GSK, 2019, Tabelle 1.0100, 1.0190; 1.0200, 1.0160)			

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

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

Bei der DREAMM-2 (205678) handelt es sich um eine unverblindete, randomisierte, zweiarmige Phase II Studie. Die Studie wird in 58 Studienzentren in 8 Ländern, darunter Deutschland, durchgeführt. Für den Hauptteil der Studie wurden die Patienten, basierend auf einem computergestützten Randomisierungsplan, einem von zwei Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Dosierungen, 2,5 mg/kg (n=97) und 3,4 mg/kg Körpergewicht (n=99), von Belantamab-Mafodotin zugeordnet. Nach Abschluss der Rekrutierung aller Studienteilnehmer für den Hauptteil der Studie wurden Patienten für einen dritten Studienarm, 3,4 mg/kg Körpergewicht Lyophilisat (n=25), rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei Therapien erhalten hatten und refraktär gegenüber einem Anti-CD38 Antikörper, einem IMiD und einem PI waren. 92% der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte zum Zeitpunkt des Screenings bereits vier oder mehr Therapielinien abgeschlossen. Die Studienteilnehmer mussten einen Allgemeinzustand entsprechend ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 bis 2 aufweisen.

Belantamab-Mafodotin wurde einmal alle 3 Wochen am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus intravenös über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht. Im Mittel erhielten die

Patienten des 2,5 mg/kg KG Arm 4,4 Zyklen. Die Therapie erfolgte hierbei bis zum Tod, zur Progression oder nicht tolerierbarer Toxizität.

Im Verlauf der Studie wurden drei Datenschnitte durchgeführt. Die primäre Analyse (21.06.2019) fand ca. sechs Monate nach Einschluss des letzten Patienten in einen der ersten beiden Studienarme statt. Weiterhin gab es zwei weitere Analysen, die in Absprache mit den Zulassungsbehörden stattfanden. Eine 90 Tage nach der primären Analyse (20.09.2019) und eine 7 Monate nach der primären Analyse (31.01.2020). Das Studienende ist geplant, wenn 60% der Patienten verstorben sind, oder ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben oder lost-to-follow-up sind und alle Patienten mit kornealen Ereignissen bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis mit Studienmedikation nachverfolgt wurden.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.2.3.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
205678 (DREAMM2)	ja	ja	nein	nein	ja	ja

4.3.2.3.4 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben	Gesamtansprechen	Klinische Verbesserungsrate	Zeit bis zum Ansprechen	Dauer des Ansprechens
DREAMM-2 (205678)	ja	ja	ja	ja	ja
	PFS	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-MY20	NEI-VFQ-25	OSDI
	ja	ja	ja	ja	ja
	MRD	PRO-CTCAE	UEs	SUEs	Studienabbruch wegen UEs
	ja	ja	ja	ja	ja
	UEs von besonderem Interesse				
	ja				

4.3.2.3.4.1 Mortalität – Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Todesfälle, n (%)	32 (33)	31 (31)	4 (16)
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	5 (5)	3 (3)	0
Follow-up laufend, n (%)	60 (62)	65 (66)	21 (84)
Gesamtüberleben in Monaten Median (95% KI)	9,9 (8,9; NBB)	9,7 (9,4; NBB)	NBB
Überlebenschance nach 6 Monaten (95% KI)	0,72 (0,62; 0,80)	0,75 (0,65; 0,83)	0,80 (0,53; 0,93)
Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet.			
Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0150)			

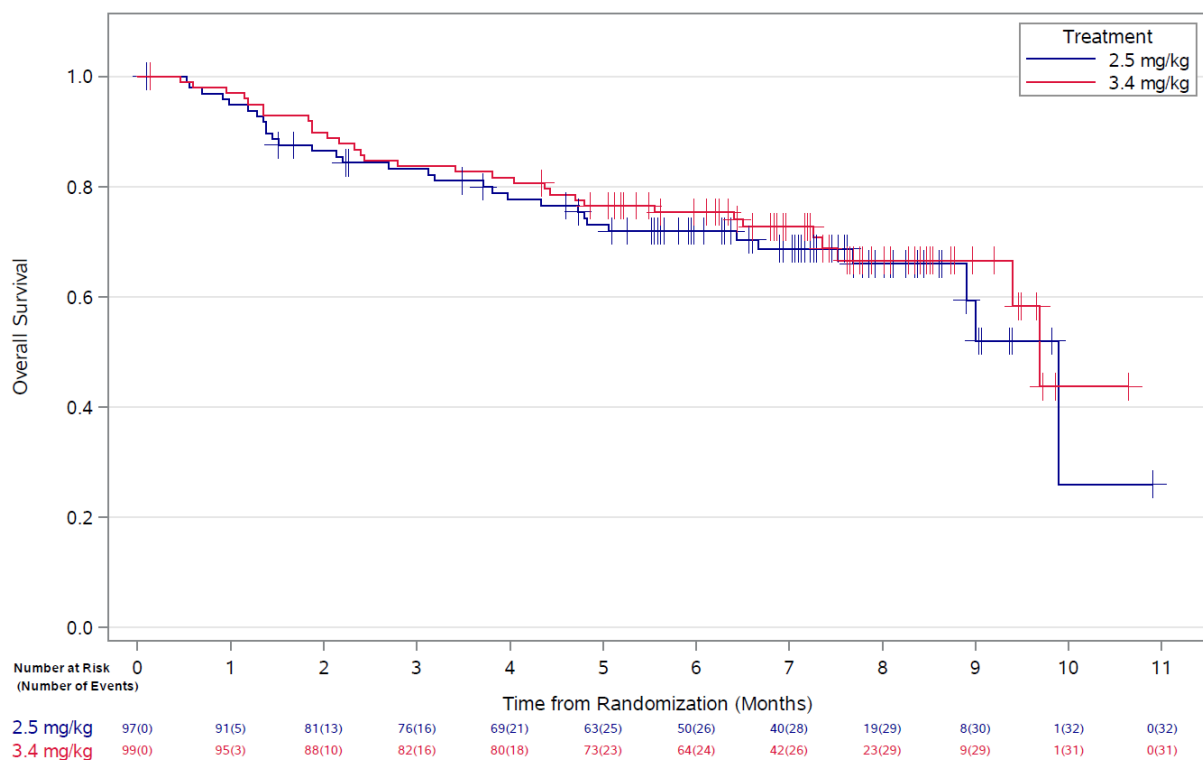


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (primäre Analyse) (³¹GSK, 2019, Figure 2.0100)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (90 Tage update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Todesfälle, n (%)	39 (40)	42 (42)	7 (28)
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	7 (7)	3 (3)	0
Follow-up laufend, n (%)	51 (53)	54 (55)	18 (72)
Gesamtüberleben in Monaten Median (95% KI)	13,1 (9,4; 13,1)	13,8 (9,5; 13,8)	NBB (7,7; NBB)
Überlebenschance nach 6 Monaten (95% KI)	0,72 (0,62; 0,80)	0,76 (0,66; 0,83)	0,84 (0,63; 0,94)
Überlebenschance nach 12 Monaten (95% KI)	0,53 (0,38; 0,66)	0,53 (0,41; 0,63)	NBB
Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (32GSK, 2019, Tabelle 2.0150)			

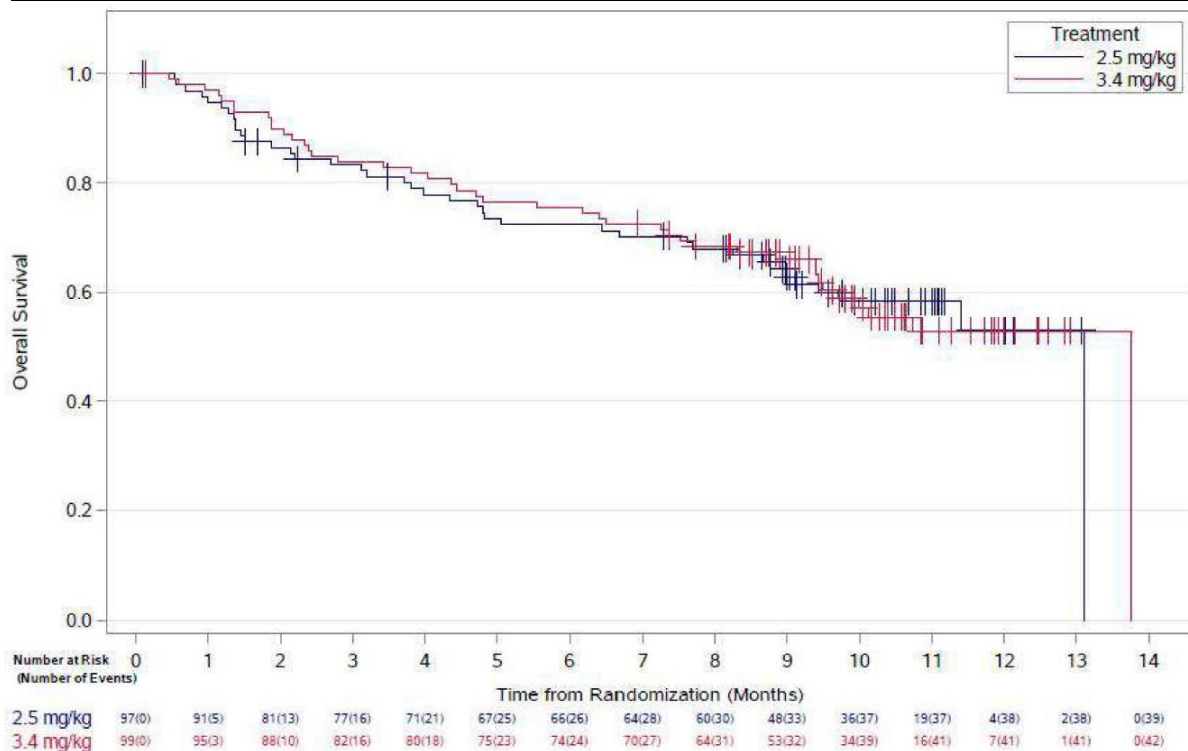


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (90 Tage Update) (26GSK, 2020, Figure 4)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (13 Monate update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Todesfälle, n (%)	48 (49)	51 (52)	10 (40)
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	7 (7)	3 (3)	0
Follow-up laufend, n (%)	42 (43)	45 (45)	15 (60)
Gesamtüberleben in Monaten Median (95% KI)	13,7 (9,9; NBB)	13,8 (10,0; NBB)	NB (8,7; NBB)
Überlebenschance nach 6 Monaten (95% KI)	0,72 (0,62; 0,80)	0,76 (0,66; 0,83)	0,84 (0,63; 0,94)
Überlebenschance nach 12 Monaten (95% KI)	0,57 (0,46; 0,66)	0,57 (0,46; 0,66)	0,64 (0,42; 0,79)
Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³³ GSK, 2020)			

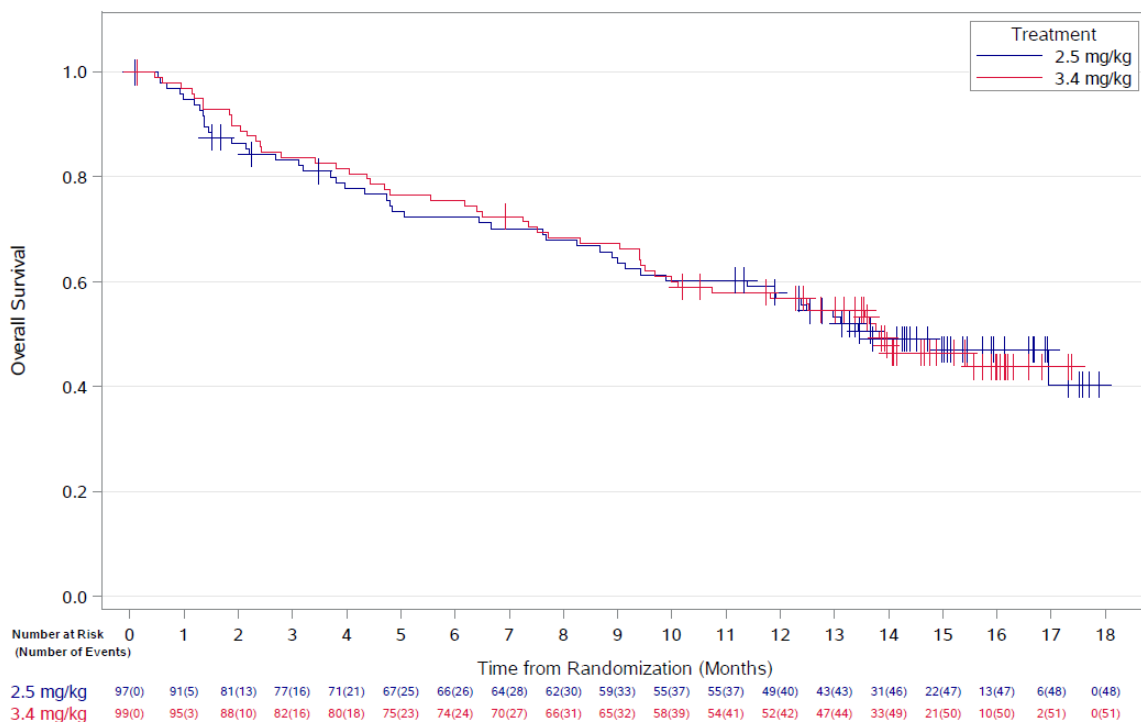


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (13 Monate Update) (³⁴GSK, 2020, Figure 2.0100)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.2 Morbidität – Ansprechen - weitere Untersuchungen

Unter diesem Abschnitt werden alle auf Ansprechen basierenden Endpunkte aufgeführt. Diese sind Gesamtansprechrate, Klinische Verbesserungsrate, Zeit bis zum Ansprechen, und Dauer des Ansprechens. Das Ansprechen wurde basierend auf den IMWG Kriterien durch ein unabhängiges Gutachterkomitee (IRC) und durch den Prüfarzt festgelegt und mussten bei der folgenden Untersuchung des Patienten bestätigt werden (= bestätigtes Ansprechen). Die folgenden Analysen basieren auf dem Ansprechen, welches durch das IRC festgelegt wurde. Die Analysen zum Ansprechen nach Prüfarzt sind im Studienbericht dargestellt (²³GSK, 2019)

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

Tabelle 4-47: Ableitung des bestätigten Ansprechens

#	Ansprechen zum ersten Beurteilungszeitpunkt	Ansprechen bei der folgenden Krankheitsbeurteilung	Bestätigtes Ansprechen zum ersten Zeitpunkt
1	sCR	sCR	sCR
2	sCR	CR	CR
3	CR	sCR/CR	CR
4	sCR/CR	VGPR	VGPR
5	VGPR	sCR/CR/VGPR	VGPR
6	sCR/CR/VGPR	PR	PR
7	PR	sCR/CR/VGPR/PR	PR
8	sCR/CR/VGPR/PR	MR	MR
9	MR	sCR/CR/VGPR/PR	MR
10	sCR/CR/VGPR/PR/MR	SD	SD
11	sCR/CR/VGPR/PR/MR	PD (jegliche Gründe) ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist gestorben oder hat die Studie abgebrochen oder eine neue Krebstherapie begonnen, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte.	NE

12	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	PD (jegliche Gründe) einschließlich PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient ist auf Grund von PD gestorben bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte (Einschließlich Tod auf Grund von PD nach Beginn einer neuen Krebstherapie)	PD
13	PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	SCR/VGPR/PR/MR/SD ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient starb aus anderen Gründen als PD, bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte. ODER Keine nachfolgende Beurteilung der Krankheit: Der Patient beendete die Studienteilnahme bevor eine weitere adäquate Beurteilung der Krankheit erfolgte	NE
14	SCR/CR/VGPR/PR/MR/PD (aus anderen Gründen als der Bildgebung, z.B. Plasmozytom oder Knochenläsion)	Keine nachfolgende Beurteilung der Erkrankung: der Patient ist nicht gestorben oder brach die Studie ab oder (mit Ausnahme von PD) hat eine neue Krebstherapie begonnen; aber hat noch keine weiteren Beurteilungen der Erkrankung	Unbestätigtes sCR/CR/VGPR/PR/MR /PD Wird als NE gewertet für die finale ORR Analyse Für die Interims ORR Analyse wird unbestätigtes Ansprechen (PR oder besser als Responder gewertet
15	SD	beliebig	SD

sCR=stringentes vollständiges Ansprechen, CR=vollständiges Ansprechen, VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen, PR=partielles Ansprechen, MR=minimales Ansprechen, SD=stabile Erkrankung, PD=Krankheitsprogression, NE=nicht auswertbar, ORR=Gesamtansprechrates

Quelle: (12GSK, 2019, Tabelle 3)

4.3.2.3.4.2.1 Morbidität – Gesamtansprechen - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtansprechrates - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Das Gesamtansprechen war definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit bestätigtem CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR und CR). Das Gesamtansprechen wird durch ein IRC erhoben und als Analysepopulation dient die Full Analysis Population. Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß den IMWG-Kriterien (2016). Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates (Primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder	n (%)	n (%)	n (%)
sCR	2 (2)	3 (3)	0
CR	1 (1)	0	0
VGPR	15 (15)	17 (17)	6 (24)
PR	12 (12)	14 (14)	6 (24)
MR	3 (3)	5 (5)	1 (4)
SD	30 (31)	23 (23)	5 (20)
PD	27 (28)	26 (26)	6 (24)
NE	7 (7)	11 (11)	1 (4)
CR=vollständiges Ansprechen; MR=minimales Ansprechen; NE=nicht auswertbar; PD=Krankheitsprogression; PR=partielleres Ansprechen; sCR=stringentes vollständiges Ansprechen; SD=stabile Erkrankung; VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0010)			

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder	n (%)	n (%)	n (%)
sCR	2 (2)	1 (1)	0
CR	3 (3)	3 (3)	1 (4)
VGPR	13 (13)	19 (19)	5 (20)
PR	12 (12)	12 (12)	7 (28)
MR	5 (5)	5 (5)	1 (4)
SD	27 (28)	22 (22)	4 (16)
PD	29 (30)	29 (29)	6 (24)
NE	6 (6)	8 (8)	1 (4)
CR=vollständiges Ansprechen; MR=minimales Ansprechen; NE=nicht auswertbar; PD=Krankheitsprogression; PR=partielles Ansprechen; sCR=stringentes vollständiges Ansprechen; SD=Stabile Erkrankung; VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 2.0010)			

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder	n (%)	n (%)	n (%)
sCR	2 (2)	2 (2)	0
CR	5 (5)	3 (3)	0
VGPR	11 (11)	18 (18)	6 (24)
PR	13 (13)	12 (12)	7 (28)
MR	4 (4)	5 (5)	1 (4)
SD	27 (28)	22 (22)	4 (16)
PD	29 (30)	29 (29)	6 (24)
NE	6 (6)	8 (8)	1 (4)
CR=vollständiges Ansprechen; MR=minimales Ansprechen; NE=nicht auswertbar; PD=Krankheitsprogression; PR=partielleres Ansprechen; sCR=stringentes vollständiges Ansprechen; SD=Stabile Erkrankung; VGPR=sehr gutes partielleres Ansprechen Quelle: (³⁵ GSK, 2020, Tabelle 2.0010)			

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates (Primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Gesamtansprechrates, n (%)	30 (31)	34 (34)	12 (48)
95% Konfidenzintervall	(21,9; 41,1)	(25,1; 44,6)	(27,8; 68,7)
97,5% Konfidenzintervall	(20,8; 42,6)	(23,9; 46,0)	(25,5; 71,1)
Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0010)			

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Gesamtansprechrates, n (%)	30 (31)	35 (35)	13 (52)
95% Konfidenzintervall	(21,9; 41,1)	(26,0; 45,6)	(31,3; 72,2)
97,5% Konfidenzintervall	(20,8; 42,6)	(24,8; 47,0)	(28,9; 74,5)
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 2.0010)			

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Gesamtansprechrage, n (%)	31 (32)	35 (35)	13 (52)
95% Konfidenzintervall	(22,9; 42,2)	(26,0; 45,6)	(31,3; 72,2)
97,5% Konfidenzintervall	(21,7; 43,6)	(24,8; 47,0)	(28,9; 74,5)
Quelle: (³⁵ GSK, 2020, Tabelle 2.0010)			

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtansprechen sind im Studienbericht dargestellt und konsistent zu den Hauptanalysen (²³GSK, 2019).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4.2 Morbidität – Klinische Verbesserungsrate - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate- weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Die klinische Verbesserungsrate (CBR) ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten minimalen Ansprechen (MR) oder besser - basierend auf den International Myeloma Working Group (IMWG) Response Criteria. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

2056782 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	33 (34)	39 (39)	13 (52)
95% Konfidenzintervall	(24,7; 44,3)	(29,7; 49,7)	(31,3; 72,2)
97,5% Konfidenzintervall	(23,5; 45,8)	(28,5; 51,1)	(28,9; 74,5)
Die Konfidenzintervalle basieren auf der exakten Methode. Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0010)			

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

2056782(DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	35 (36)	40 (40)	14 (56)
95% Konfidenzintervall	(26,6; 46,5)	(30,7; 50,7)	(34,9; 75,6)
97,5% Konfidenzintervall	(25,4; 47,9)	(29,4; 52,2)	(32,4; 77,8)
Die Konfidenzintervalle basieren auf der exakten Methode. Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 2.0010)			

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Klinische Verbesserungsrate (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

2056782(DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	35 (36)	40 (40)	14 (56)
95% Konfidenzintervall	(26,6; 46,5)	(30,7; 50,7)	(34,9; 75,6)
97,5% Konfidenzintervall	(25,4; 47,9)	(29,4; 52,2)	(32,4; 77,8)
Die Konfidenzintervalle basieren auf der exakten Methode. Quelle: (³⁵ GSK, 2020, Tabelle 2.0010)			

4.3.2.3.4.2.3 Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten dokumentierten bestätigten Ansprechens (PR oder besser). Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt. Nach dem Standard für Auswertungen von Onkologiestudien bei GSK ist es nicht empfehlenswert, die Zeit bis zum Ansprechen mittels Ereigniszeitanalyse auszuwerten, da nicht erwartet werden kann, dass alle Patienten auf die Therapie ansprechen (Beim Endpunkt OS liegt eine andere Situation vor, da per Definition alle Patienten das Ereignis von Interesse erreichen). Deshalb werden für diesen Endpunkt keine Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	30 (31)	34 (34)	12 (48)
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten Median (95% KI)	1,4 (1,0; 1,6)	1,4 (0,9; 2,1)	0,9 (0,8; 2,3)
Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0120)			

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (90 Tage update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	30 (31)	35 (35)	13 (52)
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten Median (KI 95%)	1,5 (1,0; 2,1)	1,4 (0,9; 2,1)	0,9 (0,8; 2,3)
Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 2.0120)			

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (13 Monate update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	31 (32)	35 (35)	13 (52)
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten Median (KI 95%)	1,5 (1,0; 2,1)	1,4 (0,9; 2,1)	0,9 (0,8; 2,3)
Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³⁵ GSK, 2020, Tabelle 2.0120)			

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen sind im Studienbericht dargestellt und konsistent zu den Hauptanalysen (²³GSK, 2019).

4.3.2.3.4.2.4 Morbidität – Dauer des Ansprechens - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung für den Endpunkt Dauer des Ansprechens - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Zeitspanne vom Datum des ersten dokumentierten bestätigten Ansprechens (PR oder besser) bis zum Datum des ersten gemäß IMWG-Kriterien dokumentierten Krankheitsprogress oder Tod. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	30 (31)	34 (34)	12 (48)
Progression oder Tod, n (%)	7 (23)	11 (32)	4 (33)
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	3 (10)	4 (12)	0
Follow-up laufend, n (%)	20 (67)	19 (56)	8 (67)
Dauer des Ansprechens in Monaten Median (95% KI)	NBB	NBB (4,9; NBB)	NBB (2,8, NBB)
Das Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0060)			

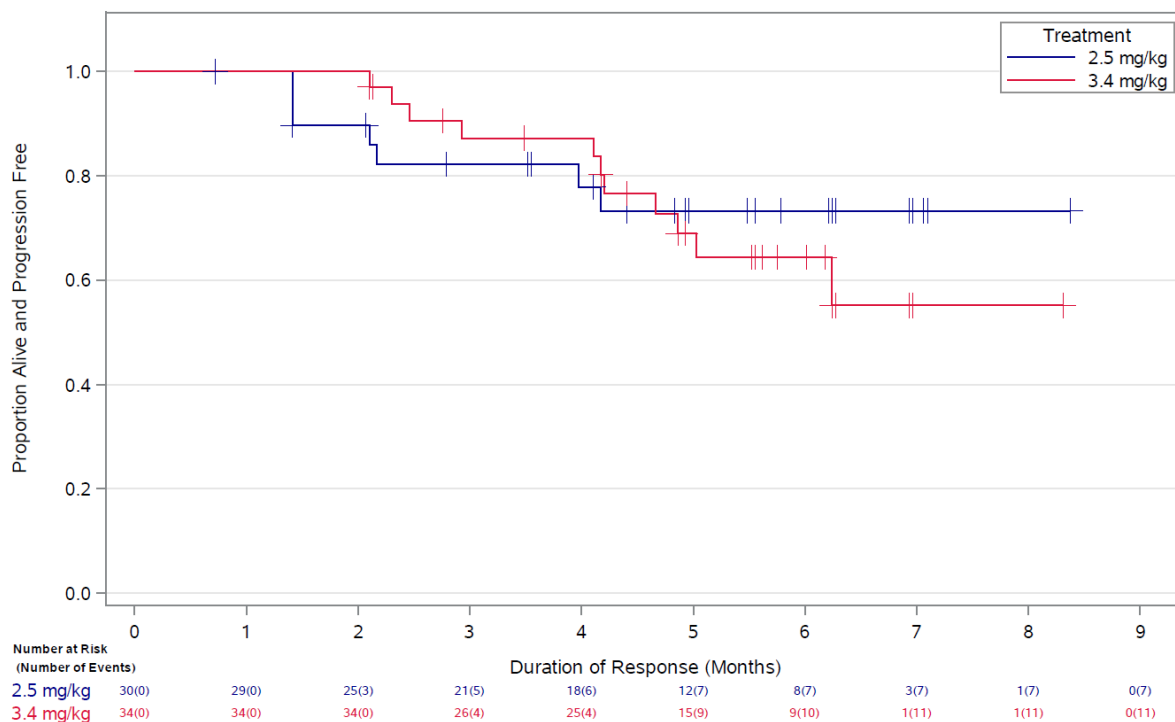
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (primäre Analyse) (³¹GSK, 2019, Figure 2.0040)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (90 Tages Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	30 (31)	35 (35)	13 (52)
Progression oder Tod, n (%)	10 (33)	18 (51)	5 (38)
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	6 (20)	4 (11)	3 (23)
Follow-up laufend, n (%)	14 (47)	13 (37)	5 (38)
Dauer des Ansprechens in Monaten Median (95% KI)	NBB (4,2; NBB)	6,2 (4,8; NBB)	NBB (2,3; NBB)
Das Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 2.0060)			

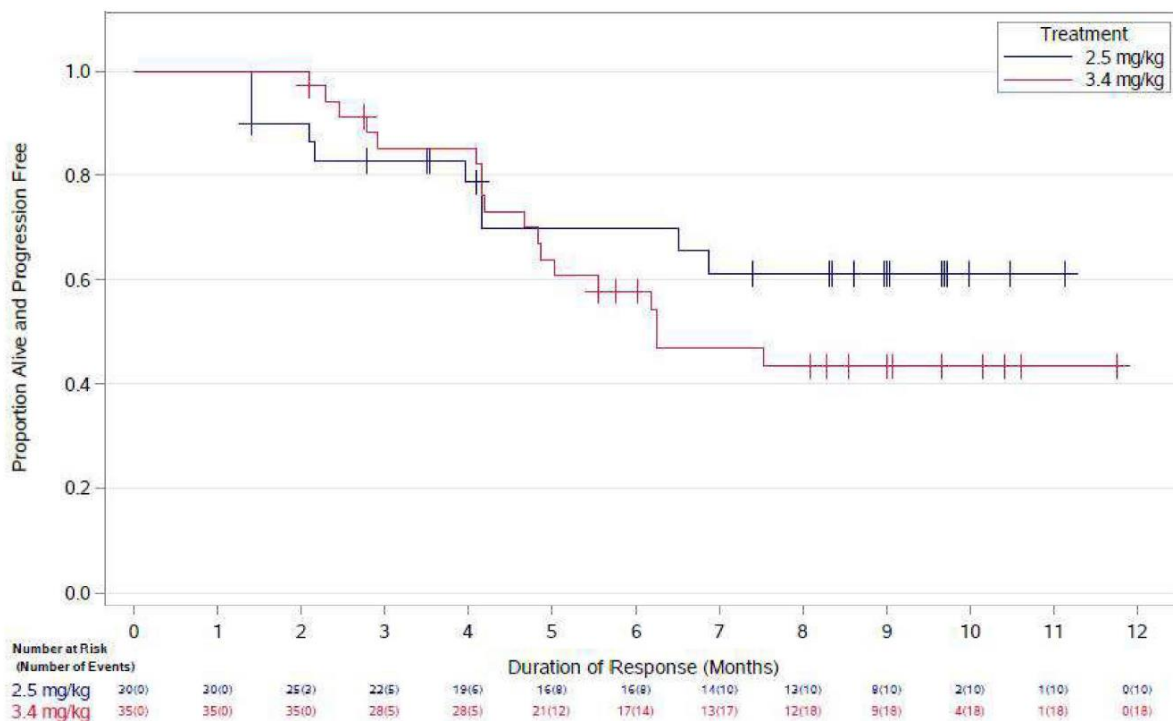


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (90 Tage Update) (²⁶GSK, 2020, Figure 2)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Responder, n (%)	31 (32)	35 (35)	13 (52)
Progression oder Tod, n (%)	15 (48)	19 (54)	7 (54)
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	5 (16)	5 (14)	4 (31)
Follow-up laufend, n (%)	11 (35)	11 (31)	2 (15)
Dauer des Ansprechens in Monaten Median (95% KI)	11,0 (4,2; NBB)	6,2 (4,8; NBB)	9,0 (2,8; NBB)
Das Konfidenzintervall wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³⁵ GSK, 2020, Tabelle 2.0060)			

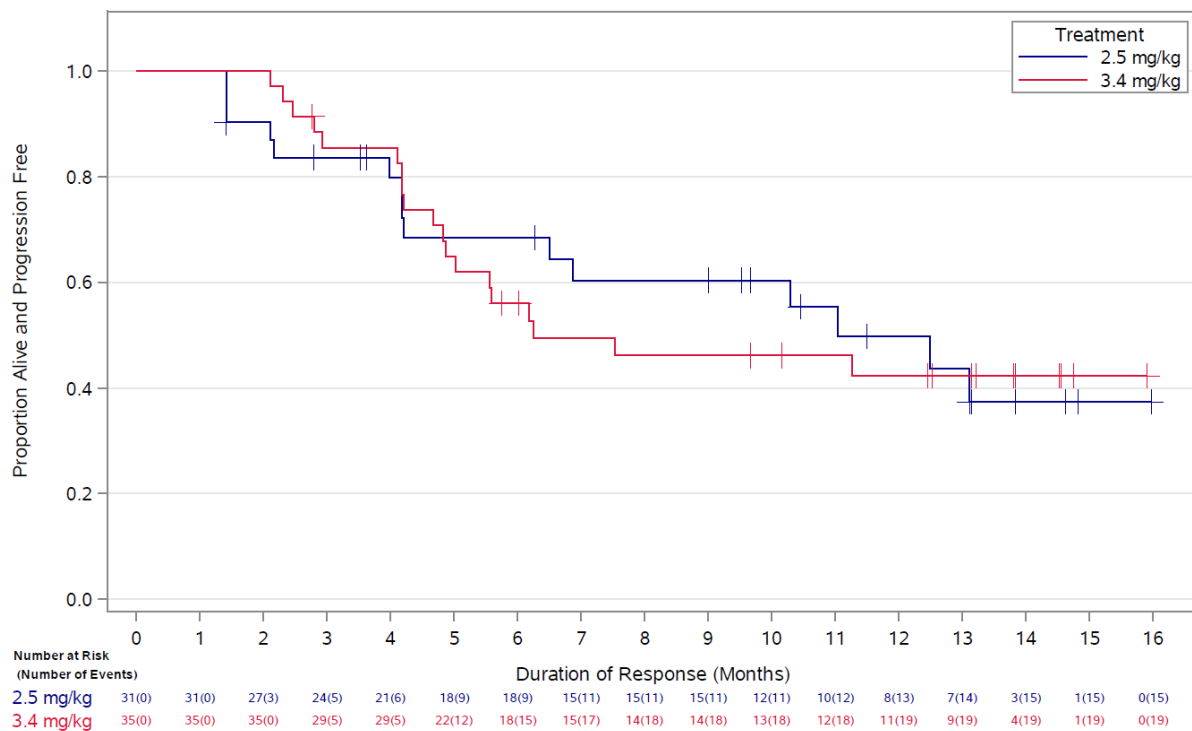


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (13 Monate Update) (³⁴GSK, 2020, Figure 2.0040)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Dauer des Ansprechens sind im Studienbericht dargestellt und konsistent zu den Hauptanalysen (²³GSK, 2019).

4.3.2.3.4.3 Morbidität – Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben- weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Krankheitsprogress oder des Todes, je nachdem was zuerst auftrat. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-72: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Progression oder Tod, n (%)	56 (58)	55 (56)	10 (40)
Progression, n (%)	50 (52)	47 (47)	10 (40)
Tod, n (%)	6 (6)	8 (8)	0
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	15 (15)	15 (15)	4 (16)
Follow-up laufend, n (%)	26 (27)	29 (29)	11 (44)
Median [95%-KI]	2,9 (2,1; 3,7)	4,9 (2,3; 6,2)	NB (2,2; NB)
6-monatige PFS Rate	0,35	0,42	NB
95% Konfidenzintervall	(0,25; 0,46)	(0,31; 0,52)	NB
Die Konfidenzintervalle wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0080)			

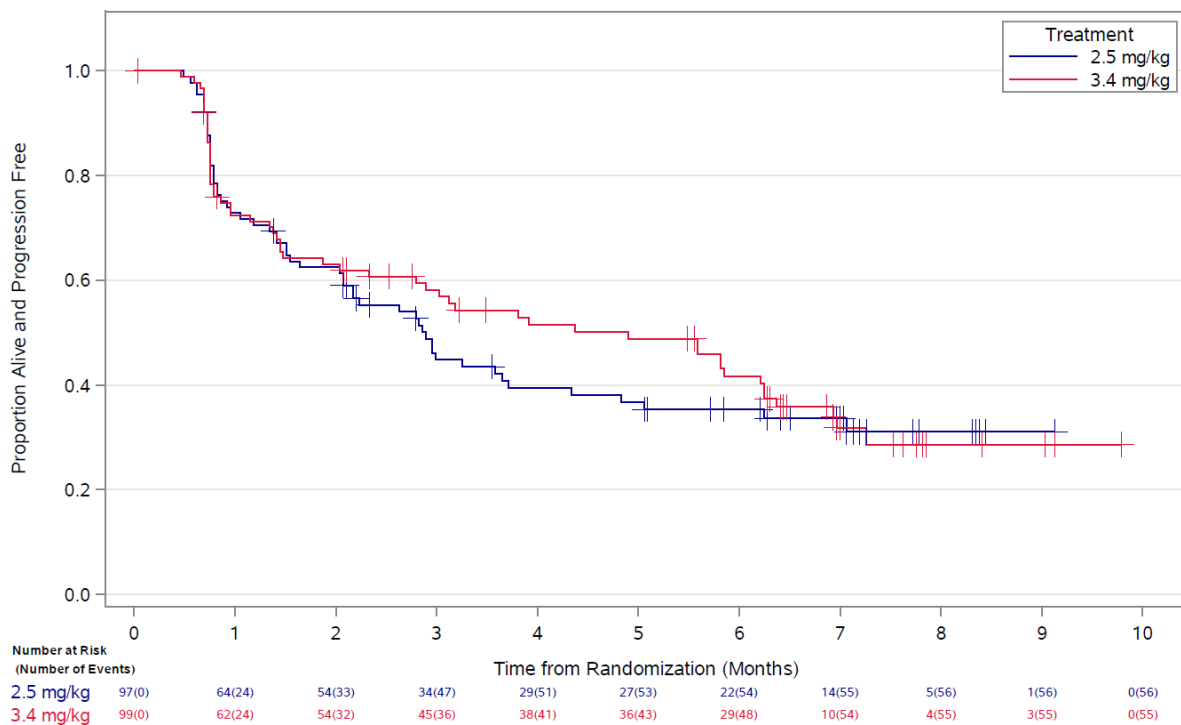


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (primäre Analyse) (³¹GSK, 2019, Figure 2.0060)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Progression oder Tod, n (%)	63 (65)	67 (68)	11 (44)
Progression, n (%)	58 (60)	58 (59)	11 (44)
Tod, n (%)	5 (5)	9 (9)	0
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	18 (19)	16 (16)	8 (32)
Follow-up laufend, n (%)	16 (16)	16 (16)	6 (24)
Median [95%-KI]	2,8 (1,6; 3,6)	3,9 (2,0; 5,8)	5,7 (2,2; NB)
6-monatige PFS Rate	0,34	0,39	0,46
95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,44)	(0,29; 0,49)	(0,23; 0,66)
Die Konfidenzintervalle wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet. Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 2.0080)			

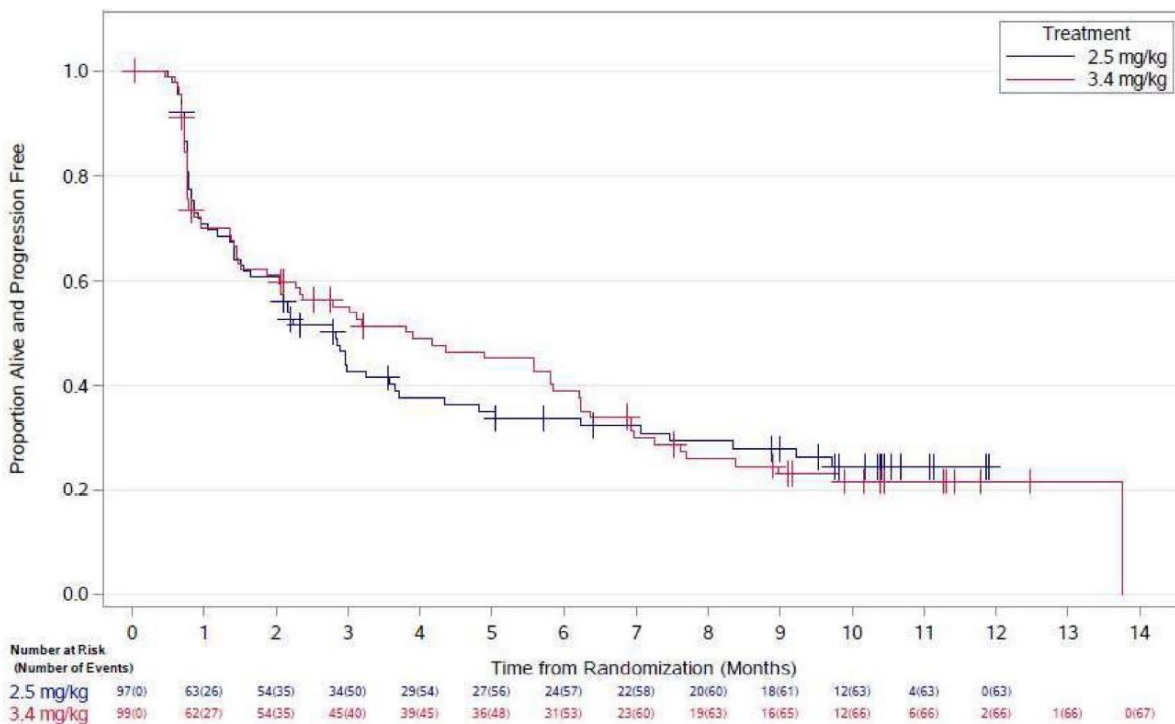


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (90 Tage Update) (²⁶GSK, 2020, Figure 3)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Progression oder Tod, n (%)	69 (71)	69 (70)	14 (56)
Progression, n (%)	64 (66)	60 (61)	13 (52)
Tod, n (%)	5 (5)	9 (9)	1 (4)
Zensiert			
Follow-up beendet, n (%)	16 (16)	17 (17)	9 (36)
Follow-up laufend, n (%)	12 (12)	13 (13)	2 (8)
Median [95%-KI]	2,8 (1,6; 3,6)	3,9 (2,0; 5,8)	5,7 (2,2; 9,7)
6-monatige PFS Rate	0,32	0,39	0,46
95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,42)	(0,29; 0,49)	(0,23; 0,66)

Die Konfidenzintervalle wurde mittels der Brookmeyer Crowley Methode berechnet.
Quelle: (³⁵GSK, 2020, Tabelle 2.0080)

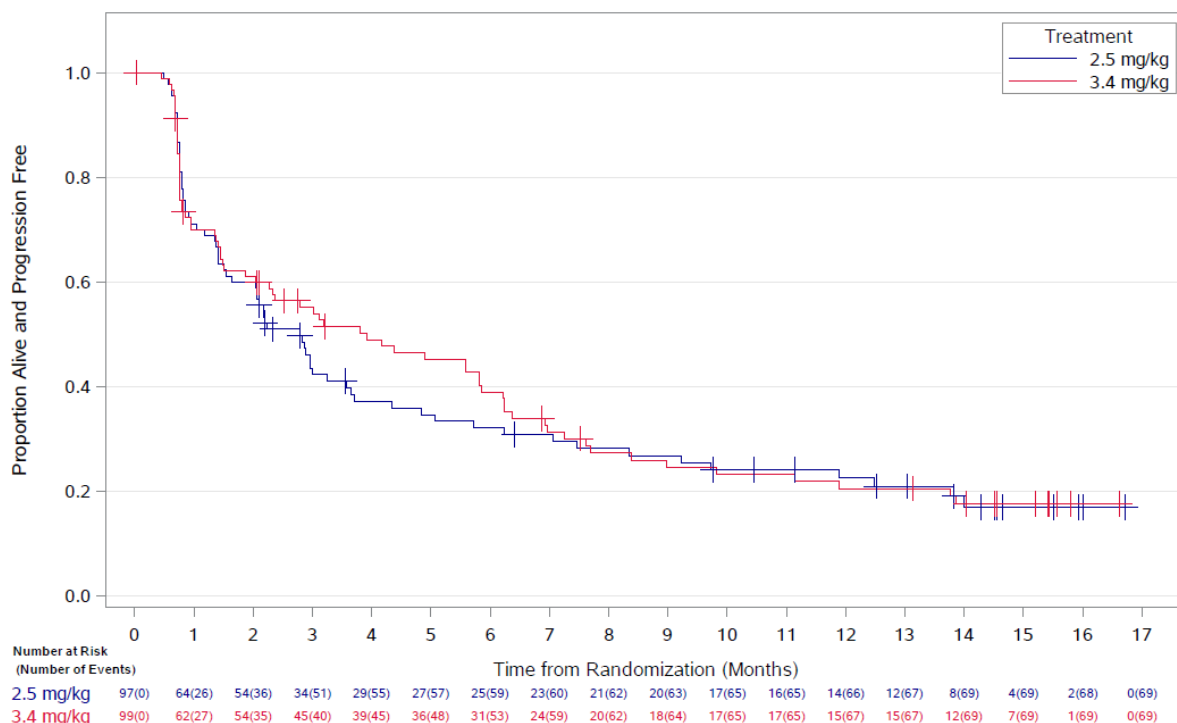


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (13 Monate Update) (³¹GSK, 2019, Figure 2.0060)

4.3.2.3.4.4 Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD)- weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – Minimal Residual Disease (MRD, primäre Analyse) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Minimal Residual Disease (MRD) Negativität ist definiert als der Prozentsatz der Teilnehmer, die durch Next Generation Sequencing (NGS) MRD negativ sind. MRD Negativität wird getestet: bei Screening für alle Teilnehmer; und zum Zeitpunkt des Erreichens von VGPR oder besser. Der Test wird 6 Monate und 12 Monate nach Erreichen von VGPR oder besser wiederholt. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update Analyse dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-77: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität Minimal Residual Disease (MRD) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität Minimal Residual Disease (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
sCR n MRD Negativrate (%) 95% KI	1 1 (100) (2,5; 100)	2 1 (50) (1,3; 98,7)	*
CR n MRD Negativrate (%) 95% KI	0 NB NB	0 NB NB	*
VGPR n MRD Negativrate (%) 95% KI	3 0 (0,0; 70,8)	0 NB NB	*
sCR/CR/VGPR n MRD Negativrate (%) 95% KI	4 1 (25) (0,6; 80,6)	2 1 (50) (1,3; 98,7)	*
CR=vollständiges Ansprechen; sCR=stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen * in der Lyophilisatgruppe fand keine Messung der MRD statt Quelle: (³⁰ GSK, 2019, Tabelle 2.0040)			

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität Minimal Residual Disease (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
sCR n MRD Negativrate (%) 95% KI	2 2 (100) (15,8; 100)	1 1 (100) (2,5; 100)	*
CR n MRD Negativrate (%) 95% KI	2 1 (50) (1,3; 98,7)	2 1 (50) (1,3; 98,7)	*
VGPR n MRD Negativrate (%) 95% KI	7 1 (14) (0,4; 57,9)	6 1 (17) (0,4; 64,1)	*
sCR/CR/VGPR n MRD Negativrate (%) 95% KI	11 4 (36) (10,9; 69,2)	9 3 (33) (7,5; 70,1)	*
CR=vollständiges Ansprechen; sCR=stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR=sehr gutes partielles Ansprechen * in der Lyophilisatgruppe fand keine Messung der MRD statt Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 2.0040)			

Laut Protokoll sollte die MRD-Bewertung durch das Zentrallabor beim Screening, zum Zeitpunkt des erstmaligen Erreichens von VGPR oder CR sowie 6 und 12 Monate nach dem Ansprechen (vorausgesetzt, dass VGPR/CR beibehalten wurde) durchgeführt werden. Die klinische Praxis war jedoch, eine Knochenmarkentnahme erst nach Erreichen von mindestens einem CR und nach Bestätigung des Ansprechens durch Blut- oder Urintests durchzuführen.

Beim Daten-Cut-off der Primäranalyse für DREAMM-2 (21. Juni 2019) gab es 6 Teilnehmer, für die gepaarte Screening-/ Ansprechproben für die MRD-Analyse zur Verfügung standen, von denen 1 Teilnehmer in der 2,5 mg/kg-Kohorte und 1 Teilnehmer in der 3,4 mg/kg-Kohorte jeweils eine MRD-Negativität erreicht hatte.

Zum Stichtag 20. September 2019 lagen MRD-Daten für insgesamt 20 Teilnehmer vor (90 Tage Update). Zu diesem aktualisierten Daten-Cut-off hatten insgesamt 4 Teilnehmer in der 2,5 mg/kg-Kohorte und 3 Teilnehmer in der 3,4 mg/kg-Kohorte eine MRD-Negativität erreicht.

Es gab 14 Teilnehmer, bei denen die MRD-Analyse aus den folgenden Gründen nicht durchgeführt werden konnte:

- Eine Screening-Probe wurde nicht entnommen (n=2);
- Verweigerung der Probenentnahme bei Ansprechen (n=3)
- keine Probenentnahme bei Ansprechen vor dem Fortschreiten der Erkrankung (PD, n=8)
- keine Probenentnahme bei Ansprechen vor dem Tod (n=1)

4.3.2.3.4.5 Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Fragebogen - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen. Dazu gehören fünf funktionale Skalen (körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktionen), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), eine globale Gesundheitszustands/Lebensqualitäts-Skala und sechs einzelne Items (Obstipation, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten).</p> <p>Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für funktionale Skalen und für den globalen Gesundheitszustand/QoL repräsentiert eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, während ein hoher Score für Symptomskalen und Einzelitems eine erhöhte Symptomatik darstellt. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt (soweit durchgeführt)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Veränderung von Baseline (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Summary score			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	74,5 (16,26)	76,4 (14,78)	77,3 (11,53)
Median	79,4	79,0	80,6
(Min, Max)	(29; 100)	(38; 99)	(56; 96)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-5,0 (10,76)	-5,8 (13,16)	-9,6 (8,17)
Median	-2,9	-7,7	-7,7
(Min, Max)	(-25; 16)	(-36; 29)	(-28; 0)
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	54,2 (23,55)	57,0 (22,89)	59,8 (18,83)
Median	58,3	58,3	66,7
(Min, Max)	(0; 92)	(0; 100)	(17; 92)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-6,7 (18,32)	-14,8 (20,49)	-2,5 (13,64)
Median	0,0	-16,7	0,0
(Min, Max)	(-42; 33)	(-67; 17)	(-25; 17)
Körperliche Funktion			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	67,4 (25,01)	70,2 (22,67)	80,0 (13,80)

Median	66,7	76,7	80,0
(Min, Max)	(0; 100)	(7; 100)	(47; 100)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	0,5 (23,88)	-9,0 (21,12)	-12,0 (15,65)
Median	0,0	-6,7	-16,7
(Min, Max)	(-40; 67)	(-67; 73)	(-27; 20)
Rollenfunktion			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	62,0 (34,39)	66,1 (31,15)	72,0 (22,65)
Median	66,7	66,7	66,7
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(33; 100)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-2,0 (29,78)	-13,5 (29,46)	-18,3 (31,87)
Median	0,0	-16,7	-16,7
(Min, Max)	(-67; 50)	(-67; 67)	(-100; 17)
Emotionale Funktion			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	78,1 (21,74)	77,4 (21,42)	76,9 (17,24)
Median	83,3	83,3	75,0
(Min, Max)	(8; 100)	(0; 100)	(33; 100)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-11,0 (24,14)	-6,3 (23,28)	-15,0 (13,49)
Median	-8,3	-8,3	-16,7
(Min, Max)	(-67; 33)	(-50; 67)	(-33; 8)
Kognitive Funktion			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	76,4 (23,74)	81,9 (19,10)	83,3 (13,61)
Median	83,3	83,3	83,3
(Min, Max)	(0; 100)	(17; 100)	(67; 100)

Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-8,7 (22,63)	-11,5 (26,25)	-11,7 (13,72)
Median	0,0	-8,3	-8,3
(Min, Max)	(-67; 33)	(-83; 67)	(-33; 0)
Soziale Funktion			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	69,8 (29,09)	70,1 (27,43)	72,7 (22,74)
Median	66,7	66,7	66,7
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(17; 100)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-8,0 (27,27)	-12,5 (26,44)	-10,0 (31,62)
Median	0,0	-16,7	-8,3
(Min, Max)	(-100; 33)	(-83; 33)	(-67; 50)
Fatigue			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	43,4 (26,36)	43,0 (24,05)	37,9 (15,20)
Median	44,4	33,3	33,3
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 67)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-0,0 (21,75)	7,3 (20,86)	16,7 (15,93)
Median	0,0	5,6	16,7
(Min, Max)	(-44; 44)	(-33; 56)	(-11; 44)
Übelkeit/Erbrechen			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	7,6 (15,33)	4,9 (11,56)	6,1 (10,97)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(0, 67)	(0, 50)	(0, 33)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10

Mittelwert (StD)	7,3 (25,50)	1,0 (14,63)	3,3 (23,31)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 100)	(-50; 33)	(-17; 67)
Schmerz			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	35,8 (32,84)	37,2 (31,68)	33,3 (25,72)
Median	33,3	33,3	33,3
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 100)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	1,3 (30,02)	4,2 (23,19)	15,0 (27,72)
Median	0,0	0,0	16,7
(Min, Max)	(-67; 50)	(-67; 50)	(-33; 67)
Atemnot			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	25,3 (30,43)	15,4 (24,11)	28,8 (21,32)
Median	33,3	0,0	33,3
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 67)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	1,3 (15,15)	12,5 (25,04)	-3,3 (24,60)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 33)	(-33; 67)	(-33; 33)
Schlaflosigkeit			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	28,4 (30,36)	29,3 (32,87)	27,3 (26,50)
Median	33,3	33,3	33,3
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 67)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	6,7 (33,33)	-3,1 (36,28)	6,7 (21,08)
Median	0,0	0,0	0,0

(Min, Max)	(-33; 100)	(-100; 67)	(-33; 33)
Appetitlosigkeit			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	19,6 (24,56)	17,5 (24,69)	18,2 (19,86)
Median	0,0	0,0	16,7
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 67)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	9,3 (24,57)	2,1 (26,69)	6,7 (21,08)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 67)	(-67; 67)	(-33; 33)
Obstipation			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	10,7 (22,03)	10,2 (22,64)	18,2 (22,37)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 67)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	8,0 (19,91)	5,2 (17,16)	6,7 (21,08)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 67)	(-33; 33)	(-33; 33)
Diarrhö			
Baseline			
n	75	82	22
Mittelwert (StD)	14,7 (24,65)	15,0 (26,27)	10,6 (15,89)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 33)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	1,3 (20,37)	-6,3 (29,86)	6,7 (37,84)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 33)	(-67; 67)	(-33; 100)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Baseline			

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

n	75	82	22
Mittelwert (StD)	19,1 (30,10)	15,4 (27,31)	18,2 (24,62)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 67)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	25	32	10
Mittelwert (StD)	-1,3 (20,37)	15,6 (28,06)	6,7 (21,08)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-33; 33)	(-33; 100)	(-33; 33)
Quelle: (³⁶ GSK, 2019, Tabelle 8.0010, 8.0020)			

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Veränderung von Baseline (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Summary score			
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	27	35	12
Mittelwert (StD)	-5,5 (11,25)	-5,5 (13,19)	-10,4 (7,85)
Median	-2,9	-7,1	-8,1
(Min, Max)	(-27; 16)	(-36; 29)	(-28; 0)
Quelle: (³⁷ GSK, 2019, Tabelle 8.0010)			

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Summary Score			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	12 (26)	6 (13)	4 (24)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	5 (17)	6 (21)	2 (13)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	4 (21)	5 (19)	2 (20)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	4 (21)	5 (22)	1 (25)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	3 (25)	3 (21)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	2 (8)	2 (6)	0
Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	13 (28)	7 (15)	5 (29)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	6 (21)	7 (25)	3 (19)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	2 (11)	6 (23)	1 (10)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	1 (5)	7 (30)	1 (25)

Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	2 (17)	8 (57)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	4 (16)	2 (6)	1 (10)
Körperliche Funktion			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	13 (28)	6 (13)	5 (29)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	8 (28)	6 (21)	1 (6)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	3 (16)	6 (23)	2 (20)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	4 (21)	8 (35)	2 (50)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	1 (8)	5 (36)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	7 (28)	1 (3)	1 (10)
Rollenfunktion			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	18 (39)	10 (22)	4 (24)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	10 (34)	7 (25)	4 (25)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	5 (26)	7 (27)	3 (30)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	8 (42)	9 (39)	2 (50)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	6 (50)	5 (36)	0

Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	25 7 (28)	32 7 (22)	10 1 (10)
Emotionale Funktion			
Woche 7 Summary score, n ¹ Responder (%)	46 8 (17)	46 11 (24)	17 3 (18)
Woche 13 Summary score, n ¹ Responder (%)	29 7 (24)	28 7 (25)	16 2 (13)
Woche 19 Summary score, n ¹ Responder (%)	19 6 (32)	26 6 (23)	10 2 (20)
Woche 25 Summary score, n ¹ Responder (%)	19 4 (21)	23 6 (26)	4 1 (25)
Woche 31 Summary score, n ¹ Responder (%)	12 4 (33)	14 4 (29)	0 0
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	25 2 (8)	32 4 (13)	10 0
Kognitive Funktion			
Woche 7 Summary score, n ¹ Responder (%)	46 19 (41)	46 10 (22)	17 6 (35)
Woche 13 Summary score, n ¹ Responder (%)	29 8 (28)	28 8 (29)	16 3 (19)
Woche 19 Summary score, n ¹ Responder (%)	19 5 (26)	26 8 (31)	10 1 (10)
Woche 25 Summary score, n ¹ Responder (%)	19 5 (26)	23 7 (30)	4 1 (25)
Woche 31 Summary score, n ¹ Responder (%)	12 5 (42)	14 3 (21)	0 0
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	25 3 (12)	32 4 (13)	10 0
Soziale Funktion			

Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	21 (46)	17 (37)	7 (41)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	9 (31)	12 (43)	4 (25)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	5 (26)	12 (46)	2 (20)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	3 (16)	14 (61)	1 (25)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	3 (25)	10 (71)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	5 (20)	5 (16)	2 (20)
Fatigue			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	21 (46)	13 (28)	8 (47)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	12 (41)	15 (54)	7 (44)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	6 (32)	9 (35)	6 (60)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	6 (32)	9 (39)	2 (50)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	4 (33)	7 (50)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	10 (40)	8 (25)	1 (10)
Übelkeit/Erbrechen			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	5 (11)	4 (9)	2 (12)

Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	3 (10)	1 (4)	1 (6)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	3 (16)	3 (12)	0
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	1 (5)	2 (9)	0
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	3 (25)	0	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	2 (8)	3 (9)	2 (20)
Schmerz			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	14 (30)	16 (35)	4 (24)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	9 (31)	13 (46)	5 (31)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	4 (21)	11 (42)	4 (40)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	3 (16)	8 (35)	3 (75)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	2 (17)	5 (36)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	9 (36)	6 (19)	1 (10)
Atemnot			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	11 (24)	3 (7)	5 (29)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	5 (17)	2 (7)	3 (19)

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

Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	5 (26)	1 (4)	5 (50)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	4 (21)	1 (4)	1 (25)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	4 (33)	2 (14)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	2 (8)	3 (9)	3 (30)
Schlaflosigkeit			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	18 (39)	9 (20)	2 (12)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	6 (21)	8 (29)	3 (19)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	6 (32)	6 (23)	4 (40)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	7 (37)	8 (35)	2 (50)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	7 (58)	5 (36)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	6 (24)	9 (28)	1 (10)
Appetitlosigkeit			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	7 (15)	7 (15)	3 (18)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	5 (17)	5 (18)	0
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	4 (21)	5 (19)	1 (10)

Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	3 (16)	5 (22)	1 (25)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	2 (17)	2 (14)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	2 (8)	5 (16)	1 (10)
Obstipation			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	6 (13)	6 (13)	5 (29)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	4 (14)	5 (18)	2 (13)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	4 (21)	4 (15)	2 (20)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	3 (16)	2 (9)	1 (25)
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	2 (17)	1 (7)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	1 (4)	2 (6)	1 (10)
Diarrhö			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	46
Responder (%)	9 (20)	9 (20)	4 (24)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	6 (21)	6 (21)	3 (19)
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	4 (21)	4 (15)	2 (20)
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	5 (26)	5 (22)	1 (25)

Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	4 (33)	2 (14)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	4 (16)	9 (28)	2 (20)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Woche 7			
Summary score, n ¹	46	46	17
Responder (%)	11 (24)	5 (11)	2 (12)
Woche 13			
Summary score, n ¹	29	28	16
Responder (%)	5 (17)	2 (7)	0
Woche 19			
Summary score, n ¹	19	26	10
Responder (%)	4 (21)	4 (15)	0
Woche 25			
Summary score, n ¹	19	23	4
Responder (%)	4 (21)	3 (13)	0
Woche 31			
Summary score, n ¹	12	14	0
Responder (%)	3 (25)	3 (21)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	25	32	10
Responder (%)	5 (20)	1 (3)	1 (10)
¹ n=Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt Quelle: (³⁶ GSK, 2019, Tabelle 8.0030, 8.0040)			

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 4 (15)	35 2 (6)	12 1 (8)
Körperliche Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 8 (30)	35 1 (3)	12 1 (8)
Rollenfunktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 8 (30)	35 9 (26)	12 1 (8)
Emotionale Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 2 (7)	35 4 (11)	12 0
Kognitive Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 3 (11)	35 4 (11)	12 0
Soziale Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 5 (19)	35 7 (20)	12 2 (17)
Fatigue			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 10 (37)	35 9 (26)	12 1 (8)
Übelkeit/Erbrechen			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 2 (7)	35 3 (9)	12 2 (17)

Schmerz			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 9 (33)	35 7 (20)	12 1 (8)
Atemnot			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 2 (7)	35 3 (9)	12 3 (25)
Schlaflosigkeit			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 7 (26)	35 10 (29)	12 1 (10)
Appetitlosigkeit			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 2 (7)	35 5 (14)	12 1 (8)
Obstipation			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 1 (4)	35 4 (11)	12 1 (8)
Diarrhö			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 4 (15)	35 10 (29)	12 2 (17)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	27 5 (19)	35 1 (3)	12 1 (8)
¹ n=Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt Quelle: (³⁷ GSK, 2019, Tabelle 8.0040)			

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 4 (13)	36 2 (6)	13 1 (8)
Körperliche Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 8 (26)	36 1 (3)	13 1 (8)
Rollenfunktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 9 (29)	36 9 (25)	13 1 (8)
Emotionale Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 3 (10)	36 4 (11)	13 0
Kognitive Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 4 (13)	36 4 (11)	13 0
Soziale Funktion			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 5 (16)	36 7 (19)	13 2 (15)
Fatigue			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 13 (42)	36 10 (28)	13 1 (8)
Übelkeit/Erbrechen			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	31 3 (10)	36 3 (8)	13 2 (15)

Schmerz			
Behandlungsende Summary score, n ¹	31	36	13
Responder (%)	10 (32)	8 (22)	1 (8)
Atemnot			
Behandlungsende Summary score, n ¹	31	36	13
Responder (%)	3 (10)	3 (8)	4 (31)
Schlaflosigkeit			
Behandlungsende Summary score, n ¹	31	36	13
Responder (%)	9 (29)	10 (28)	1 (8)
Appetitlosigkeit			
Behandlungsende Summary score, n ¹	31	36	13
Responder (%)	2 (6)	5 (14)	1 (8)
Obstipation			
Behandlungsende Summary score, n ¹	31	36	13
Responder (%)	2 (6)	4 (11)	1 (8)
Diarrhö			
Behandlungsende Summary score, n ¹	31	36	13
Responder (%)	6 (19)	10 (28)	3 (23)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Behandlungsende Summary score, n ¹	31	36	13
Responder (%)	5 (16)	1 (3)	1 (8)
¹ n=Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt Quelle: (³⁸ GSK, 2020, Tabelle 8.0040)			

Zum 90 Tage und 13 Monate Update wurden keine Veränderung von Baseline Analysen für die einzelnen Dimensionen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Für das 90 Tage Update wurde eine Veränderung von Baseline Analyse für den summary score durchgeführt. Für die Datenschnitte 90 Tage und 13 Monate sind die Anteile an Patienten mit Verbesserung ≥ 10 Punkte für Woche 7-31 im Anhang zu finden (³⁷GSK, 2019, Tabelle 8.0040; ³⁸GSK, 2020, Tabelle 8.0040).

Im Folgenden sind die Verläufe der Skalen Schmerz, Fatigue und Globaler Gesundheitsstatus für das 13 Monate Update dargestellt.

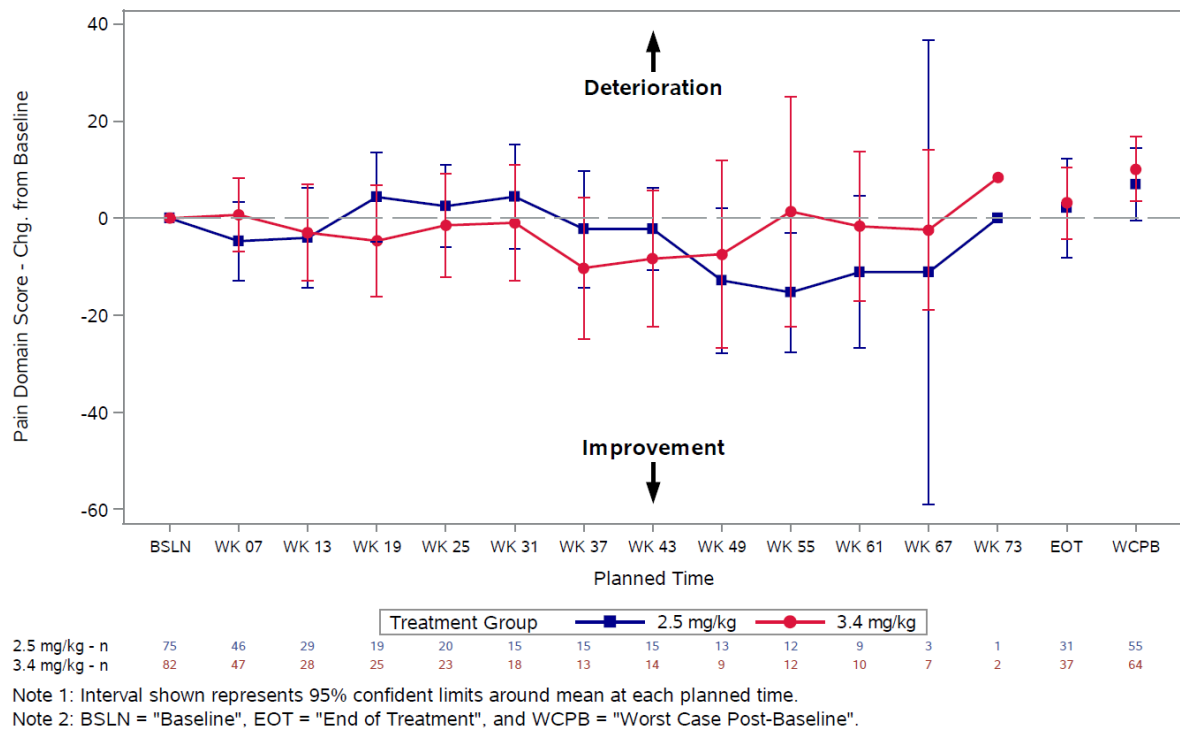


Abbildung 4-17: EORTC QLQ-C30 Schmerz: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (GSK, 2020, Figure 8.10037)

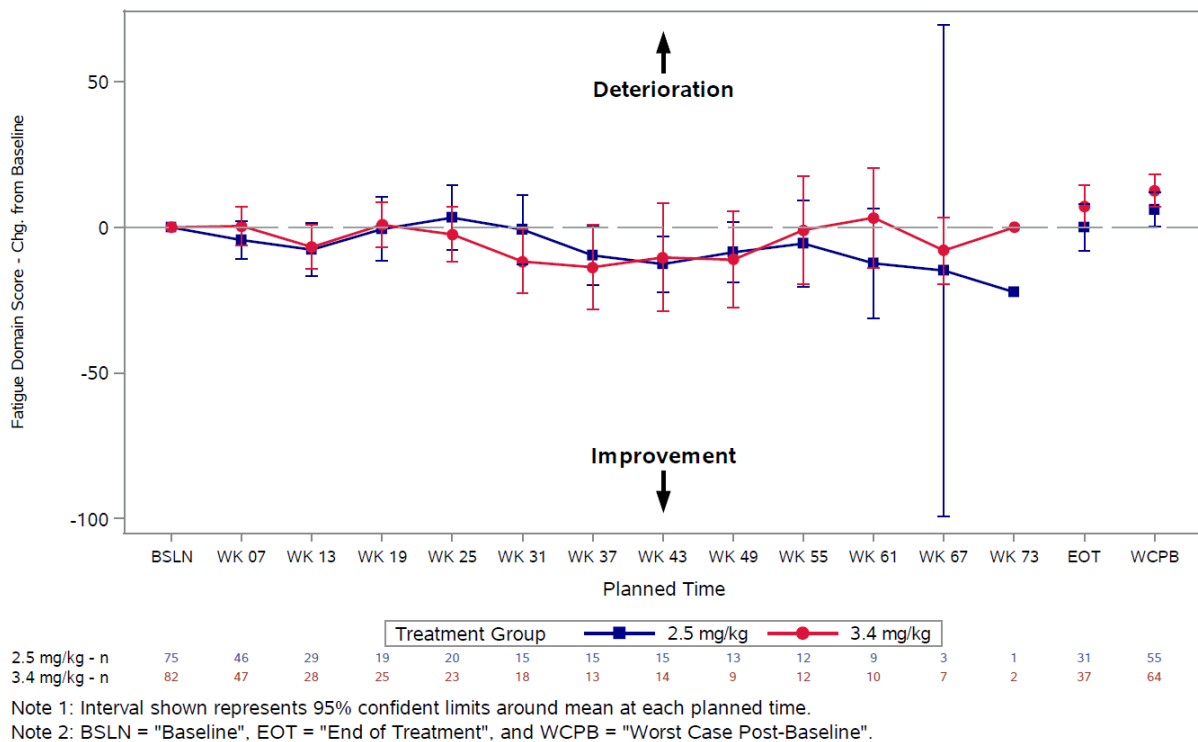


Abbildung 4-18: EORTC QLQ-C30 Fatigue: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (⁷GSK, 2020, Figure 8.10038)

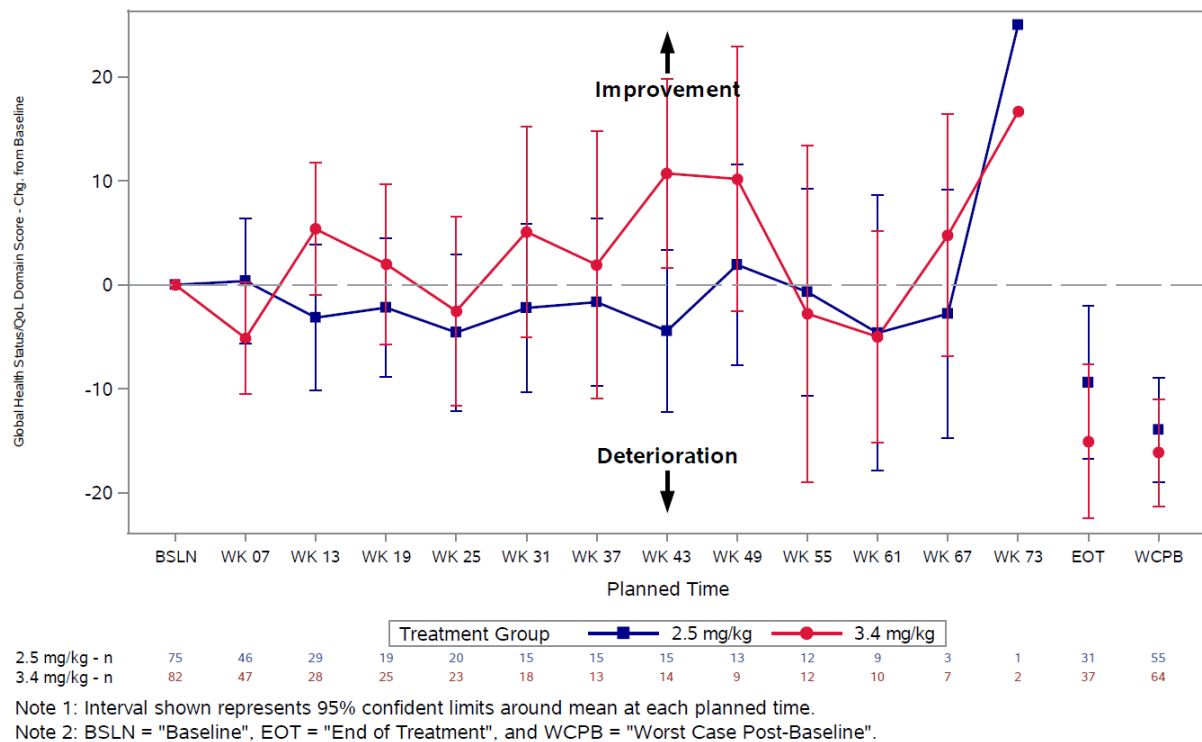


Abbildung 4-19: EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (⁷GSK, 2020, Figure 8.10039)

4.3.2.3.4.6 Lebensqualität - EORTC QLQ-MY20 Fragebogen - weitere Untersuchungen
 Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung für den Endpunkt Morbidität –EORTC QLQ-MY20 - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist eine Ergänzung zu dem mehrdimensionalen EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Er umfasst 20 Fragen, die sich auf vier myelomspezifische Lebensqualitätsdomänen beziehen: krankheitsbedingte Symptome, Zukunftsperspektive, Körperwahrnehmung und Nebenwirkungen. Drei der vier Domänen sind mehrdimensionale Skalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Zukunftsperspektive). Die Körperwahrnehmung ist eine eindimensionale Skala, die sich mit körperlicher Attraktivität befasst.</p> <p>Die Werte für jede Skala und Einzelfrage werden anhand des Scoring Manuals in einen Wert von 0-100 transformiert. Ein hoher Score für krankheitsbedingte Symptome und Nebenwirkungen repräsentiert ein hohes Level an Symptomatik oder Problemen, während ein hoher Score für Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung ein positives Ergebnis darstellt. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt (soweit durchgeführt)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-88: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-MY20 – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 Veränderung von Baseline (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Zukunftsperspektive Baseline			
n	72	82	20
Mittelwert (StD)	60,6 (24,52)	60,7 (25,91)	53,3 (28,29)
Median	66,7	66,7	55,6
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 100)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	24	32	9
Mittelwert (StD)	-10,2 (21,71)	-12,8 (24,62)	-3,7 (17,57)
Median	-11,1	-11,1	0,0
(Min, Max)	(-67; 33)	(-56; 67)	(-33; 22)
Körperwahrnehmung Baseline			
n	72	82	20
Mittelwert (StD)	76,9 (30,46)	72,8 (31,92)	70,0 (37,31)
Median	100,0	66,7	83,3
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 100)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	24	32	9
Mittelwert (StD)	-5,6 (30,56)	-6,2 (34,33)	11,1 (33,33)
Median	0,0	0,0	0,0
(Min, Max)	(-100; 33)	(-100; 67)	(0; 100)
Krankheitssymptome Baseline			
n	72	82	20
Mittelwert (StD)	29,3 (24,41)	30,1 (24,55)	27,5 (17,43)
Median	25,0	25,0	27,8
(Min, Max)	(0; 100)	(0; 100)	(0; 56)

Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	24	32	9
Mittelwert (StD)	0,2 (18,78)	2,4 (17,79)	4,9 (18,31)
Median	-2,8	0,0	5,6
(Min, Max)	(-28; 44)	(-33; 39)	(-28; 33)
Nebenwirkungen der Behandlung			
Baseline			
n	72	82	20
Mittelwert (StD)	19,9 (14,89)	18,1 (14,93)	17,3 (10,32)
Median	14,8	14,8	14,8
(Min, Max)	(0; 59)	(0; 63)	(0; 44)
Veränderung zu Baseline (Behandlungsende)			
n	24	32	9
Mittelwert (StD)	5,1 (12,35)	3,4 (13,24)	4,4 (10,21)
Median	3,7	3,7	11,1
(Min, Max)	(-26; 37)	(-30; 41)	(-15; 15)
Quelle: (³⁶ GSK, 2019, Tabelle 8.0070)			

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Zukunftsperspektive			
Woche 7			
Summary score, n ¹	45	44	16
Responder (%)	21 (47)	18 (41)	7 (44)
Woche 13			
Summary score, n ¹	28	27	15
Responder (%)	10 (36)	12 (44)	4 (27)
Woche 19			
Summary score, n ¹	18	23	10
Responder (%)	10 (56)	12 (52)	4 (40)
Woche 25			
Summary score, n ¹	18	23	4
Responder (%)	8 (44)	12 (52)	3 (75)
Woche 31			
Summary score, n ¹	11	14	0
Responder (%)	6 (55)	9 (64)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	24	32	9
Responder (%)	5 (21)	4 (13)	3 (33)
Körperwahrnehmung			
Woche 7			
Summary score, n ¹	45	44	16
Responder (%)	9 (20)	13 (30)	3 (19)
Woche 13			
Summary score, n ¹	28	27	15
Responder (%)	7 (25)	8 (30)	3 (20)
Woche 19			
Summary score, n ¹	18	23	10
Responder (%)	4 (22)	6 (26)	2 (20)
Woche 25			
Summary score, n ¹	18	23	4
Responder (%)	5 (28)	9 (39)	1 (25)

Woche 31			
Summary score, n ¹	11	14	0
Responder (%)	3 (27)	7 (50)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	24	32	9
Responder (%)	5 (21)	5 (16)	1 (11)
Krankheitssymptome			
Woche 7			
Summary score, n ¹	45	44	16
Responder (%)	17 (38)	10 (23)	6 (38)
Woche 13			
Summary score, n ¹	28	27	15
Responder (%)	8 (29)	8 (30)	4 (27)
Woche 19			
Summary score, n ¹	18	23	10
Responder (%)	5 (28)	8 (35)	4 (40)
Woche 25			
Summary score, n ¹	18	23	4
Responder (%)	6 (33)	9 (39)	2 (50)
Woche 31			
Summary score, n ¹	11	14	0
Responder (%)	2 (18)	7 (50)	0
Behandlungsende			
Summary score, n ¹	24	32	9
Responder (%)	9 (38)	7 (22)	1 (11)
Nebenwirkung der Behandlung			
Woche 7			
Summary score, n ¹	45	44	16
Responder (%)	5 (11)	6 (14)	4 (25)
Woche 13			
Summary score, n ¹	28	27	15
Responder (%)	4 (14)	7 (26)	3 (20)
Woche 19			
Summary score, n ¹	18	23	10
Responder (%)	3 (17)	4 (17)	1 (10)
Woche 25			
Summary score, n ¹	18	23	4
Responder (%)	1 (6)	4 (17)	0
Woche 31			
Summary score, n ¹	11	14	0
Responder (%)	0	3 (21)	0

Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	24 2 (8)	32 4 (13)	9 1 (11)
¹ n=Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline, als auch Wert zum Erhebungszeitpunkt Quelle: (³⁶ GSK, 2019, Tabelle 8.0080)			

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Zukunftsperspektive			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	25 5 (20)	35 5 (14)	11 3 (27)
Körperwahrnehmung			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	25 5 (20)	35 6 (17)	11 1 (9)
Krankheitssymptome			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	25 9 (36)	35 8 (23)	11 1 (9)
Nebenwirkung der Behandlung			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	25 2 (8)	35 5 (14)	11 1 (9)
¹ n=Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline, als auch Wert zum Erhebungszeitpunkt Quelle: (³⁷ GSK, 2019, Tabelle 8.0080)			

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 – Verbesserung ≥ 10 Punkte (Behandlungsende, 13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	97	99	25
Zukunftsperspektive			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	29 6 (21)	36 5 (14)	12 3 (25)
Körperwahrnehmung			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	29 6 (21)	36 7 (19)	12 1 (8)
Krankheitssymptome			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	29 10 (34)	36 8 (22)	12 1 (8)
Nebenwirkung der Behandlung			
Behandlungsende Summary score, n ¹ Responder (%)	29 2 (7)	36 5 (14)	12 1 (8)
¹ n=Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline, als auch Wert zum Erhebungszeitpunkt Quelle: (³⁷ GSK, 2019, Tabelle 8.0080; ³⁸ GSK, 2020, Tabelle 8.0080)			

Zum 90 Tage und 13 Monate Update wurden keine Veränderung von Baseline Analysen für die einzelnen Dimensionen des EORTC QLQ-MY20 durchgeführt. Für die Datenschnitte 90 Tage und 13 Monate sind die Anteile an Patienten mit Verbesserung ≥ 10 Punkte für Woche 7-31 im Anhang zu finden (³⁷GSK, 2019, Tabelle 8.0080; ³⁸GSK, 2020, Tabelle 8.0080).

Im Folgenden ist der Verlauf der Skala Krankheitssymptome für das 13 Monate Update dargestellt.

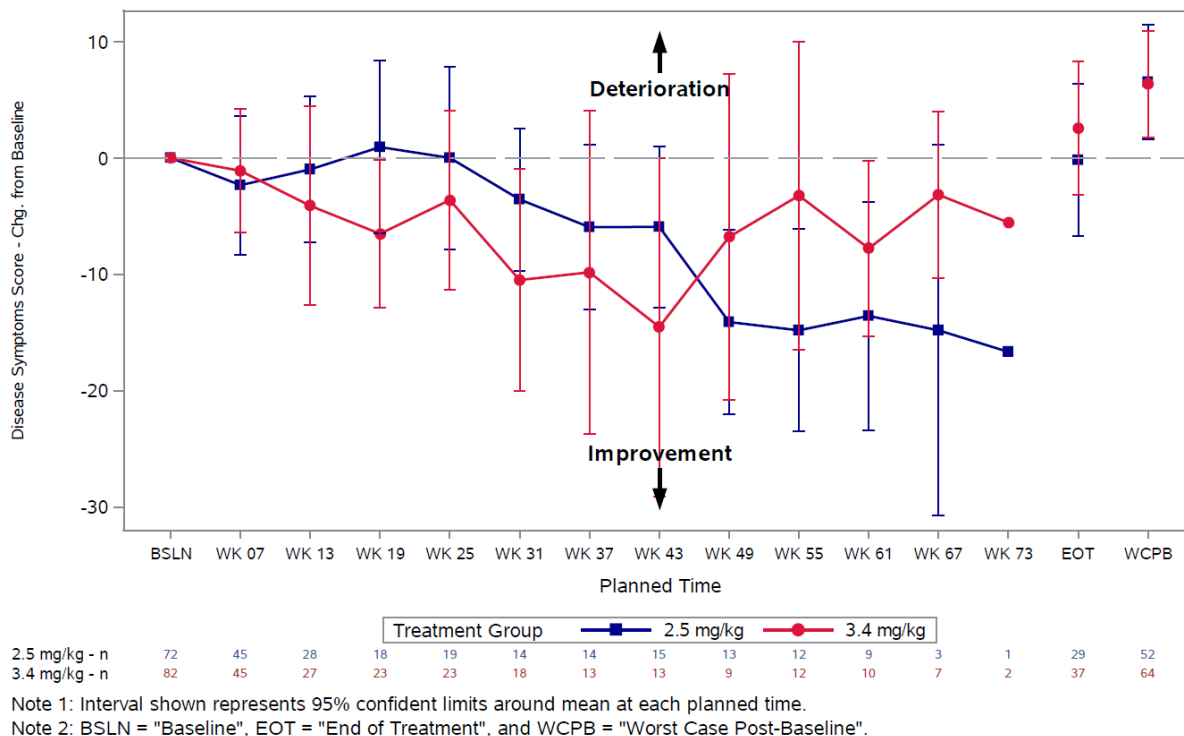


Abbildung 4-20: EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome: Veränderung von Baseline und 95% KI (13 Monate Update) (GSK, 2020, Figure 8.10043)

4.3.2.3.4.7 Lebensqualität – OSDI - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – OSDI - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) Fragebogen bewertet die Häufigkeit von trockenen Augen aber auch deren Auswirkung auf die Sehkraft. Er umfasst 12 Items und besteht aus drei Subskalen (Okuläre Symptome: 3 Items, Visuelle Funktion: 6 Items und umweltbedingte Auslöser: 6 Items). Ein hoher Score entspricht starken Beeinträchtigungen, eine Verringerung des Scores ab Baseline entspricht dementsprechend einer Verbesserung. Dargestellt ist die Veränderung von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post Baseline. Als Analysepopulation dient die Safety-Population. Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt (soweit durchgeführt)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-94: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität OSDI – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
Baseline Wert			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	10,7 (15,53)	7,8 (10,50)	4,3 (4,70)
Median	4,5	2,8	2,3
(Min; Max)	(0; 83)	(0; 54)	(0; 15)
Behandlungsende			
n	40	42	11
Mittelwert (StD)	25,4 (27,08)	24,9 (25,56)	16,0 (11,42)
Median	13,1	13,5	16,7
(Min; Max)	(0; 91)	(0; 81)	(2; 33)
Veränderung zu Baseline – Behandlungsende			
n	38	42	11
Mittelwert (StD)	14,9 (22,95)	18,4 (23,80)	12,8 (11,02)
Median	4,3	8,3	14,4
(Min; Max)	(-8; 70)	(-23; 75)	(-0; 31)
schlechtester Wert Post Baseline			
n	85	93	22
Mittelwert (StD)	35,5 (30,08)	33,1 (28,07)	38,5 (29,67)
Median	28,1	27,1	34,9
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	(2; 100)
schlechtester Wert Post Baseline - Veränderung zu Baseline			
n	82	91	22
Mittelwert (StD)	25,4 (28,99)	25,1 (28,10)	34,3 (29,57)
Median	17,7	18,3	34,9
(Min; Max)	(-17; 92)	(-45; 94)	(-5; 92)
Quelle: (³⁶ GSK, 2019, Tabelle 8.0130)			

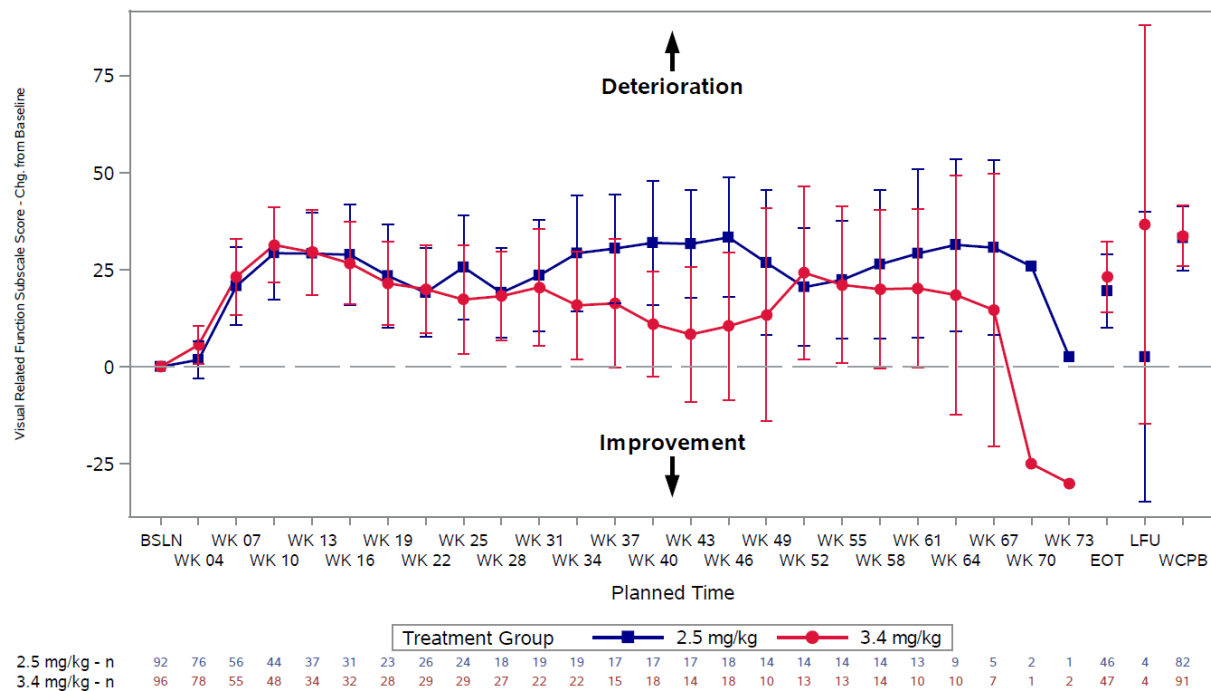
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
Baseline Wert			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	10,7 (15,53)	7,8 (10,50)	4,3 (4,70)
Median	4,5	2,8	2,3
(Min; Max)	(0; 83)	(0; 54)	(0; 15)
Behandlungsende			
n	43	45	13
Mittelwert (StD)	25,1 (26,52)	24,8 (25,07)	18,4 (14,10)
Median	13,6	14,6	16,7
(Min; Max)	(0; 91)	(0; 81)	(2; 50)
Veränderung zu Baseline – Behandlungsende			
n	41	45	13
Mittelwert (StD)	14,5 (22,71)	18,6 (23,33)	15,1 (12,84)
Median	3,1	8,3	14,4
(Min; Max)	(-8; 70)	(-23; 75)	(-0; 42)
schlechtester Wert Post Baseline			
n	85	93	22
Mittelwert (StD)	36,2 (30,27)	33,4 (28,13)	38,6 (29,73)
Median	28,1	27,1	34,9
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	(2; 100)
schlechtester Wert Post Baseline - Veränderung zu Baseline			
n	82	91	22
Mittelwert (StD)	26,2 (29,00)	25,4 (28,15)	34,4 (29,64)
Median	18,2	18,3	34,9
(Min; Max)	(-17; 92)	(-45; 94)	(-5; 92)
Quelle: (³⁷ GSK, 2019, Tabelle 8.0130)			

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
Baseline Wert			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	10,7 (15,53)	7,8 (10,50)	4,3 (4,70)
Median	4,5	2,8	2,3
(Min; Max)	(0; 83)	(0; 54)	(0; 15)
Behandlungsende			
n	48	47	14
Mittelwert (StD)	25,1 (25,66)	24,5 (24,64)	18,4 (13,55)
Median	14,8	14,6	17,4
(Min; Max)	(0; 91)	(0; 81)	(2; 50)
Veränderung zu Baseline – Behandlungsende			
n	46	47	14
Mittelwert (StD)	14,9 (22,14)	18,5 (22,92)	15,2 (12,34)
Median	4,3	8,3	15,2
(Min; Max)	(-8; 70)	(-23; 75)	(-0; 42)
schlechtester Wert Post Baseline			
n	85	93	22
Mittelwert (StD)	36,6 (30,74)	34,5 (28,59)	39,2 (29,10)
Median	28,1	28,1	34,9
(Min; Max)	(0; 100)	(0; 100)	(2; 100)
schlechtester Wert Post Baseline - Veränderung zu Baseline			
n	82	91	22
Mittelwert (StD)	26,6 (29,52)	26,5 (28,80)	35,0 (29,04)
Median	18,8	19,9	34,9
(Min; Max)	(-17; 93)	(-45; 94)	(-5; 92)
Quelle: (³⁸ GSK, 2020, Tabelle 8.0130)			

Weitere Daten zum OSDI Gesamtscore und zu den Subskalen sind im Anhang zu finden (³⁷GSK, 2019;³⁸GSK, 2020, Tabellen 8.0130, 8.0140). Im Folgenden ist der Verlauf der visuell bezogenen Funktionen dargestellt.



Note 1: Interval shown represents 95% confident limits around mean at each planned time.
 Note 2: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", LFU = "Last Follow-Up", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-21: OSDI - Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen von Baseline (95% KI) (13 Monate Update) (GSK, 2020, Figure 8.10023)

4.3.2.3.4.8 Lebensqualität – NEI-VFQ-25- weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung für den Endpunkt Lebensqualität – NEI-VFQ-25 - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	Der NEI-VFQ-25 ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der visusbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 25 Sehkraft spezifische Fragen, dargestellt in 11 Subskalen: Allgemeine Sehkraft, Nahsicht, Fernsicht, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von Anderen, Probleme mit dem Autofahren, Peripheres Sehen, Farbsehen und Hornhautschmerzen. Außerdem umfasst der NEI-VFQ-25 eine Einzelfrage zum allgemeinen Gesundheitszustand. Dargestellt ist die Veränderung von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Wert Post Baseline. Als Analysepopulation dient die Safety-Population Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt (soweit durchgeführt)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-99: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25– weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25 Gesamtscore (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
Baseline			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	91,4 (10,50)	91,9 (9,62)	93,5 (6,34)
Median (Min; Max)	95,2 (28; 100)	95,3 (53; 100)	95,9 (75; 100)
Behandlungsende			
n	40	42	11
Mittelwert (StD)	81,6 (17,45)	80,4 (19,25)	83,3 (13,13)
Median (Min; Max)	87,0 (38; 98)	86,9 (22; 100)	86,5 (63; 98)
Veränderung zu Baseline – Behandlungsende			
n	38	42	11
Mittelwert (StD)	-10,5 (16,84)	-12,9 (18,73)	-10,0 (13,88)
Median (Min; Max)	-5,3 (-56; 14)	-5,1 (-70; 24)	-6,4 (-32; 12)
schlechtester Wert Post Baseline			
n	85	92	22
Mittelwert (StD)	73,5 (21,94)	74,4 (20,73)	72,1 (24,75)
Median (Min; Max)	77,9 (15; 99)	76,3 (6; 100)	78,9 (12; 98)
Veränderung zu Baseline – schlechtester Wert Post Baseline			
n	82	90	22
Mittelwert (StD)	-18,8 (22,00)	-17,6 (21,13)	21,4 (23,17)
Median (Min; Max)	-13,3 (-83; 13)	-14,6 (-91; 36)	-18,7 (-80; 12)
Quelle: (³⁶ GSK, 2019, Tabelle 8.0100)			

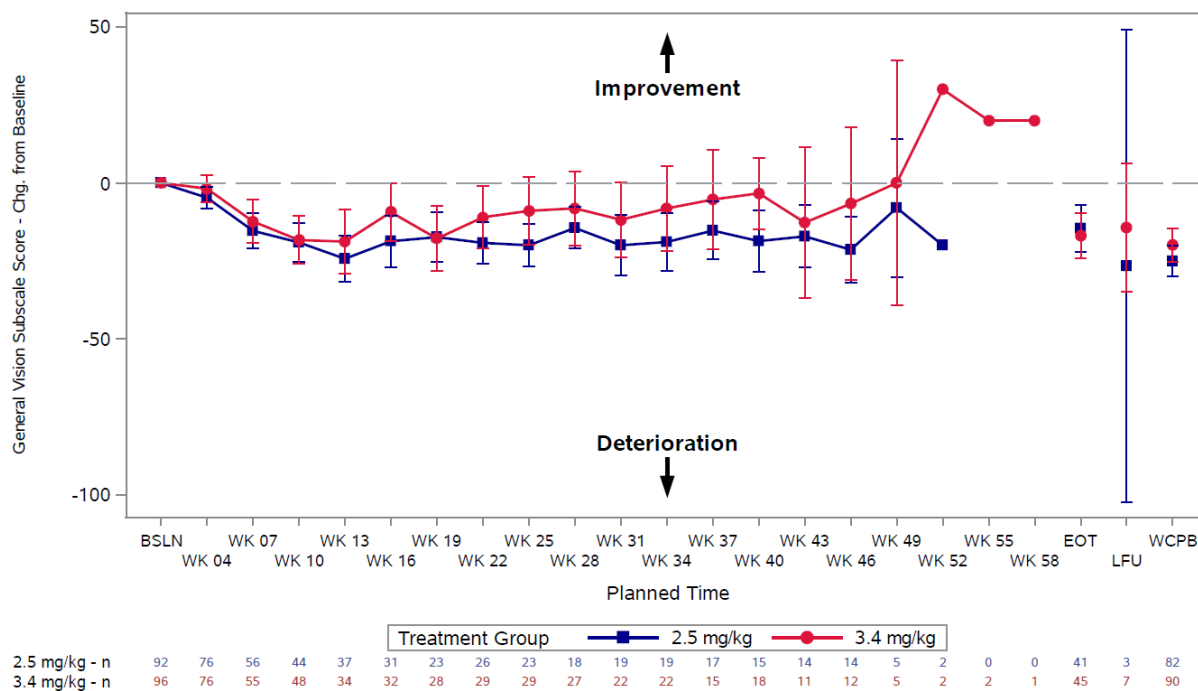
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25 Gesamtscore (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
Baseline			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	91,4 (10,50)	91,9 (9,62)	93,5 (6,34)
Median (Min; Max)	95,2 (28; 100)	95,3 (53; 100)	95,9 (75; 100)
Behandlungsende			
n	43	45	13
Mittelwert (StD)	82,1(17,05)	80,7 (18,77)	81,5 (14,82)
Median (Min; Max)	89,3 (38; 98)	85,4 (22; 100)	86,5 (53; 98)
Veränderung zu Baseline – Behandlungsende			
n	41	45	13
Mittelwert (StD)	-9,8 (16,56)	-12,8 (18,20)	-12,1 (15,07)
Median (Min; Max)	-3,8 (-56; 14)	-6,1 (-70; 24)	-7,3 (-39; 12)
schlechtester Wert Post Baseline			
n	85	92	22
Mittelwert (StD)	72,7 (22,26)	74,0 (20,71)	72,1 (24,75)
Median (Min; Max)	76,5 (15; 99)	75,3 (6; 100)	78,9 (12; 98)
Veränderung zu Baseline – schlechtester Wert Post Baseline			
n	82	90	22
Mittelwert (StD)	-19,6 (22,26)	-17,9 (21,00)	-21,4 (23,71)
Median (Min; Max)	-14,4 (-83; 13)	-15,8 (-91; 36)	-18,7 (-80; 12)
Quelle: (³⁷ GSK, 2019, Tabelle 8.010)			

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität NEI-VFQ-25 Gesamtscore (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
Baseline			
n	92	96	22
Mittelwert (StD)	91,4 (10,50)	91,9 (9,62)	93,5 (6,34)
Median (Min; Max)	95,2 (28; 100)	95,3 (53; 100)	95,9 (75; 100)
Behandlungsende			
n	48	47	14
Mittelwert (StD)	82,2 (16,47)	80,9 (18,53)	82,0 (14,34)
Median (Min; Max)	89,1 (38; 98)	85,4 (22; 100)	87,2 (53; 98)
Veränderung zu Baseline – Behandlungsende			
n	46	47	14
Mittelwert (StD)	-9,6 (16,11)	-12,7 (17,93)	-11,9 (14,49)
Median (Min; Max)	-3,4 (-56; 14)	-6,1 (-70; 24)	-7,9 (-39; 12)
schlechtester Wert Post Baseline			
n	85	92	22
Mittelwert (StD)	72,5 (22,48)	73,5 (21,10)	71,8 (24,53)
Median (Min; Max)	76,5 (15; 99)	74,2 (6; 100)	78,9 (12; 98)
Veränderung zu Baseline – schlechtester Wert Post Baseline			
n	82	90	22
Mittelwert (StD)	-19,9 (22,55)	-18,5 (21,46)	-21,7 (23,46)
Median (Min; Max)	-14,4 (-83; 13)	-17,2 (-91; 36)	-18,8 (-80; 12)
Quelle: (³⁸ GSK, 2020, Tabelle 8.0100)			

Weitere Daten zum NEI-VFQ-25 und zu den Subskalen sind im Anhang zu finden (³⁷GSK, 2019;³⁸GSK, 2020, Tabelle 8.0100, 8.0110). Im Folgenden ist der Verlauf des allgemeinen Sehvermögens dargestellt.



Note 1: Interval shown represents 95% confident limits around mean at each planned time.
 Note 2: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", LFU = "Last Follow-Up", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-22: NEI-VFQ-25 - Veränderung des allgemeinen Sehvermögens von Baseline (95% KI) (90 Tage Update) (⁸GSK, 2019, Figure 8.10015)

4.3.2.3.4.9 Sicherheit - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
205678 (DREAMM-2)	<p>Schwerwiegende und nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren.</p> <p>Es werden Anzahl und Prozentsatz für schwerwiegende sowie nicht-schwerwiegende Ereignisse basierend auf der Safety-Population berichtet. Nicht-schwerwiegende Ereignisse werden dargestellt, wenn sie bei $\geq 5\%$ der Patienten auftreten.</p> <p>Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse werden anhand der Zeitspanne zwischen der letzten Gabe der von Belantamab-Mafodotin und den Tod in zwei Gruppen aufgeteilt: >30 Tage oder ≤ 30 Tage.</p> <p>Dokumentation und Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 und Kodierung gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities. Korneale Ereignisse werden zusätzlich anhand einer von GSK entwickelten Klassifizierungsskala bewertet. Diese Skala umfasst sowohl die Ergebnisse einer Hornhautuntersuchung sowie die Veränderung der Sehschärfe der Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Übersicht Gesamthäufigkeiten</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE (mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$) ▪ SUE ▪ UE CTCAE-Grad ≥ 3 ▪ UE, die zum Tod führten ▪ UE, die zum Therapieabbruch führen ▪ UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führen ▪ UE, die zur Dosis Reduktion führen • <u>UE von besonderem klinischem Interesse (jeglichen Grades)</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Korneale Ereignisse ▪ Infusionsbedingte Reaktionen ▪ Thrombozytopenie und damit assoziierte Blutungen ▪ Neutropenie <p>Neben der primären Analyse werden außerdem die Ergebnisse der 90 Tage Update und der 13 Monate Update Analyse dargestellt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-104: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
UE	93 (98)	99 (100)	24 (100)
SUE	38 (40)	47 (47)	15 (63)
UE CTCAE ≥ 3	78 (82)	81 (82)	20 (83)
SUE, die zum Tod führten	3 (3)	7 (7)	0
UE, die zum Therapieabbruch führten	8 (8)	10 (10)	1 (4)
UE, die zu Dosisreduktion führten	28 (29)	41 (41)	10 (42)
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)	61 (62)	19 (79)
Quelle: (²⁹ GSK, 2019, Tabelle 3.0010)			

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
UE	93 (98)	99 (100)	24 (100)
SUE	38 (40)	47 (47)	15 (63)
UE CTCAE ≥ 3	78 (82)	82 (83)	21 (88)
SUE, die zum Tod führten	3 (3)	9 (9)	0
UE, die zum Therapieabbruch führten	9 (9)	12 (12)	1 (4)
UE, die zu Dosisreduktion führten	32 (34)	43 (43)	14 (58)
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)	61 (62)	19 (79)
Quelle: (³⁹ GSK, 2019, Tabelle 3.0010)			

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
UE	93 (98)	99 (100)	24 (100)
SUE	40 (42)	47 (47)	15 (63)
UE CTCAE ≥ 3	79 (83)	82 (83)	21 (88)
SUE, die zum Tod führten	3 (3)	9 (9)	1 (4)
UE, die zum Therapieabbruch führten	9 (9)	12 (12)	2 (8)
UE, die zu Dosisreduktion führten	33 (35)	44 (44)	14 (58)
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)	61 (62)	19 (79)
Quelle: (⁴⁰ GSK, 2020, Tabelle 3.0010)			

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
Thrombozytopenie	16 (17)	27 (27)	4 (17)
Anämie	19 (20)	25 (25)	4 (17)
Keratopathie	26 (27)	21 (21)	2 (8)
verminderte Lymphozytenzahl	12 (13)	8 (8)	1 (4)
Quelle: (²⁹ GSK, 2019, Tabelle 3.0010)			
In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3 dargestellt, welche bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer im 2,5 mg/kg Arm auftraten.			

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
Thrombozytopenie	17 (18)	29 (29)	4 (17)
Anämie	19 (20)	27 (27)	4 (17)
Keratopathie	28 (29)	24 (24)	2 (8)
verminderte Lymphozytenzahl	12 (13)	7 (7)	1 (4)
Quelle: (³⁹ GSK, 2019, Tabelle 3.0110) In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3 dargestellt, welche bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer im 2,5 mg/kg Arm auftraten.			

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
Thrombozytopenie	18 (19)	29 (29)	4 (17)
Anämie	20 (21)	27 (27)	4 (17)
Keratopathie	28 (29)	24 (24)	2 (8)
verminderte Lymphozytenzahl	12 (13)	7 (7)	1 (4)
Quelle: (⁴⁰ GSK, 2020, Tabelle 3.0110) In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3 dargestellt, welche bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer im 2,5 mg/kg Arm auftraten.			

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (primäre Analyse) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
Infusionsbedingte Reaktionen	20 (21)	16 (16)	3 (13)
Thrombozytopenie und verminderte Blutplättchen	33 (35)	58 (59)	10 (42)
Neutropenie	13 (14)	27 (27)	2 (8)
Korneale Ereignisse	67 (71)	76 (77)	22 (92)
Maximale Klassifizierung nach GSK-Skala			
1	7 (7)	4 (4)	1 (4)
2	15 (16)	23 (23)	4 (17)
3	43 (45)	46 (46)	17 (71)
4	2 (2)	3 (3)	0
Verschwommenes Sehen (CTCAE)	21 (22)	30 (30)	7 (29)
Trockenes Auge (CTCAE)	13 (14)	23 (23)	6 (25)
Quelle: (²⁹ GSK, 2019, Tabelle 3.0300, 3.0280, 3.0880, 3.0340, 3.0952 3.0350, 3.0951)			

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (90 Tage Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
Infusionsbedingte Reaktionen	16 (17)	10 (20)	1 (4)
Thrombozytopenie und verminderte Blutplättchen	35 (37)	56 (57)	10 (42)
Neutropenie	14 (15)	28 (28)	2 (8)
Korneale Ereignisse	68 (72)	76 (77)	22 (92)
Maximale Klassifizierung nach GSK-Skala			
1	7 (7)	4 (4)	1 (4)
2	15 (16)	21 (21)	4 (17)
3	43 (45)	48 (48)	17 (71)
4	3 (3)	3 (3)	0
Verschwommenes Sehen (CTCAE)	22 (23)	32 (32)	9 (38)
Trockenes Auge (CTCAE)	13 (14)	24 (24)	6 (25)
Quelle: (³⁹ GSK, 2019, Tabelle 3.0300, 3.0280, 3.0880, 3.0350, 3.0952, 3.0350, 3.0951)			

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (13 Monate Update) – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
	n (%)	n (%)	n (%)
Infusionsbedingte Reaktionen	20 (21)	16 (16)	4 (17)
Thrombozytopenie und verminderte Blutplättchen	36 (38)	56 (57)	11 (46)
Neutropenie	14 (15)	28 (28)	2 (8)
Korneale Ereignisse	68 (72)	76 (77)	23 (96)
Maximale Klassifizierung nach GSK- Skala			
1	7 (7)	4 (4)	1 (4)
2	14 (15)	21 (21)	4 (17)
3	45 (47)	48 (48)	18 (75)
4	2 (2)	3 (3)	0
Verschwommenes Sehen (CTCAE)	24 (25)	33 (33)	9 (38)
Trockenes Auge (CTCAE)	14 (15)	25 (25)	6 (25)
Quelle: (⁴⁰ GSK, 2020, Tabelle 3.0300, 3.0280, 3.0880, 3.0350, 3.0952)			

4.3.2.3.4.10 Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung für den Endpunkt Sicherheit – Post-Baseline PRO-CTCAE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung					
205678 (DREAMM-2)	Der PRO-CTCAE Fragebogen ist ein Instrument zur Messung und Evaluation von symptomatischer Toxizität bei Patienten mit Krebserkrankungen in Klinischen Studien. Es ist eine Ergänzung zum CTCAE Klassifizierungssystem, welches zur standardisierten Einordnung von Nebenwirkungen bei Krebstherapeutika genutzt wird. Der PRO-CTCAE enthält eine Sammlung aus 124 Items, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren. Für jedes Item wird die Häufigkeit, die Schwere und die Beeinträchtigung mit 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt.					
		Kategorien				
	Antwortskala	0	1	2	3	4
	Häufigkeit	Niemals	selten	gelegentlich	häufig	fast durchgehend
	Schwere	keine	mild	moderat	schwer	sehr schwer
	Beeinträchtigung	überhaupt nicht	etwas	geringfügig	ziemlich stark	sehr stark
<p>Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit einem Score >0 und einem maximalen Score von 3 oder 4 für jedes Itemattribut (Schweregrad, Häufigkeit, Beeinträchtigung). Die Anteile basieren auf der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten, Patienten mit fehlenden Antworten werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Die Analyse zum PRO-CTCAE basieren auf der Safety-Population.</p>						

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-115: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
205678 (DREAMM-2)	nein	ja	ja	ja

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Post-Baseline PRO-CTCAE – weitere Untersuchungen

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe Pro-CTCAE Punkte	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
N	95	99	24
Verschwommenes Sehen			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	83	89	22
>0, n (%)	58 (70)	63 (71)	18 (82)
3+4, n (%)	27 (33)	24 (27)	5 (23)
Beeinträchtigung, n	58	63	18
>0, n (%)	48 (83)	57 (90)	16 (89)
3+4, n (%)	26 (45)	23 (37)	5 (28)
Schüttelfrost			
Häufigkeit, n	83	89	22
>0, n (%)	41 (49)	39 (44)	12 (55)
3+4, n (%)	6 (7)	4 (4)	1 (5)
Schweregrad, n	41	39	12
>0, n (%)	38 (93)	33 (85)	11 (92)
3+4, n (%)	4 (10)	4 (10)	1 (8)
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Obstipation			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	83	89	22

205678 (DREAMM-2)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
Behandlungsgruppe Pro-CTCAE Punkte			
>0, n (%)	39 (47)	43 (48)	15 (68)
3+4, n (%)	9 (11)	8 (9)	2 (9)
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Appetitlosigkeit			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	83	89	22
>0, n (%)	59 (71)	61 (69)	16 (73)
3+4, n (%)	11 (13)	11 (12)	2 (9)
Beeinträchtigung, n	59	61	16
>0, n (%)	43 (73)	37 (61)	12 (75)
3+4, n (%)	13 (22)	8 (13)	3 (19)
Fatigue			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	83	89	22
>0, n (%)	80 (96)	85 (96)	21 (95)
3+4, n (%)	32 (39)	32 (36)	7 (32)
Beeinträchtigung, n	80	85	21
>0, n (%)	75 (94)	83 (98)	19 (90)
3+4, n (%)	35 (44)	34 (40)	10 (48)
Schmerzen			
Häufigkeit, n	83	89	22
>0, n (%)	77 (93)	77 (87)	20 (91)
3+4, n (%)	43 (52)	44 (49)	16 (73)
Schweregrad, n	77	77	20
>0, n (%)	76 (99)	77 (100)	19 (95)
3+4, n (%)	30 (39)	33 (43)	9 (45)
Beeinträchtigung, n	76	77	19

205678 (DREAMM-2)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
Behandlungsgruppe Pro-CTCAE Punkte			
>0, n (%)	69 (91)	69 (90)	19 (100)
3+4, n (%)	32 (42)	27 (35)	8 (42)
Herzrasen			
Häufigkeit, n	83	89	22
>0, n (%)	33 (40)	31 (35)	13 (59)
3+4, n (%)	4 (5)	6 (7)	2 (9)
Schweregrad, n	33	31	13
>0, n (%)	31 (94)	28 (90)	12 (92)
3+4, n (%)	1 (3)	4 (13)	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Mund/Halsschmerzen			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	83	89	22
>0, n (%)	24 (29)	21 (24)	7 (32)
3+4, n (%)	7 (8)	1 (1)	2 (9)
Beeinträchtigung, n	24	21	7
>0, n (%)	16 (67)	9 (43)	3 (43)
3+4, n (%)	6 (25)	0	1 (14)
Übelkeit			
Häufigkeit, n	83	89	22
>0, n (%)	43 (52)	47 (53)	11 (50)
3+4, n (%)	12 (14)	11 (12)	4 (18)
Schweregrad, n	43	47	11
>0, n (%)	42 (98)	45 (96)	11 (100)
3+4, n (%)	9 (21)	7 (15)	1 (9)
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Nasenbluten			

205678 (DREAMM-2)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
Behandlungsgruppe Pro-CTCAE Punkte			
Häufigkeit, n	83	89	22
>0, n (%)	17 (20)	32 (36)	4 (18)
3+4, n (%)	0	6 (7)	1 (5)
Schweregrad, n	17	32	4
>0, n (%)	16 (94)	32 (100)	4 (100)
3+4, n (%)	0	4 (13)	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Kurzatmigkeit			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Schweregrad, n	83	89	22
>0, n (%)	57 (69)	52 (58)	16 (73)
3+4, n (%)	3 (4)	8 (9)	1 (5)
Beeinträchtigung, n	57	52	16
>0, n (%)	49 (86)	46 (88)	14 (88)
3+4, n (%)	7 (12)	10 (19)	2 (13)
Erbrechen			
Häufigkeit, n	83	89	22
>0, n (%)	16 (19)	23 (26)	4 (18)
3+4, n (%)	3 (4)	3 (3)	1 (5)
Schweregrad, n	16	23	4
>0, n (%)	15 (94)	23 (100)	4 (100)
3+4, n (%)	3 (19)	4 (17)	0
Beeinträchtigung, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			
Tränende Augen			
Häufigkeit, n	NE	NE	NE
>0, n (%)			
3+4, n (%)			

205678 (DREAMM-2) Behandlungsgruppe Pro-CTCAE Punkte	Belantamab- Mafodotin 2,5 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg	Belantamab- Mafodotin 3,4 mg/kg Lyophilisat
Schweregrad, n	83	89	22
>0, n (%)	48 (58)	53 (60)	18 (82)
3+4, n (%)	7 (8)	7 (8)	1 (5)
Beeinträchtigung, n	48	53	18
>0, n (%)	37 (77)	35 (66)	11 (61)
3+4, n (%)	10 (21)	7 (13)	2 (11)
NE=nicht erhoben, da nicht Teil des Erhebungsinstruments Quelle: (³⁶ GSK, 2019, Tabelle 8.0090)			

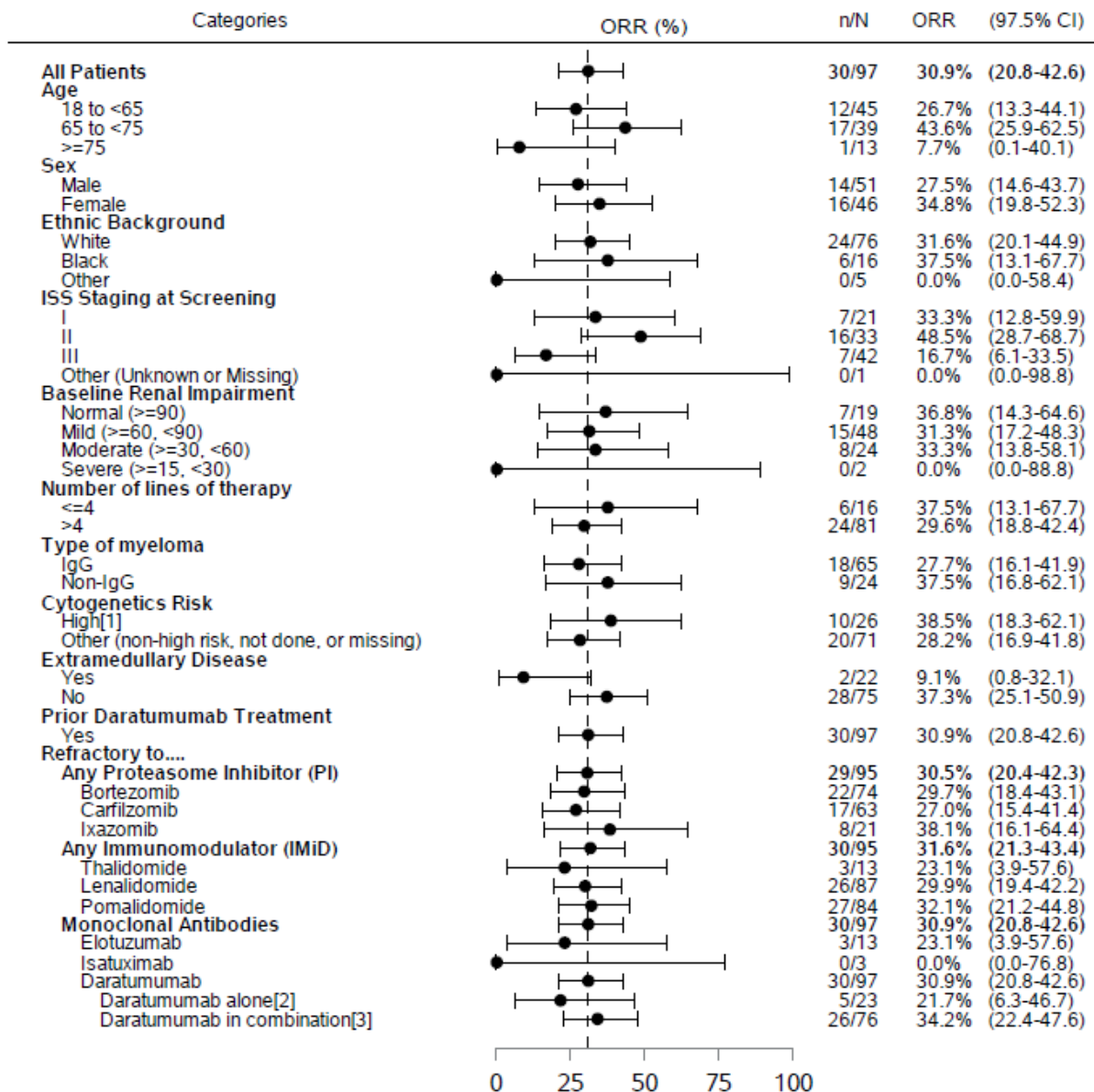
4.3.2.3.4.11 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Tabelle 4 -4-117 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Therapielinien	Cytogenetisches Risiko	Ethnie
ORR					
DREAMM-2	●	●	●	●	●
	Niereninsuffizienz	Refraktärität	ISS Stadium	extramedulläre Erkrankung	
DREAMM-2	●	●	●	○	
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse					

Die a priori geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sind in folgender Tabelle dargestellt. Die Subgruppenanalysen für das Gesamtansprechen wurden basierend auf dem Urteil des Studienarztes und des IRC durchgeführt. Die dargestellten Analysen basieren auf dem Urteil des IRC.



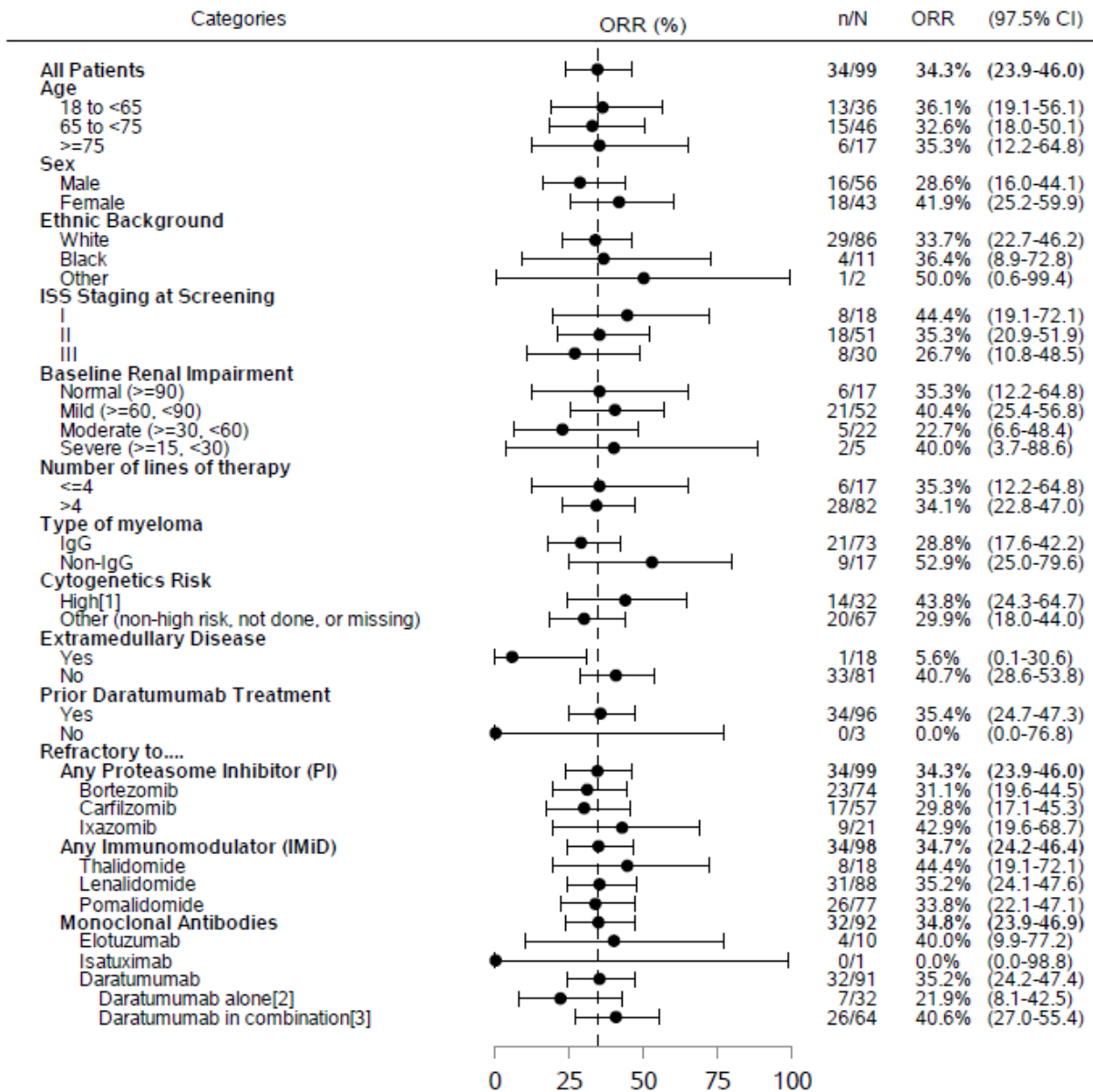
[1] A subject is considered as high risk if the subject has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16), and 17p13del.

[2] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab as the only drug in the regimen.

[3] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab and other drugs.

The 97.5% Confidence Interval is based on Exact method.

Abbildung 4-23: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 2,5 mg/kg (primäre Analyse) (23GSK, 2019)



[1] A subject is considered as high risk if the subject has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16), and 17p13del.

[2] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab as the only drug in the regimen.

[3] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab and other drugs.

The 97.5% Confidence Interval is based on Exact method.

Abbildung 4-24: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 3,4 mg/kg (primäre Analyse) (²³GSK, 2019)

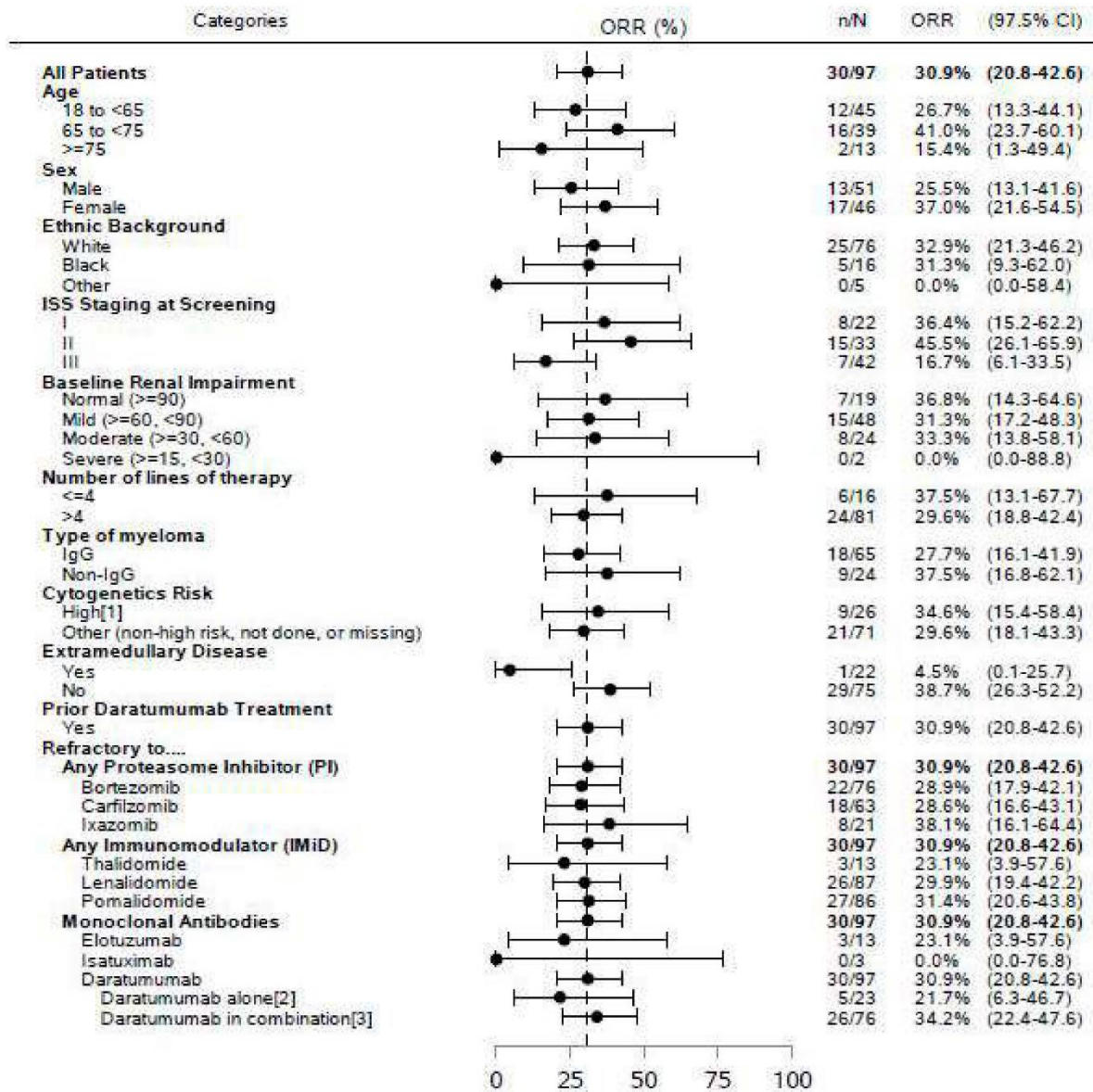
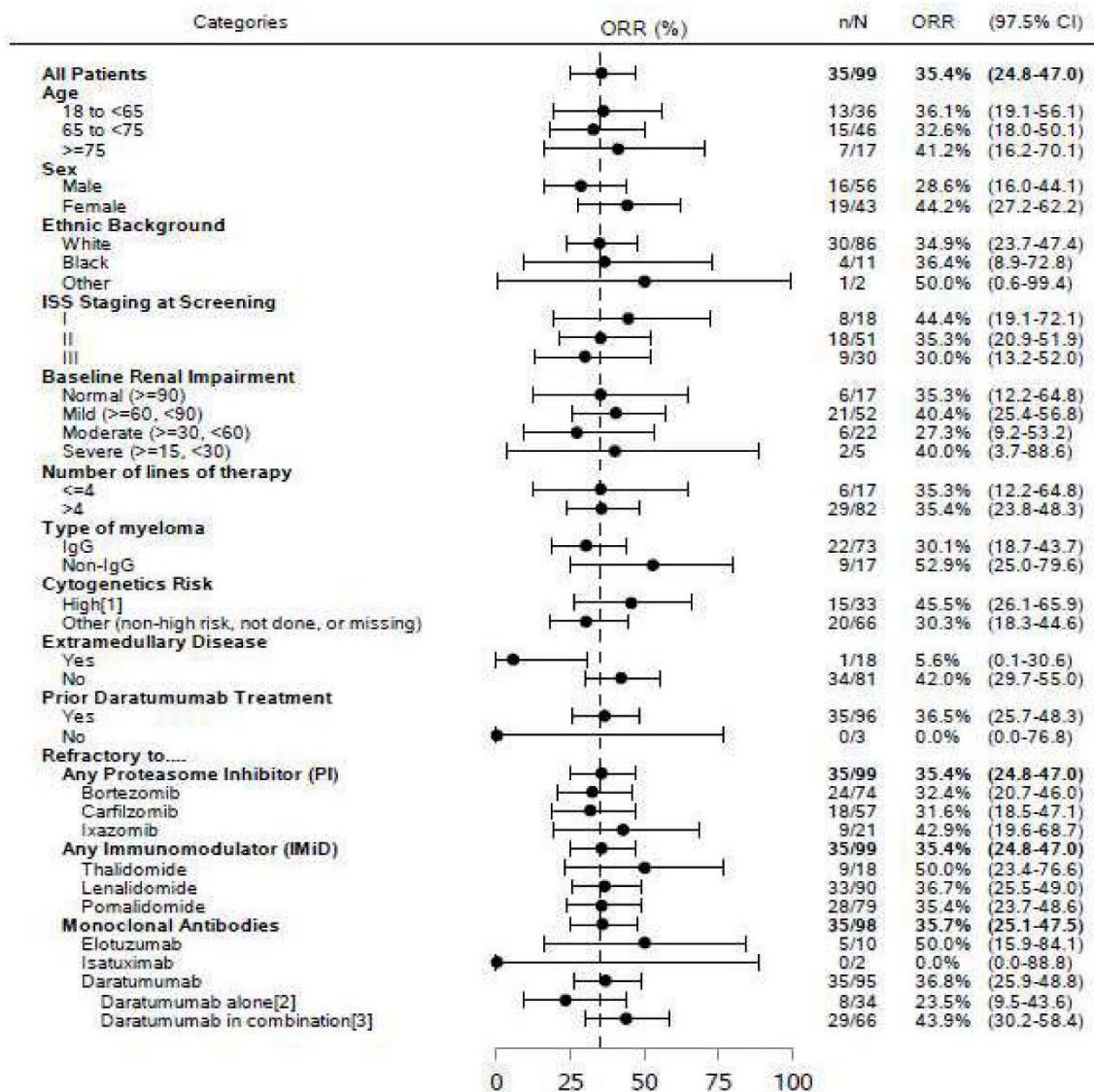


Abbildung 4-25: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 2,5 mg/kg (90 Tage Update) (26GSK, 2020)



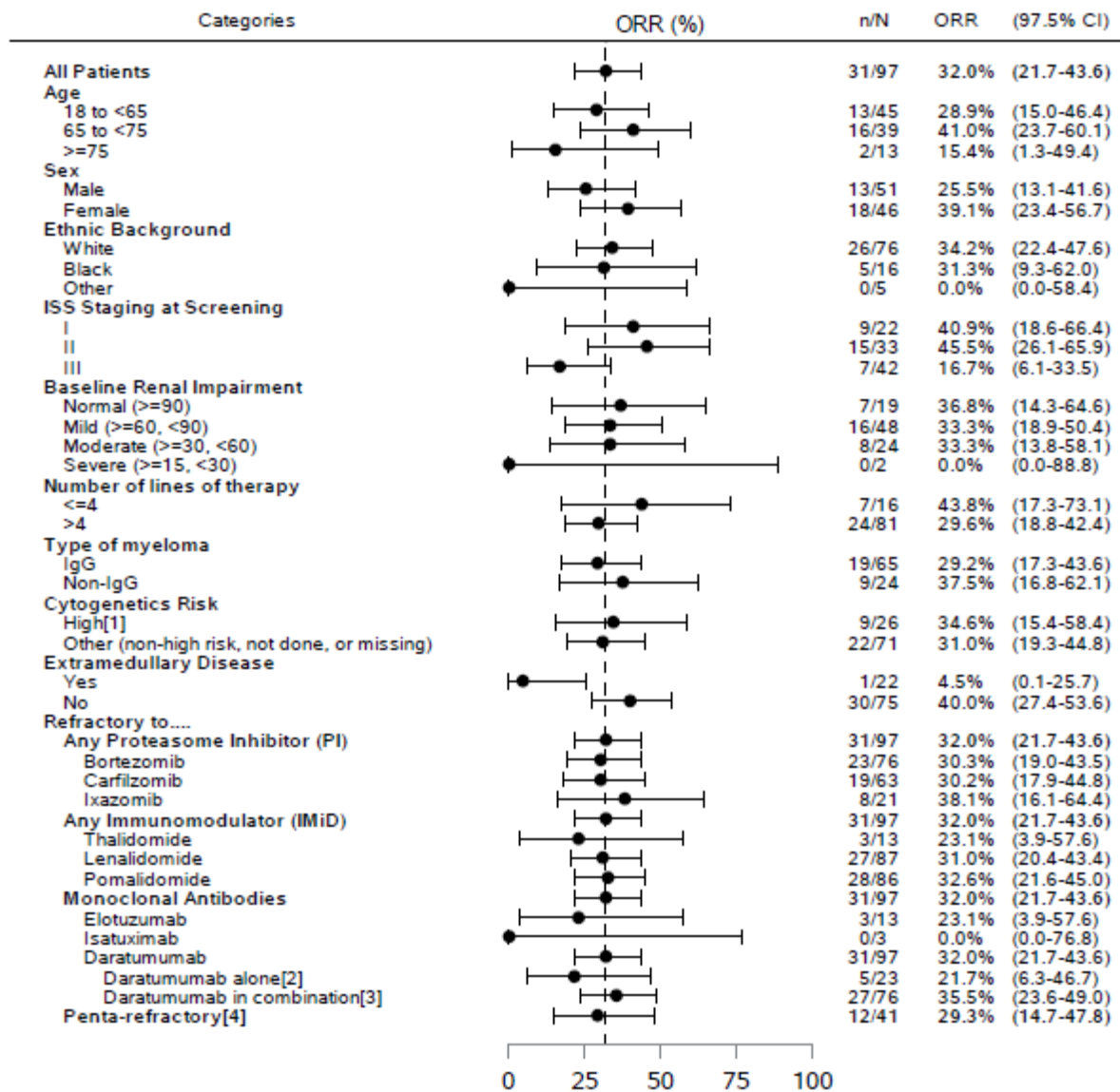
Source: Figure 2.10041

IRC: Independent Review Committee; ORR: overall response rate.

1. A participant is considered as high risk if the participant has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16) and 17p13del.
2. Defined as prior CTX regimen with Daratumumab as the only drug in the regimen.
3. Defined as prior CTX regimen with Daratumumab and other drugs

Note: The 97.5% CI is based on Exact method.

Abbildung 4-26: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 3,4 mg/kg (90 Tage update) (²⁶GSK, 2020)



[1] A subject is considered as high risk if the subject has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16), and 17p13del.

[2] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab as the only drug in the regimen.

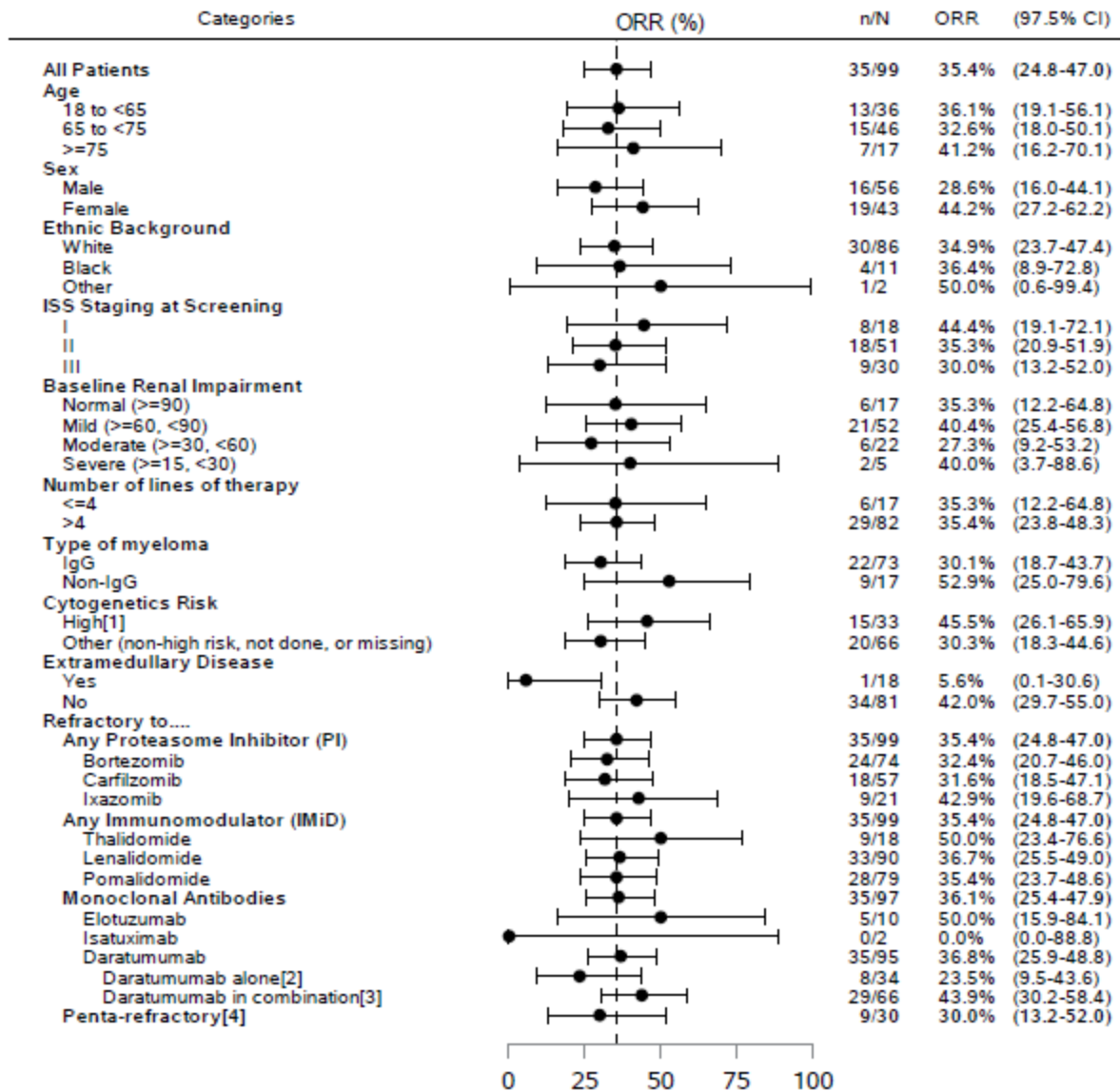
[3] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab and other drugs.

[4] Defined as refractory to: Bortezomib AND Carfilzomib AND Lenalidomide AND Pomalidomide AND Daratumumab.

The 97.5% Confidence Interval is based on Exact method.

jmh64017: /arenv/arprod/gsk2857916/mid205678/regqry_2020_10/drivers/f_forest_orr_irc_itt_2.sas 13MAY2020 13:47

Abbildung 4-27: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 2,5 mg/kg (13 Monate update) (³⁴GSK, 2020)



[1] A subject is considered as high risk if the subject has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16), and 17p13del.

[2] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab as the only drug in the regimen.

[3] Defined as prior CTX regimen with Daratumumab and other drugs.

[4] Defined as refractory to: Bortezomib AND Carfilzomib AND Lenalidomide AND Pomalidomide AND Daratumumab.

The 97.5% Confidence Interval is based on Exact method.

jmh64017: /arenv/arprod/gsk2857916/mid205678/regqry_2020_10/drivers/f_forest_orr_irc_itt_2.sas 13MAY2020 13:47

Abbildung 4-28: Forest Plot – Gesamtansprechen basierend auf IRC – Behandlungsarm 3,4 mg/kg (13 Monate Update) (34GSK, 2020)

Bei den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Hinweise für Unterschiede im Gesamtansprechen in den einzelnen Subgruppen, bis auf die Subgruppe mit extramedullärer Erkrankung. Das Gesamtansprechen in dieser Gruppe scheint schlechter zu sein, als in der Gesamtpopulation

4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie:

- DREAMM-2 (205678)

Publikationen:

- Lonial et al 2020. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study (²⁴Lonial, et al., 2020).

Studienbericht:

- A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2). 18. November 2019 (²³GSK, 2019)

Studienregistereinträge:

- clinicaltrials.gov: NCT03525678 (²¹ClinicalTrials.gov, 2020)

- EU-CTR: EU-CTR 2017-004810-25 (²²EUCTR, 2020)

- ICTRP: (²¹ClinicalTrials.gov, 2020; ²²EUCTR, 2020)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Belantamab-Mafodotin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der medizinische Zusatznutzen von Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt (¹EC, 2020). Die Basis für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Belantamab-Mafodotin bildet die Studie 205678 (DREAMM-2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) zusammenfassend dargestellt. Auf dieser Basis wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens abgeschätzt. Da die zugelassene Dosis von Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg beträgt, beschränkt sich die Darstellung auf diese Dosis. Zum Zeitpunkt der Einreichung waren Daten aus drei Datenschnitten verfügbar (primäre Analyse: 21.06.2019, 90 Tage Update: 20.09.2019, 13

Monate Update: 31.01.2020). In der folgenden Tabelle werden für die einzelnen Endpunkte die jeweils aktuellsten Daten präsentiert.

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2

205678 (DREAMM-2): Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	
Patientenrelevanter Endpunkt	Schätzwert
Mortalität (13 Monate Update) Schätzwert (95% KI)	
Gesamtüberleben in Monaten	Median: 13,7 (9,9; NBB) PoS 6: 0,72 (0,62; 0,80) PoS 12: 0,57 (0,46; 0,66)
Morbidität (13 Monate Update) Schätzwert (95% KI)	
Gesamtansprechrates	Anteil: 32% (22,9%; 42,2%)
Klinische Verbesserungsrate	Anteil: 36% (26,6%; 46,5%)
Zeit bis zum Ansprechen in Monaten	Median: 1,5 (1,0; 2,1)
Dauer des Ansprechens in Monaten	Median: 11,0 (4,2; NBB)
Progressionsfreies Überleben	Median: 2,8 (1,6; 3,6)
MRD Negativität (90 Tage Update)	n (sCR/CR/VGPR) ¹ =11 Anteil: 36% (10,9%; 69,2%)
Lebensqualität (primäre Analyse) n (%)	
EORTC QLQ-C30– summary score	n ² =25 Responder ³ : 2 (8%)
Lebensqualität (13 Monate Update) n (%)	
EORTC QLQ-C30– Globaler Gesundheitszustand/LQ	n ² =31 Responder ³ : 4 (13%)
EORTC QLQ-C30– Körperliche Funktion	n ² =31 Responder ³ : 8 (26%)
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion	n ² =31 Responder ³ : 9 (29%)
EORTC QLQ-C30– Emotionale Funktion	n ² =31 Responder ³ : 3 (10%)

EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	n ² =31 Responder ³ : 4 (13%)
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	n ² =31 Responder ³ : 5 (16%)
EORTC QLQ-C30 - Fatigue	n ² =31 Responder ³ : 13 (42%)
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen	n ² =31 Responder ³ : 3 (10%)
EORTC QLQ-C30 - Schmerz	n ² =31 Responder ³ : 10 (32%)
EORTC QLQ-C30 - Atemnot	n ² =31 Responder ³ : 3 (10%)
EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit	n ² =31 Responder ³ : 9 (29%)
EORTC QLQ-C30 - Appetitlosigkeit	n ² =31 Responder ³ : 2 (6%)
EORTC QLQ-C30 - Obstipation	n ² =31 Responder ³ : 2 (6%)
EORTC QLQ-C30 - Diarrhö	n ² =31 Responder ³ : 6 (19%)
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten	n ² =31 Responder ³ : 5 (16%)
EORTC QLQ-MY20 - Zukunftsperspektive	n ² =29 Responder ³ : 6 (21%)
EORTC QLQ-MY20 - Körperwahrnehmung	n ² =29 Responder ³ : 6 (21%)
EORTC QLQ-MY20 - Krankheitssymptome	n ² =29 Responder ³ : 10 (34%)
EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung	n ² =29 Responder ³ : 2 (7%)
OSDI Veränderung zu Baseline - EoT	n=46 mediane Veränderung: 4,3 (Min: -8; Max: 70)
NEI-VFQ-25 Veränderung zu Baseline - EoT	n=46 mediane Veränderung: -3,4 (Min: -56; Max:14)
Sicherheit (13 Monate Update) n (%) N=95	

UE	93 (98)
SUE	40 (42)
UE CTCAE ≥ 3	79 (83)
SUE, die zum Tod führten	3 (3)
UE, die zum Therapieabbruch führten	9 (9)
UE, die zu Dosisreduktion führten	33 (35)
UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten	51 (54)
<u>UE von besonderem Interesse:</u>	
Infusionsbedingte Reaktionen	20 (21)
Thrombozytopenie und verminderte Blutplättchen	36 (38)
Neutropenie	14 (15)
Korneale Ereignisse (GSK Skala ⁴)	68 (72) Maximale Klassifizierung: 1: 7 (7) 2: 14 (15) 3: 45 (47) 4: 2 (2)
Verschwommenes Sehen	24 (25)
Trockenes Auge	14 (15)
<u>Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3</u>	
Thrombozytopenie	18 (19)
Anämie	20 (21)
Keratopathie	28 (29)
verminderte Lymphozytenzahl	12 (13)

PoS 6/12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6/12 Monaten, EoT: End of Treatment,

¹: Patienten mit VGPR, CR & sCR und MRD Analyse

²: Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt

³: Responder = Verbesserung ≥ 10 Punkte

⁴: 1=milde Keratopathie (Sehschärfe: Veränderung einer Zeile gegenüber Baseline), 2= Mäßige punktierte Keratopathie und/oder milde/fleckige Mikrozysten und/oder schwaches/fleckiges Epithel- oder Stromaödem und/oder subepithelialer Dunst (peripher) und/oder aktive stromale Opazität (peripher) (Veränderung von 2-3 Zeilen gegenüber Baseline und nicht schlechter als 20/200), 3= Schwere punktierte Keratopathie und/oder diffuse Mikrozysten und/oder diffuses epitheliales oder stromales Ödem und/oder subepithelialer Dunst (zentral) und/oder aktive stromale Opazität (zentral) (Veränderung von mehr als 3 Zeilen gegenüber Baseline und nicht schlechter als 20/200, 4=Hornhautgeschwür (schlechter als 20/200)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurde in der zweiarmigen, offenen Phase II Studie 205678 (DREAMM-2) untersucht. Die Studie beinhaltet Endpunkte aus den patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Mortalität:

Mit dem letzten Datenschnitt vom 31. Januar 2020 (13 Monate Update) liegt das mediane Gesamtüberleben bei 13,7 Monaten. Ungefähr 60% der Patienten sind ein Jahr nach Behandlungsbeginn noch am Leben (Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten (95% KI): 0,57 (0,46; 0,66). Das ist im Hinblick auf die massive Vorbehandlung der Patienten und verglichen mit klinischen Studiendaten (²Chari, et al., 2019) als auch Daten aus dem Versorgungsalltag (³Gandhi, et al., 2019) bei ähnlich stark vorbehandelten Patienten (3-fach refraktär und 4 vorangegangene Therapien) bemerkenswert.

Morbidität:

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Endpunkte Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Progressionsfreies Überleben, Minimal Residual Disease (MRD).

Ansprechen: Die Gesamtansprechrage in der Studie 205678 (DREAMM-2) betrug 32% (mindestens partielles Ansprechen). 2% der Patienten erreichten im Verlauf der Studie ein stringentes, komplettes Ansprechen, 5% ein komplettes, weitere 11% ein sehr gutes partielles und 13% ein partielles Ansprechen. Bei weiteren 4% zeigte sich ein minimales Ansprechen, während bei 28% der Patienten eine stabilisierte Erkrankung beobachtet werden konnte. Insgesamt konnten so 64% der Patienten von der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin

profitieren. Die Zeit bis zum Ansprechen (PR oder besser) betrug im Median 1,5 Monate (95% KI: 1,0; 2,1) und das Ansprechen dauerte 11 Monate an (95% KI: 4,2; NBB)

Progressionsfreies Überleben: Die Länge der medianen progressionsfreien Überlebenszeit betrug im aktuellen 13 Monate Update 2,8 Monate (95% KI: 1,6; 3,6).

Minimal Residual Disease: Von 11 Patienten im 2,5 mg/kg Arm lagen zum 90 Tage Update Daten zur MRD-Negativität vor. 4 dieser Patienten erreichten eine MRD-Negativität bis zu einem Wert von 10^{-5} . Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erzeugt somit selbst in dieser stark vorbehandelten RRMM-Population sehr tiefe Remissionen.

Lebensqualität:

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bei den mehrfach vorthera-pierten Myelom-Patienten von zentraler Bedeutung. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 eingesetzt. Beim EORTC QLQ-C30 gab es in den Dimensionen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten im Median keine negative Veränderung von Baseline zum Behandlungsende. Der Gesamtscore und die emotionale Funktion verschlechterten sich leicht. Klinisch relevante Verbesserungen um mindestens 10 Punkte lagen bei mindestens 15% der Patienten in verschiedenen Dimensionen des EORTC QLQ-C30 vor. Am Behandlungsende berichteten 26% der Patienten von einer verbesserten körperlichen Funktion, die Rollenfunktion verbesserte sich bei 29%, die soziale Funktion bei 16%, Fatigue bei 42%, Schmerz bei 32%, Schlaflosigkeit bei 29%, Diarrhö bei 19% und finanzielle Schwierigkeiten bei 16% der Patienten.

Bei Patienten mit Verschlechterung des Visus (Verschlechterung auf 0,4 oder schlechter) zeigte sich parallel auch im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zu Woche 13 und 19 eine Verschlechterung um 10 Punkte, um dann im weiteren Verlauf wieder auf nahezu Ausgangsniveau anzusteigen (s. Abb XX unten). In den Domänen Rollen-/ körperliche Funktion konnte während der gesamten Erhebung durch die Visus-Verschlechterung kein bemerkenswerter Unterschied zwischen Patienten, mit oder ohne Symptomatik beobachtet werden. Bei Patienten, die über verschwommenes Sehen berichteten, wurde nur bei denjenigen mit einer Grad 3/4 Beeinträchtigung eine leichte Verschlechterung (dauerhaft unterhalb des bedeutsamen Schwellenwerts) und dies auch nur im globalen Gesundheitsstatuts berichtet

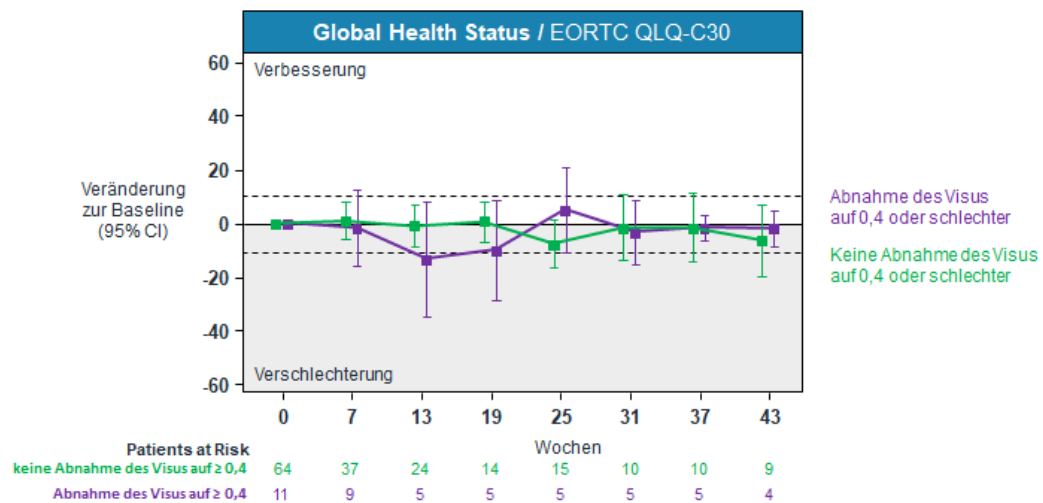


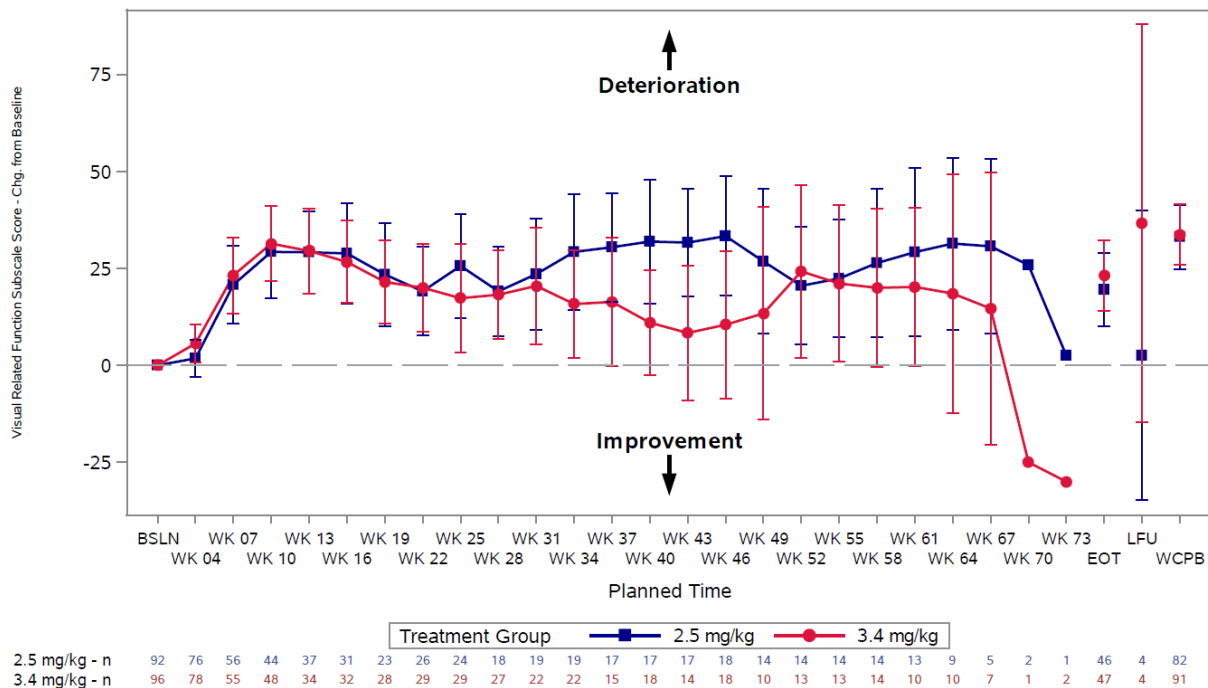
Abbildung 4-29: Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit zur Verschlechterung des Visus in der Studie DREAMM-2 (2,5 mg/kg Kohorte) (4GSK, 2020)

Die Auswertung der EORTC QLQ-MY20 Fragebögen ergab in den Dimensionen Zukunftsperspektive und Nebenwirkungen der Behandlung leichte mediane Verschlechterungen, keine Veränderung bei der Körperwahrnehmung und im 13 Monate Update eine bedeutsame Verbesserung der Krankheitssymptome. Bei mindestens 15% der Patienten zeigten sich in folgenden Dimensionen relevante Verbesserungen: Trotz der leichten medianen Verschlechterung in der Dimension Zukunftsperspektive erreichten 21% der Patienten zu Behandlungsende eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Eine verbesserte Körperwahrnehmung stellte sich ebenfalls bei 21% der Patienten, und verminderte Krankheitssymptome gar bei 34% der Patienten ein.

Der Einfluss von Belantamab-Mafodotin auf die visuellen Symptome und die sehkraftbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DREAMM-2 anhand von zwei Patienten-Fragebögen erhoben:

Mit dem Ocular Surface Disease Index (OSDI) bewerteten die Patienten die Häufigkeit von trockenen Augen und ihre Sehfähigkeit (5Schiffman, et al., 2000). Anhand des National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) beurteilten die Studienteilnehmer ihre Visus-bezogene Lebensqualität (6Mangione, 2000). Diese Bewertung beinhaltet beispielsweise die Fähigkeit, die Zeitung zu lesen oder im Dunkeln oder tagsüber Auto zu fahren. Allerdings ist keiner dieser beiden Fragebögen dafür validiert, die Augentoxizität einer onkologischen Therapie zu bewerten.

Verglichen zur Baseline zeigte sich im OSDI zu Beginn der Behandlung eine Verschlechterung, die sich im weiteren Behandlungsverlauf sukzessive besserte, aber bis zum Studienende die Ausgangswerte nicht ganz erreichte (s. Abbildung 4-2).



Note 1: Interval shown represents 95% confident limits around mean at each planned time.

Note 2: BSLN = "Baseline", EOT = "End of Treatment", LFU = "Last Follow-Up", and WCPB = "Worst Case Post-Baseline".

Abbildung 4-30: OSDI - Veränderung der visuell-bezogenen Funktionen zur Baseline (95% CI) (13 Monate Update) (7GSK, 2020, Figure 8.10023)

Die Ergebnisse des Visus-bezogenen Lebensqualitäts-Fragebogens NEI-VFQ-25 ergaben nur eine leichte numerische Verschlechterung am Ende der Behandlung verglichen mit den Werten zur Baseline.

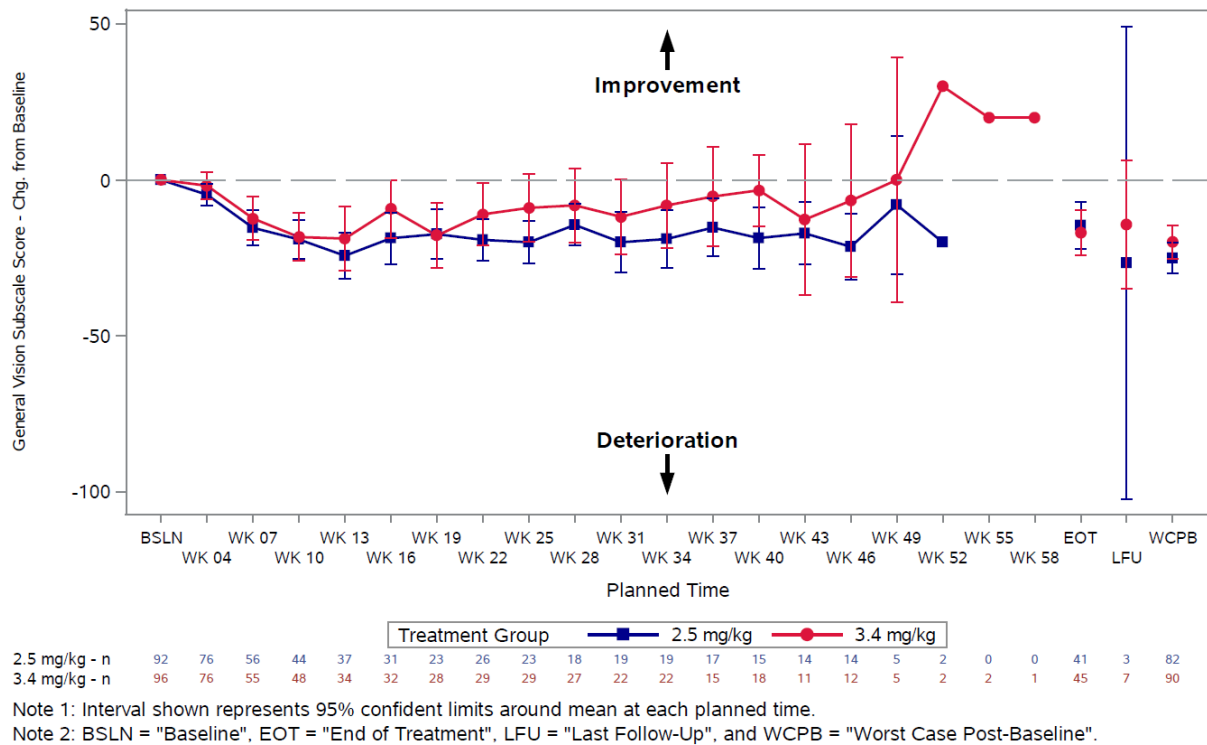


Abbildung 4-31: NEI-VFQ-25 - Veränderung des allgemeinen Sehvermögens zur Baseline (95% CI) (90 Tage Update) (⁸GSK, 2019, Figure 8.10015)

Sicherheit:

Im Verlauf der Studie traten, wie es in diesem Anwendungsgebiet zu erwarten ist, bei 98% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Bei 42% traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und bei 83% unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3 auf. Die unerwünschten Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3 , die bei mehr als 10% der Patienten auftraten sind bis auf eine Ausnahme hämatologischer Natur (Anämie 21%, Thrombozytopenie 22%, verminderte Lymphozytenzahl 13%, Neutropenie 11% und als solche den Patienten sowie den behandelnden Onkologen aus den vorangegangenen Therapielinien bekannt. Neu für Arzt und Patient ist das prominente Auftreten kornealer Nebenwirkungen (im Sinne einer Keratopathie) unter der Behandlung, die sich als Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels (engl. MECs=Microcyst-like epithelial changes) beschreiben lassen und sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch verlaufen können. Durch engmaschige augenärztliche Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen und, falls befundgemäß indiziert, Dosisanpassungen, Therapiepausen bzw. Abbruch der Therapie normalisieren sich die Veränderungen an der Hornhaut im weiteren Verlauf der Therapie mit Belantamab-Mafodotin.

Korneale Ereignisse:

Die häufigsten unter Belantamab-Mafodotin dokumentierten Nebenwirkungen waren in der Regel vorübergehende Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels des Auges (MECs=Microcyst-like epithelial changes). Diese kornealen Ereignisse im Sinne einer Keratopathie traten in der 2,5 mg/kg Kohorte bei 72 % der Patienten auf. 25 % der Fälle waren vom CTCAE-Schweregrad 1/2, 45 % vom Schweregrad 3 und 1 % vom Schweregrad 4 (Farooq, et al., 2020). Allerdings ging eine ophthalmologisch diagnostizierte Keratopathie nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen, wie verschwommenes Sehen und/oder trockene Augen, einher: In der 2,5 mg/kg Kohorte berichteten 72 % der Patienten mit Keratopathie über Symptome. Die häufigsten der von Patienten berichteten Symptome waren verschwommenes Sehen (25 %) und trockene Augen (15 %). Bei 18 % der Patienten, die initial besser als 40% Sehvermögen aufwiesen, trat eine Verschlechterung des Visus auf 0,4 oder schlechter auf (Farooq, et al., 2020). In der Regel ging der ophthalmologische Befund der Keratopathie der klinischen Symptomatik voraus: Während der erste Nachweis einer Keratopathie nach median 37 Tagen erfolgte, veränderte sich die Sehschärfe erst nach median 66 Tagen. Ebenso hielt die Keratopathie mit median 86,5 Tagen auch länger an als die Einschränkung des Sehvermögens, das sich bereits nach median 21,5 Tagen wieder besserte (Farooq, et al., 2020). Zum letzten Update waren die MECs mit Grad ≥ 2 bei 77% der Patienten wieder verschwunden. Bis dato wurde nach Anwendung von Belantamab-Mafodotin kein permanenter Verlust der Sehfähigkeit beobachtet.

Tabelle 4-119: Inzidenz, Dauer und Besserung der kornealen Veränderungen und Symptome bei Patienten, die in der Studie DREAMM-2 Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg erhielten (Farooq, et al., 2020). Auswertung der *Safety Population* (n=95), definiert als diejenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin erhalten haben.

	KVA-Bestimmung ¹			CTCAE Bewertung	
	MECs ² (n=95)	Veränderung des Visus (BCVA) ³ (n=95)	Veränderung MECs+BCVA (n=95)	verschwommene s Sehen (n=95)	trockene Augen (n=95)
Alle Schweregrade, n (%)	68 (72)	51 (54)	68 (72)	24 (25)	14 (15)
Grad 1	8 (8)	7 (7)	7 (7)	11 (12)	9 (9)
Grad 2	16 (17)	15 (16)	14 (15)	9 (9)	4 (4)
Grad 3	43 (45)	28 (29)	45 (47)	4 (4)	1 (1)
Grad 4	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0	0

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

Mediane Dauer bis zum Auftreten (Range), Tage	37,0 (19-143)	64,0 (20-213)	36,0 (19-143)	51,5 (6-339)	42,0 (12-151)
Mediane Dauer des ersten Ereignisses (Range), Tage	86,5 (8-358)	33,0 (8-127)	96,0 (8-358)	42,5 (6-441)	39,0 (12-316)
Ergebnis des ersten Ereignisses, n/N (%)					
genesen	46/60 (77)	34/44 (77)	45/61 (74)	16/24 (67)	12/14 (86)
nicht genesen	14/60 (23)	10/44 (23)	16/61 (26)	8/24 (33)	2/14 (31)*
Ergebnis der Ereignisse beim letzten Update, n/N (%)					
genesen	29/60 (48)	26/44 (48)*	30/61 (49)	15/24 (63)	11/14 (79)
nicht genesen	31/60 (52)	18/44 (41)	31/61 (51)	9/24 (37)	3/14 (21)
Dosisverschiebung wegen Ereignis, n (%)	-	-	45 (47)	7 (7)	3 (3)
Dosisreduktion wegen Ereignis, n (%)	-	-	24 (25)	2 (2)	0
¹ KVA: Keratopathie und Sehschärfe ² MECs: Mikrozysten-ähnliche epitheliale Veränderungen ³ BCVA: Bestimmung des Sehvermögens anhand der Snellen-Tafel CTCAE v4.03: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 *Die Prozentangaben sind in der Publikation falsch und um korrekt zu zitieren auch hier übernommen worden. Die richtigen Werte lauten: 2/14 (14) und 26/44 (59)					

Die unerwünschten Ereignisse an der Kornea waren generell durch Dosismodifikationen bzw. Therapieunterbrechungen und supportive Maßnahmen gut handhabbar (⁹Farooq, et al., 2020). Korneale Veränderungen waren die häufigste Ursache für Dosisverschiebungen oder Dosisreduktionen. In der 2,5 mg/kg-Kohorte traten bei 47 % der Patienten Dosisverzögerungen aufgrund von Keratopathien auf, und bei 25 % der Patienten kam es zu Dosisreduktionen.

Insgesamt brach 1 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Hornhautereignissen ab (⁹Farooq, et al., 2020).

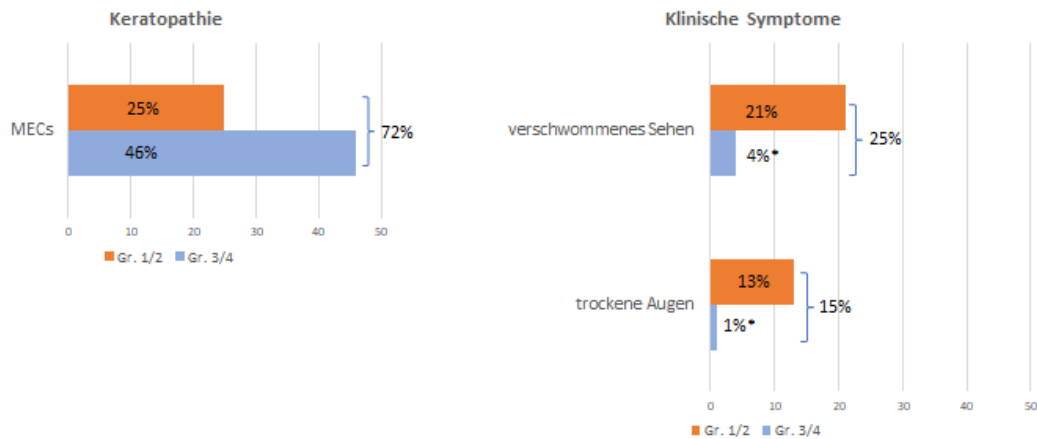


Abbildung 4-32: Anteil der Patienten in der DREAMM-2 Studie (2,5 mg/kg Kohorte) mit ophthalmologisch diagnostizierter Keratopathie (links) und klinischen Symptomen (rechts).
*Bei den klinischen Symptomen wurden keine Grad 4 Ereignisse berichtet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet „BLENREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier 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“ liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Deshalb wird auf die zulassungs begründende, nicht-vergleichende Studie DREAMM-2 zurückgegriffen.

Die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Belantamab-Mafodotin erfolgte unter „besonderen Bedingungen“. Zu den spezifischen Maßnahmen, die der Zulassungsinhaber nach der Zulassung innerhalb eines festgelegten Zeitraums abschließen muss, zählt die Vorlage der Ergebnisse der randomisiert kontrollierten DREAMM-3 Studie bis Juli 2024. In der

DREAMM-3 Studie wird Belantamab Mafodotin in der Monotherapie gegen Pomalidomid und Dexamethason, ein zugelassenes Standardregime, verglichen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EC, European Commission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 25.8.2020 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "BLENREP - Belantamab Mafodotin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020 25.08.2020.

2. Chari A; Vogl DT; Gavriatopoulou M; Nooka AK; Yee AJ; Huff CA, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. J New England Journal of Medicine. 2019; 381(8): 727-38.

3. Gandhi UH; Cornell RF; Lakshman A; Gahvari ZJ; McGehee E; Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. J Leukemia. 2019; 33(9): 2266-75.

4. GSK, GlaxoSmithKline. DREAMM-2 Patient-Centered Outcomes. 2020 20.07.2020.

5. Schiffman RM; Christianson MD; Jacobsen G; Hirsch JD; Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. J Archives of ophthalmology. 2000; 118(5): 615-21.

6. Mangione C. The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25) (Version 2000) 2000 19.08.2020. Available from: https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/2019-06/manual_cm2000.pdf.
7. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Safety (HO-figures 31012020). 2020 01.05.2020.
8. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Safety (HO-figures 20092019). 2019 21.11.2019.
9. Farooq AV; Simona Degli E; Rakesh P; Praneetha T; Sagar L; Ajay K. N, et al. Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study2020.
10. GSK, GlaxoSmithKline. Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2) (205678 Amendment 03). 2018 17.12.2018.
11. Kumar S; Paiva B; Anderson KC; Durie B; Landgren O; Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. 2016; 17(8): e328-e46.
12. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2) (205678 RAP). 2019 02.05.2019.
13. EMA, European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5) 2017 20.08.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
14. Landgren O; Devlin S; Boulad M; Mailankody S. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. J Bone marrow transplantation. 2016; 51(12): 1565-8.

15. Aaronson NK; Ahmedzai S; Bergman B; Bullinger M; Cull A; Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85(5): 365-76.
16. Proskorovsky I; Lewis P; Williams CD; Jordan K; Kyriakou C; Ishak J, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *J Health quality of life outcomes*. 2014; 12(1): 35.
17. Cocks K; Cohen D; Wisløff F; Sezer O; Lee S; Hippe E, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *J European Journal of Cancer* 2007; 43(11): 1670-8.
18. Mangione C. National Eye institute visual function questionnaire field test investigators. Development of the 25-item national Eye institute visual function questionnaire. *J Arch Ophthalmol*. 2001; 119: 1050-8.
19. Dougherty BE; Nichols JJ; Nichols KK. Rasch analysis of the ocular surface disease index (OSDI). *J Investigative ophthalmology visual science*. 2011; 52(12): 8630-5.
20. Basch E; Reeve BB; Mitchell SA; Clauser SB; Minasian LM; Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106(9): dju244.
21. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody (NCT03525678) 2020 20.08.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525678>.
22. EUCTR, EU Clinical Trials Register A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2)(2017-004810-25) 2020 20.08.2020. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004810-25/results>.

23. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2) (205678 - Study Report). 2019 18.11.2019.
24. Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(2): 207-21.
25. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2) (205678 RAP-Components Amendment). 2019 25.01.2019.
26. GSK, GlaxoSmithKline. Module 5.3.5.3 90-Day Efficacy & Safety Update - DREAMM2 90 day update concise summary. 2020 26.03.2020.
27. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Safety (study population 31012020). 2020 16.06.2020.
28. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Analysis (study population-tables 21062019). 2019 31.10.2019.
29. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Safety (saafety-tables 21062019). 2019 31.10.2019.
30. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Analysis (efficay tables 21062016). 2019 31.10.2019.
31. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Intent-to-Treat (efficay figures 21062019). 2019 31.10.2019.
32. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Analysis (efficay-tables 20092019). 2019 21.11.2019.

33. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Analysis (OS-update 31012020). 2020 16.06.2020.
34. GSK, GlaxoSmithKline. Population: Intent-to-Treat Protocol: 205678 (efficacy figures 31012020). 2020 09.07.2020.
35. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Analysis (efficacy-tables 31012020). 2020 04.05.2020.
36. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Analysis (HO-tables 21062019). 2019 31.10.2019.
37. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Analysis (HO-tables 20092019). 2019 21.11.2019.
38. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Safety (HO-tables 31012020). 2020 30.04.2020.
39. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Safety (safety-tables 20092019). 2019 25.11.2019.
40. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: 205678 Population: Full Safety (safety-tables 31012020). 2020 30.04.2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	12.08.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	„Belantamab Mafodotin“ OR "belantamab-mafodotin" [All Fields]	11
2	Belantamab [All Fields]	11
3	Blenrep [All Fields]	0
4	„GSK 2857916“ [All Fields]	11
5	GSK-2857916 [All Fields]	11
6	GSK2857916 [All Fields]	18
7	2050232-20-5 [All Fields]	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	18
9	multiple myeloma [MeSH Terms]	41198
10	„multiple myeloma“ [All Fields]	51686
11	9 or 10	52211
12	8 and 11	17

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	12.08.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'belantamab mafodotin'/exp OR 'belantamab-mafodotin'/exp OR 'belantamab'/exp	78
2	belantamab OR blenrep	78
3	'gsk 2857916' OR gsk2857916 OR '2050232 20 5'	81
4	#1 OR #2 OR #3	86
5	'multiple myeloma'/exp	81 126
6	multiple AND myeloma	90 918
7	#5 OR #6	90 918
8	#4 AND #7	80

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	12.08.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"GSK 2857916" OR GSK*2857916 OR GSK2857916 OR 2050232*20*5	8
2	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" or belantamab or Blenrep	8
3	1 or 2	11
4	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1575
5	„multiple myeloma“	4895
6	4 or 5	4895
7	3 and 6	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Anhang 4-1 Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	12.08.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	„Belantamab Mafodotin“ OR "belantamab-mafodotin" [All Fields]	11
2	Belantamab [All Fields]	11
3	Blenrep [All Fields]	0
4	„GSK 2857916“ [All Fields]	11
5	GSK-2857916 [All Fields]	11
6	GSK2857916 [All Fields]	18
7	2050232-20-5 [All Fields]	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	18
9	multiple myeloma [MeSH Terms]	41198
10	„multiple myeloma“ [All Fields]	51686
11	9 or 10	52211
12	8 and 11	17

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	12.08.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'belantamab mafodotin'/exp OR 'belantamab-mafodotin'/exp OR 'belantamab'/exp	78
2	belantamab OR blenrep	78
3	'gsk 2857916' OR gsk2857916 OR '2050232 20 5'	81
4	#1 OR #2 OR #3	86
5	'multiple myeloma'/exp	81 126
6	multiple AND myeloma	90 918
7	#5 OR #6	90 918
8	#4 AND #7	80

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	12.08.2020	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"GSK 2857916" OR GSK*2857916 OR GSK2857916 OR 2050232*20*5	8
2	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" or belantamab or Blenrep	8
3	1 or 2	11
4	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1575
5	„multiple myeloma“	4895
6	4 or 5	4895
7	3 and 6	11

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.08.2020
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	12.08.2020
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
Treffer	8

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	12.08.2020
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
Treffer	31

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.08.2020
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	12.08.2020
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
Treffer	8

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	12.08.2020
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5
Treffer	31

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Autoren	Jahr	Titel	Journal / URL	Ausschlussgrund
1	Trudel, S., Lendvai, N., Popat, R., Voorhees, P. M., Reeves, B., Libby, E. N., Richardson, P. G., Anderson, L. D., Jr., Sutherland, H. J., Yong, K., Hoos, A., Gorczyca, M. M., Lahiri, S., He, Z., Austin, D. J., Opalinska, J. B. and Cohen, A. D.	2018	Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial	Lancet Oncol	E2
2	Cancer Discovery editorial staff	2019	Targeting BCMA Achieves Deep and Durable Responses in Multiple Myeloma	Cancer discovery	A1
3	Anderson, L. D., Cavet, J., Cohen, A. D., Degenhardt, Y. Y., Ellis, C. E., Germaschewski, F., Lendvai, N., Libby, E., Opalinska, J., Popat, R., Pouliquen, I., Richardson, P. G., Stockerl-Goldstein, K.	2016	A phase I study of GSK2857916, a BCMA-directed monoclonal antibody conjugated to microtubuledisrupting agent in patients with relapsed, refractory multiple myeloma and other BCMA-expressing hematologic malignancies	Cancer Research	A1

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

	E., Sutherland, H. J., Trudel, S., Voorhees, P. M. and Wetherington, J.				
4	Cohen, A. D., Papat, R., Trudel, S., Richardson, P. G., Libby, E. N., Lendvai, N., Anderson, L. D., Sutherland, H. J., De Wall, S., Ellis, C. E., He, Z., Mazumdar, J., Wang, C., Opalinska, J. B. and Voorhees, P. M.	2016	First in human study with GSK2857916, an antibody drug conjugated to microtubule-disrupting agent directed against b-cell maturation antigen (BCMA) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Results from study BMA117159 part 1 dose escalation	Blood	A1
5	Cohen, A. D., Trudel, S., Lonial, S., Libby, E., Lee, H. C., Besemer, B., Facon, T., Nooka, A. K., Callander, N., Chari, A., Gupta, I., Paul, S., Opalinska, J. and Richardson, P.	2020	DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) and high-risk (HR) cytogenetics	HemaSphere	A1
6	Costa, L. J., Quach, H., Stockerl-Goldstein, K., Augustson, B., Ferron-Brady, G., Chopra, B., Moore, A., Hudson, S., Zhou, J., Bragulat, V., Talekar, M. K. and Opalinska, J.	2019	Phase I/II, open-label, 2-arm study to evaluate safety, tolerability, and clinical activity of GSK2857916 in combination with 2 standard-of-care (SoC) regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: (DREAMM 6)	Journal of Clinical Oncology	E2
7	Lonial, S., Lee, H. C., Badros, A., Trudel, S., Nooka, A. K., Chari, A., Abdallah, A. O., Callander, N., Sborov, D., Suvannasankha, A., Weisel, K., Voorhees, P. M., Hoos, A., Zhi, E., Baron, J., Piontek, T., Jewell, R. C., Opalinska, J., Gupta, I. and Cohen, A. D.	2020	DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin in relapsed/refractory multiple myeloma refractory to proteasome inhibitors, immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 mABs	HemaSphere	A1

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

8	Popat, R., Suvannasankha, A., Kapetanakis, V., Prawitz, T., Sarri, G., Hughes, R., Wang, F., Hoge, C., Ferrante, S. A., Gorsh, B. and Willson, J.	2020	DREAMM-2: Assessing efficacy via indirect comparison of single-agent belantamab mafodotin versus selinexor plus dexamethasone combination in anti-CD38 exposed relapsed/refractory multiple myeloma	HemaSphere	A1
9	Popat, R., Warcel, D., O'Nions, J., Cowley, A., Smith, S., Yong, K. and Esposti, S. D.	2019	Durability of Response and Characterisation of Corneal events with Extended follow-up after Belantamab Mafodotin monotherapy for patients with relapsed/refractory Multiple Myeloma	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia	A1
10	Weisel, K., Hopkins, T. G., Fecteau, D., Bao, W., Quigley, C., Jewell, R. C., Nichols, M. and Opalinska, J.	2019	DREAMM-3: A phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM/DEX) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	Blood	A1
11	Weisel, K., Strauss, J., Moreau, P., Sule, N., Fecteau, D., He, Z., Evans, M., Quigley, C., Jewell, R. C. and Opalinska, J.	2020	Dreamm-3: Phase III, open-label, randomized study of single-belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	HemaSphere	A1
12	EUCTR2019-001138-32	2019	Platform Study of GSK2857916 as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001138-32-SE	A1

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

13	NCT04126200	2019	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200	A1
14	NCT04162210	2019	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210	A1
15	NCT04246047	2020	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246047	E2
16	Lonial, S., Lee, H. C., Badros, A., Trudel, S., Nooka, A. K., Chari, A., Abdallah, A. O., Callander, N., Lendvai, N., Sborov, D., Suvannasankha, A., Weisel, K., Karlin, L., Libby, E., Arnulf, B., Facon, T., Hulin, C., Kortüm, K. M., Rodríguez-Otero, P., Usmani, S. Z., Hari, P., Baz, R., Quach, H., Moreau, P., Voorhees, P. M., Gupta, I., Hoos, A., Zhi, E., Baron, J., Piontek, T., Lewis, E., Jewell, R. C., Dettman, E. J., Popat, R., Esposti, S. D., Opalinska, J., Richardson, P. and Cohen, A. D.	2020	Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study	Lancet Oncol	E4

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

17	EUCTR2017-004810-25	2018	Open-label, randomized study of two doses of GSK2857916 in participants with relapsed/refractory multiple myeloma who have failed prior treatment with an anti-CD38 antibody	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004810-25-GB	E4
18	NCT03525678	2018	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525678	E4

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Autoren	Jahr	Titel	Journal / URL	Ausschlussgrund
1	Trudel, S., Lendvai, N., Popat, R., Voorhees, P. M., Reeves, B., Libby, E. N., Richardson, P. G., Anderson, L. D., Jr., Sutherland, H. J., Yong, K., Hoos, A., Gorczyca, M. M., Lahiri, S., He, Z., Austin, D. J., Opalinska, J. B. and Cohen, A. D.	2018	Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial	Lancet Oncol	E2
2	Cancer Discovery editorial staff	2019	Targeting BCMA Achieves Deep and Durable Responses in Multiple Myeloma	Cancer discovery	A1
3	Anderson, L. D., Cavet, J., Cohen, A. D., Degenhardt, Y. Y., Ellis, C. E., Germaschewski, F., Lendvai, N., Libby, E., Opalinska, J., Popat, R., Pouliquen, I., Richardson, P. G., Stockerl-Goldstein, K. E., Sutherland, H. J., Trudel, S., Voorhees, P. M. and Wetherington, J.	2016	A phase I study of GSK2857916, a BCMA-directed monoclonal antibody conjugated to microtubuledisrupting agent in patients with relapsed, refractory multiple myeloma and other BCMA-expressing hematologic malignancies	Cancer Research	A1
4	Cohen, A. D., Popat, R., Trudel, S., Richardson, P. G., Libby, E. N., Lendvai, N., Anderson, L. D., Sutherland, H. J., De Wall, S., Ellis, C. E., He, Z., Mazumdar, J., Wang, C., Opalinska, J. B. and Voorhees, P. M.	2016	First in human study with GSK2857916, an antibody drug conjugated to microtubule-disrupting agent directed against b-cell maturation antigen (BCMA) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Results from study BMA117159 part 1 dose escalation	Blood	A1

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

5	Cohen, A. D., Trudel, S., Lonial, S., Libby, E., Lee, H. C., Besemer, B., Facon, T., Nooka, A. K., Callander, N., Chari, A., Gupta, I., Paul, S., Opalinska, J. and Richardson, P.	2020	DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) and high-risk (HR) cytogenetics	HemaSphere	A1
6	Costa, L. J., Quach, H., Stockerl-Goldstein, K., Augustson, B., Ferron-Brady, G., Chopra, B., Moore, A., Hudson, S., Zhou, J., Bragulat, V., Talekar, M. K. and Opalinska, J.	2019	Phase I/II, open-label, 2-arm study to evaluate safety, tolerability, and clinical activity of GSK2857916 in combination with 2 standard-of-care (SoC) regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: (DREAMM 6)	Journal of Clinical Oncology	E2
7	Lonial, S., Lee, H. C., Badros, A., Trudel, S., Nooka, A. K., Chari, A., Abdallah, A. O., Callander, N., Sborov, D., Suvannasankha, A., Weisel, K., Voorhees, P. M., Hoos, A., Zhi, E., Baron, J., Piontek, T., Jewell, R. C., Opalinska, J., Gupta, I. and Cohen, A. D.	2020	DREAMM-2: Single-agent belantamab mafodotin in relapsed/refractory multiple myeloma refractory to proteasome inhibitors, immunomodulatory agents, and refractory and/or intolerant to anti-CD38 mABs	HemaSphere	A1
8	Popat, R., Suvannasankha, A., Kapetanakis, V., Prawitz, T., Sarri, G., Hughes, R., Wang, F., Hoge, C., Ferrante, S. A., Gorsh, B. and Willson, J.	2020	DREAMM-2: Assessing efficacy via indirect comparison of single-agent belantamab mafodotin versus selinexor plus dexamethasone combination in anti-CD38 exposed relapsed/refractory multiple myeloma	HemaSphere	A1
9	Popat, R., Warcel, D., O'Nions, J., Cowley, A., Smith, S., Yong, K. and Esposti, S. D.	2019	Durability of Response and Characterisation of Corneal events with Extended follow-up after Belantamab Mafodotin monotherapy for patients with relapsed/refractory Multiple Myeloma	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia	A1

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

10	Weisel, K., Hopkins, T. G., Fecteau, D., Bao, W., Quigley, C., Jewell, R. C., Nichols, M. and Opalinska, J.	2019	DREAMM-3: A phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM/DEX) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	Blood	A1
11	Weisel, K., Strauss, J., Moreau, P., Sule, N., Fecteau, D., He, Z., Evans, M., Quigley, C., Jewell, R. C. and Opalinska, J.	2020	Dreamm-3: Phase III, open-label, randomized study of single-belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	HemaSphere	A1
12	EUCTR2019-001138-32	2019	Platform Study of GSK2857916 as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001138-32-SE	A1
13	NCT04126200	2019	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200	A1
14	NCT04162210	2019	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210	A1

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

15	NCT04246047	2020	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246047	E2
----	-------------	------	--	---	----

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-121 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT03763370	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763370	E4
2	NCT02064387	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064387	E2
3	NCT03525678	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525678	E4
4	NCT04177823	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177823	A1
5	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126200	E2

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

6	NCT04091126	Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) With Belantamab Mafodotin Versus VRd Alone in Transplant Ineligible Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091126	E2
7	NCT03828292	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828292	A1
8	NCT04398680	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398680	A1
9	NCT04398745	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Renal Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398745	A1
10	NCT04484623	Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484623	E2
11	NCT04162210	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162210	A1
12	NCT04246047	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246047	E2
13	NCT03544281	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544281	E2

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

		Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)		
14	NCT03848845	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848845	E2
15	NCT03715478	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715478	E2

Tabelle 4-122 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
16	2017-001997-41	A Phase 1/2 Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 701 in Subjects With Multiple Myeloma (ParadigMM-1B)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001997-41	E2
17	2019-003047-30	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Belantamab Mafodotin Administered in Combination with Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Alone i	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003047-30	E2

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

18	2019-001138-32	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refra	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	A1
19	2018-003993-29	DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	E2
20	2018-004252-38	A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants wit	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A1
21	2018-002816-29	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29	E2
22	2017-004810-25	A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or Mo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	E4
23	2017-004689-93	A Phase I/II, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-Drug Conjugate GSK2857916 Administered in Combination with Lena	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004689-93	E2

Tabelle 4-123 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
24	2019-003047-30	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003047-30	E1
25	2019-003047-30	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003047-30	A3
26	ACTRN12620000490976	A phase I/II single arm study of combination Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Dexamethasone in patients with early relapsed multiple myeloma	https://anzctr.org.au/ACTRN12620000490976.aspx	E2
27	NCT04398680	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04398680	A1
28	NCT04398745	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04398745	A1

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

		Participants With Normal and Impaired Renal Function		
29	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A1
30	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3
31	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3
32	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3
33	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3

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

34	NCT04177823	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04177823	A1
35	NCT03525678	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03525678	E4
36	NCT03828292	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03828292	A1
37	NCT04484623	Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04484623	E2
38	NCT04091126	Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) With Belantamab Mafodotin Versus VRd Alone in Transplant Ineligible Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04091126	E2
39	NCT02064387	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics,	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02064387	E2

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

		Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916		
40	NCT04246047	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246047	E2
41	NCT03763370	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03763370	E4
42	NCT03715478	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03715478	E2
43	2018-002816-29	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29	E2
44	2018-002816-29	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29	A3
45	2017-004810-25	Open-label, randomized study of two doses of GSK2857916 in participants with relapsed/refractory multiple	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25	E4

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

		myeloma who have failed prior treatment with an anti-CD38 antibody		
46	2018-003993-29	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	E2
47	2018-003993-29	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	A3
48	2018-003993-29	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	A3
49	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200	A1

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

		Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)		
50	2019-001138-32	Platform Study of GSK2857916 as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	A1
51	NCT03848845	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03848845	E2
52	NCT04162210	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210	A1
53	2017-004689-93	study to evaluate the safety of the study drug, GSK2857916, at different doses and how well it works to treat people with multiple myeloma when taken together with Lenalidomide Plus Dexamethasone (Treatment Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Treatment Arm B).	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004689-93	E2
54	NCT03544281	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544281	E2

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

		in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)		
--	--	--	--	--

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-124 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT03763370	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763370	E4

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

2	NCT02064387	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064387	E2
3	NCT04177823	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177823	A1
4	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126200	E2
5	NCT04091126	Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) With Belantamab Mafodotin Versus VRd Alone in Transplant Ineligible Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091126	E2
6	NCT03828292	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828292	A1
7	NCT04398680	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398680	A1
8	NCT04398745	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Renal Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398745	A1

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

9	NCT04484623	Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484623	E2
10	NCT04162210	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162210	A1
11	NCT04246047	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246047	E2
12	NCT03544281	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544281	E2
13	NCT03848845	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03848845	E2
14	NCT03715478	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715478	E2

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

Tabelle 4-125 (Anhang): Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
15	2017-001997-41	A Phase 1/2 Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 701 in Subjects With Multiple Myeloma (ParadigMM-1B)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001997-41	E2
16	2019-003047-30	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Belantamab Mafodotin Administered in Combination with Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Alone i	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003047-30	E2
17	2019-001138-32	A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refra	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	A1
18	2018-003993-29	DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	E2
19	2018-004252-38	A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A1

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

		plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants wit		
20	2018-002816-29	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29	E2
21	2017-004689-93	A Phase I/II, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-Drug Conjugate GSK2857916 Administered in Combination with Lena	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004689-93	E2

Tabelle 4-126 (Anhang): Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
22	2019-003047-30	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003047-30	E1
23	2019-003047-30	A clinical trial of belantamab mafodotin plus standard of care treatments compared with standard of care treatments alone for patients with newly	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003047-30	A3

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

		diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant		
24	ACTRN12620000490976	A phase I/II single arm study of combination Belantamab Mafodotin, Carfilzomib, Dexamethasone in patients with early relapsed multiple myeloma	https://anzctr.org.au/ACTRN12620000490976.aspx	E2
25	NCT04398680	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Hepatic Function	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04398680	A1
26	NCT04398745	A Study of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma Participants With Normal and Impaired Renal Function	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04398745	A1
27	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A1
28	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3

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

29	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3
30	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3
31	2018-004252-38	A study of belantamab mafodotin compared to a combination of pomalidomide and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38	A3
32	NCT04177823	A Study of Belantamab Mafodotin to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04177823	A1
33	NCT03828292	An Open-label, Dose Escalation Study in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Anti Myeloma Treatments	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03828292	A1
34	NCT04484623	Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04484623	E2

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

		Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma		
35	NCT04091126	Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) With Belantamab Mafodotin Versus VRd Alone in Transplant Ineligible Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04091126	E2
36	NCT02064387	Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of GSK2857916	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02064387	E2
37	NCT04246047	Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246047	E2
38	NCT03763370	Expanded Access Request Program for Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03763370	E4
39	NCT03715478	Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03715478	E2
40	2018-002816-29	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29	E2

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

		Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma		
41	2018-002816-29	Open-label single-arm study of GSK2857916 in combination with Pembrolizumab in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29	A3
42	2018-003993-29	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	E2
43	2018-003993-29	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	A3
44	2018-003993-29	Phase III study of belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone (B-Vd) versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29	A3

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

45	NCT04126200	Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04126200	A1
46	2019-001138-32	Platform Study of GSK2857916 as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32	A1
47	NCT03848845	Study Evaluating Safety, Tolerability and Clinical Activity of GSK2857916 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03848845	E2
48	NCT04162210	Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04162210	A1
49	2017-004689-93	study to evaluate the safety of the study drug, GSK2857916, at different doses and how well it works to treat people with multiple myeloma when taken together with Lenalidomide Plus Dexamethasone (Treatment Arm A), or	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004689-93	E2

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

		Bortezomib Plus Dexamethasone (Treatment Arm B).		
50	NCT03544281	To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544281	E2

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205678 DREAMM-2 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>TITEL: Unverblindete, randomisierte, zweiarmige Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats GSK2857916 (Belantamab-Mafodotin) in der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (MM), die zuvor drei oder mehr Therapielinien erhalten haben, refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und einer Immunmodulierenden Substanz sind und bei denen eine Behandlung mit einem Anti-CD38 Antikörper versagt hat (DREAMM-2).</p> <p>Title (original): 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)</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Das Multiple Myelom ist eine seltene, heterogene maligne Erkrankung, die durch eine Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist. Plasmazellen entsprechen dem letzten Stadium der Differenzierung der B-lymphatischen Zellen, dementsprechend wird das Multiple Myelom nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugeordnet.</p> <p>Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug conjugate, (ADC)) das an das B-Zell Maturation (Reifungs-)-Antigen (BCMA) bindet. Es besteht aus einem humanisierten monoklonalen Antikörper (mAK), an den mittels eines Cystein-Linkers</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>eine zytotoxische Substanz, der Mikrotubulininhibitor Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) gebunden ist.</p> <p>Erste klinische Daten vom 26. Juni 2017 aus der Studie BMA117159 (DREAMM-1) an intensiv vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (RRMM) (n=35, Dosis: 3,4 mg/kg) haben eine Gesamtansprechrate (ORR) von 60% gezeigt [95% KI: 42,1%, 76,1%].</p> <p>In dieser Studie wurde der maximale Effekt bezüglich ORR bei einer Dosierung von 3,4 mg/kg beobachtet, aber bei einer erheblichen Anzahl der Studienteilnehmer wurden ein Aufschieben der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich, damit unerwünschte Ereignisse behandelt werden konnten. Um zusätzliche Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei einer niedrigeren Dosis zu generieren und dabei den Patienten eine Möglichkeit zu bieten, klinisch zu profitieren, wurde ein zweiter Behandlungsarm mit einer Dosis von 2,5 mg/kg in diese Studie aufgenommen.</p> <p>Das zweiarmige Design mit zwei Dosierungen von Belantamab-Mafodotin und einer Zwischenauswertung zur Überprüfung der Wirksamkeit beider Dosierungen (futility analysis) ist für diese Population gerechtfertigt, da es für diese schwer erkrankten und mehrfach vorbehandelten Studienteilnehmer keine zugelassene alternative Vergleichsbehandlung gibt.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Die wichtigsten <u>Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 Jahre • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status von 0-2 • Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines Multiplen Myeloms (MM) gemäß der IMWG (International Myeloma Working Group) Definition und <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bereits durchgeführte Stammzelltransplantation oder dafür ungeeignet und ▪ Versagen auf mindestens drei vorausgegangene Anti-Myelom Behandlungen, darunter ein CD38-Antikörper in Mono- oder Kombinationstherapie und ▪ Refraktär auf IMiD (z.B. Lenalidomid oder Pomalidomid und PI (z.B. Bortezomib, Ixazomib oder Carfilzomib)

		<ul style="list-style-type: none"> • Bei dem Teilnehmer liegt eine messbare Läsion vor, wobei mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft <ul style="list-style-type: none"> ▪ M-Protein im Serum $\geq 0,5$ g/dl (≥ 5 g/l) ▪ M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 Std ▪ Test auf freie Leichtketten (FLC) im Serum: Konzentration der beteiligten FLC ≥ 10 mg/l (≥ 100 mg/l) und anormaler Quotient der freien Leichtketten im Serum ($< 0,26$ oder $> 1,65$) • Teilnehmer mit der Vorgeschichte einer autologen Stammzelltransplantation sind für die Studienteilnahme geeignet, vorausgesetzt die folgenden Eignungskriterien sind erfüllt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Transplantation fand > 100 Tage vor der Aufnahme statt ▪ Keine aktive(n) Infektion(en) ▪ Der Teilnehmer erfüllt alle übrigen in diesem Prüfplan beschriebenen Eignungskriterien • Adäquate Organfunktionen (Leber, Niere, Herz/Kreislauf und Blutwerte) • Alle vorhergehenden Arzneimittelnebenwirkungen müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses \leq Grade 1 (NCI-CTCAE) sein, mit Ausnahme von Alopezie und peripherer Neuropathie von Grad 2 <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Anti-Myelom Therapie innerhalb von 14 Tagen oder von fünf Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, oder Plasmapherese innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Einnahme von Studienmedikation • Systemische Behandlung mit hoch dosiertem Steroid (äquivalent von ≥ 60 mg Prednison, täglich für ≥ 4 Tage) innerhalb der letzten 14 Tage, wenn dieses zur Behandlung von MM oder nicht-MM Erkrankungen gegeben wurde • Symptomatische Amyloidose, aktive „Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Myelom-Protein und Hautveränderungen“ (POEMS) Syndrom, aktive Plasmazelleukämie zum Zeitpunkt des Screenings • Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation • Einnahme einer anderen Studienmedikation innerhalb von 14 Tagen oder von fünf Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, vor der ersten Einnahme von Studienmedikation dieser Studie. Frühere Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Einnahme von Studienmedikation dieser Studie.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>Frühere Behandlung mit einer gezielten Therapie gegen das BCMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maligne Erkrankungen (andere als Multiples Myelom) von denen der Studienteilnehmer seit mehr als 2 Jahren als geheilt gilt und die nach Meinung des Prüfarztes und des medizinischen Monitors des Sponsors keine Auswirkungen auf die Bewertung des Behandlungseffekts das aktuellen MMs in dieser Studie haben • Anzeichen für ein kardiovaskuläres Risiko <p>Die Studie wurde in 58 Studienzentren in 8 Ländern, Australien (Anzahl der Studienzentren: n=2), Deutschland (n=6), Frankreich (n=6), Großbritannien (n=7), Italien (n=4), Kanada (n=3), Spanien (n=9) und USA (n=21), durchgeführt.</p> <p>Nach Abschluss der Rekrutierung aller Studienteilnehmer für den randomisierten Hauptteil der Studie, die mit einer zuvor eingefrorenen flüssigen Lösung mit Belantamab-Mafodotin behandelt wurden, und mit der Verfügbarkeit eines Lyophilisat zur Aufbereitung von Belantamab-Mafodotin, wurde eine Kohorte von weiteren 25 Studienteilnehmern eingeschlossen. Die Teilnehmer dieser Kohorte wurden in 8 Studienzentren in USA (Anzahl der Patienten: n=24) sowie ein Studienzentrum in Australien (n=1) eingeschlossen und hatten einen mit der Hauptstudie identischen Studienablauf.</p> <p>Insgesamt wurden 30 der Studienteilnehmer in die augenbezogenen Teilstudie eingeschlossen, davon 17 Patienten mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht und 13 Patienten mit einer Dosierung von 3,4 mg/kg Körpergewicht, die innerhalb der ersten 4 Zyklen topische Kortikosteroide in ein Auge erhalten haben.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Für den Hauptteil der Studie gab es zwei Behandlungsarme mit unterschiedlichen Dosierungen von Belantamab-Mafodotin.</p> <p>Behandlungsarm 1: (n=97) Belantamab-Mafodotin (eingefrorene flüssige Lösung) 2,5 mg/kg Körpergewicht</p> <p>Behandlungsarm 2: (n=99) Belantamab-Mafodotin (eingefrorene flüssige Lösung) 3,4 mg/kg Körpergewicht</p> <p>Die Studienmedikation wurde einmal alle 3 Wochen am Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>Die Infusion erfolgte über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten.</p> <p>Dosisanpassungen konnten ab dem ersten Zyklus unter Anwendung der im Protokoll festgelegten Kriterien und der dort gegebenen Anleitung erfolgen.</p> <p>Die Studienteilnehmer werden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität oder bis zu einem bestätigten kompletten Ansprechen, beziehungsweise bis zum Tod oder dem Widerruf der Einverständniserklärung, behandelt.</p> <p>Eine Prä-Infusionsmedikation ist nicht erforderlich, außer sie wird vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet.</p> <p>In den Studienaufbau ist eine unabhängige Kohorte von 25 zusätzlichen Teilnehmern einbezogen: Behandlungsarm 3: (n=25) Belantamab-Mafodotin (Lyophilisat) 3,4 mg/kg Körpergewicht</p> <p>Diese Kohorte wurde nach Abschluss der Rekrutierung aller Studienteilnehmer für den Hauptteil der Studie und nachdem das Lyophilisat verfügbar wurde, eingeschlossen. Das Dosierungs- und Behandlungsschema war identisch zu dem des Hauptteils der Studie.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin bei Studienteilnehmern mit Multiplen Myelom mit drei oder mehr vorausgegangenen Therapielinien, die gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator refraktär sind und bei denen während der Behandlung mit einem CD38-Antikörper eine Krankheitsprogression eingetreten ist.</p>
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primärer Endpunkt <u>Gesamtansprechrate (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Teilnehmer mit bestätigtem partiellem Ansprechen (PR) oder besser (einschließlich sehr gutes partielles Ansprechen [VGPR], vollständiges Ansprechen [CR] und stringentes vollständiges Ansprechen [sCR]) gemäß den Ansprechkriterien der IMWG, festgestellt von einem unabhängigen Gutachterkomitee (Independent Review Committee, IRC) <p>Sekundäre Endpunkte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Teilnehmer mit bestätigter PR oder besser (einschließlich VGPR, CR oder sCR) nach IMWG-Kriterien, festgestellt durch den Prüfarzt <p><u>Klinische Verbesserungsrate (CBR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Teilnehmer mit bestätigtem minimalem Ansprechen (MR) oder besser nach IMWG-Kriterien, festgestellt von einer IRC <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit vom ersten dokumentierten Anzeichen eines partiellen Ansprechens (PR) oder besser bis zum Datum des ersten Auftretens einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) gemäß den IMWG-Kriterien oder Tod aufgrund einer Krankheitsprogression (PD) bei Teilnehmern, die ein Gesamtansprechen, d.h. ein bestätigtes partielles Ansprechen (PR) oder besser erreichen <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Anzeichen für ein Ansprechen (partielles Ansprechen [PR] oder besser) <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod jeglicher Ursache <p><u>Zeit bis zur Progression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression (PD) gemäß den IMWG-Kriterien oder bis zum Tod aufgrund der Krankheitsprogression (PD) <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-MY20 <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schwere von UE sowie Tod <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE ▪ SUE ▪ UE von besonderem Interesse ▪ Okulare Befunde ophthalmischer Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> • klinische und Laboruntersuchungen (Hämatologie und Chemie, körperliche Untersuchung, Messung der Vitalzeichen und diagnostische Tests) • symptomatische unerwünschte Wirkungen (vom Teilnehmer selbst angegeben) <ul style="list-style-type: none"> ▪ PRO-CTCAE ▪ NEI-VFQ-25 ▪ OSDI <p>Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrationen von GSK2857916 (ADC, Gesamt-mAK und Cys-mcMMAF). Abgeleitete Werte der Pharmakokinetikparameter (z.B. AUC, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}) <p>Immunogenität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Titer von Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Belantamab-Mafodotin <p>Ziele der augenbezogenen Teilstudie</p> <p>Beschreibung der Unterschiede der Hornhautbefunde in jedem Auge auf der Grundlage von Augenuntersuchungen.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Fallzahlberechnung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgangspunkt für die Fallzahlberechnung mit der Software East 6.4 war eine Ansprechrate von $\geq 33\%$ in den GSK2857916-Armen und $\leq 15\%$ historischen Kontrolle (H_0: $ORR \leq 15\%$) mit einem Signifikanzniveau von 1,25% (einseitig) • Ungefähr 170 Studienteilnehmer sollten voruntersucht werden, damit mindestens 155 Studienteilnehmern an ungefähr 60 Prüfstellen eingeschlossen werden können (65 pro Studienarm und 25 weitere Teilnehmer in die unabhängige Kohorte mit dem lyophilisiertem Medikament) • Simulationen mit 65 Studienteilnehmern pro Behandlungsarm ergaben eine Teststärke von 86,90% bei einem einseitigen Typ 1 Fehler von 1,23% • Wegen der Überrekrutierung wurden etwa 200 Studienteilnehmer (100 pro Behandlungsarm) randomisiert und mit der eingefrorenen flüssigen Lösung behandelt. Bei der finalen Auswertung wird die Nullhypothese abgelehnt, wenn die untere Grenze des exakten 2-seitigen 97,5%-Konfidenzintervall die Rate von 15% übertrifft <p>Interim Analysen (IA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jeden Behandlungsarm wurde eine IA (futility Analyse) für den Endpunkt ORR geplant, wenn für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>ca. 25 Studienteilnehmer (ca. 38% der geplanten Daten) Daten vorlagen</p> <ul style="list-style-type: none"> Abbruchschwelle wurde auf ORR=0,16 (d.h. vier Responder von 25 behandelten Studienteilnehmern) festgelegt
8	<p>Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Die Randomisierung für den Hauptteil erfolgte zentral mittels IVRS Studienteilnehmer wurden zufällig, basierend auf einem - unter Aufsicht des Sponsors erstellten - computergestützten Randomisierungsplan, einem von zwei Behandlungsarmen, mit unterschiedlichen Dosierungen von Belantamab-Mafodotin, zugeordnet Randomisierung wurde durch die Verwendung zufällig umgestellter Blöcke, gleichgewichtet und durch das ISS-Staging (I, II, III) und den Refraktäritätsstatus (nicht-refraktär, refraktär auf PI oder IMiD oder refraktär auf beide PI und IMiD) stratifiziert Eine Randomisierung für die unabhängige Kohorte der mit Lyophilisat behandelten Studienteilnehmer erfolgte nicht Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der nicht vorhandenen Verblindung (offene Studie) wird das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft <p>Zusätzlich wurde bei der Studie eine Subpopulation mit geplant bis zu 30 Teilnehmern (15 pro Dosierungsstufe) ausgewertet, um die Wirkung von zur Anwendung am Auge bestimmten topischen Kortikosteroiden auf mit Belantamab-Mafodotin assoziierte, die Hornhaut betreffende, Befunde zu untersuchen und diese Befunde näher zu beschreiben.</p>
9	Verblindung	Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene Studie, bei der weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte gegenüber der Behandlung verblindet waren.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist ein Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Es wird kein Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen mit unterschiedlicher Dosierung von Belantamab-Mafodotin durchgeführt.</p> <p>Die Wirksamkeitsendpunkte wurden entsprechend der 2016 International Myeloma Working Group (IMWG) Response Criteria bewertet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> • durch ein IRC (Independent Review Committee) • durch den Prüfarzt <p>Remissionskategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: bestätigtes partielles Ansprechen (PR) oder besser <ul style="list-style-type: none"> ▪ sCR: stringentes vollständiges Ansprechen ▪ CR: vollständiges Ansprechen ▪ VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen ▪ PR: partielles Ansprechen • CBR: MR oder ORR • MR: minimales Ansprechen • SD: stabile Erkrankung <p>Patienten mit unbekannter oder nicht beobachteter Response werden als non-Responder gezählt.</p> <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und prozentualer Anteil der Ansprechkategorien ORR, PR, VGPR, CR, sCR, MR, SD • Übereinstimmung zwischen dem IRC und dem Prüfarzt wird prozentual angegeben. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Gesamtansprechrates (ORR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit ORR • Exaktes zweiseitiges 95% und 97,5% Konfidenzintervall • Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und IRC <p><u>Klinische Verbesserungsrate (CBR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit CBR (MR oder besser) • Exaktes zweiseitiges 95% und 97,5% Konfidenzintervall • Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> • Mediane PFS, erstes und drittes Quartil, 6-monatige PFS Rate sowie die 95% KI werden anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. • Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Analyse: Median, Quartil • Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC <p><u>Dauer des Ansprechens (DoR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier Methode für Patienten mit bestätigter PR oder besser. • Median, erstes und drittes Quartil sowie 95% KI nach der Brookmeyer-Crowley Methode • Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC <p><u>Zeit bis zur Progression (TTP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier Methode • Median, erstes und drittes Quartil sowie 95% KI berechnet anhand der Brookmeyer-Crowley Methode • Basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes und des IRC <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier Methode: Median, erstes und drittes Quartil sowie deren 95% KI. Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt von 6, 12 und 18 Monaten • Graphische Darstellung der Überlebenskurven
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Datenschnitt: 21.06.2019</p> <p>Screening: N=293</p> <p>Studieneinschluss: N=221</p> <p>Randomisierung: N=196</p> <p>Lyophilisat Kohorte: N=25</p> <p>Behandlungsarm 1 (randomisiert) (2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</p> <p>Analyse-Population: N=97</p> <p>Safety-Population: N=95</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: 73 (77%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD: 59 (62%) ▪ UE: 7 (7%) ▪ Widerruf der Einwilligung: 1 (1%) ▪ Entscheidung des Arztes: 4 (4%) ▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%) <p>Behandlungsarm 2 (randomisiert) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin): Analyse-Population: N=99 Safety-Population: N=99</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: 74 (75%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD: 56 (57%) ▪ UE: 10 (10%) ▪ Widerruf der Einwilligung: 3 (3%) ▪ Entscheidung des Arztes: 4 (4%) ▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%) <p>Behandlungsarm 3 (Lyophilisat Kohorte) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin): Analyse-Population: N=25 Safety-Population: N=24</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: 14 (58%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD: 11 (46%) ▪ UE: 1 (4%) ▪ Widerruf der Einwilligung: 0 ▪ Entscheidung des Arztes: 2 (8%) ▪ Fehlende Wirksamkeit: 0 <p>Datenschnitt: 31.01.2020</p> <p>Behandlungsarm 1 (randomisiert) (2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin): Analyse-Population: N=97 Safety-Population: N=95</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Behandlung 10 (11%) • Behandlungsabbruch: 85 (89%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD: 69 (73%) ▪ UE: 8 (8%)

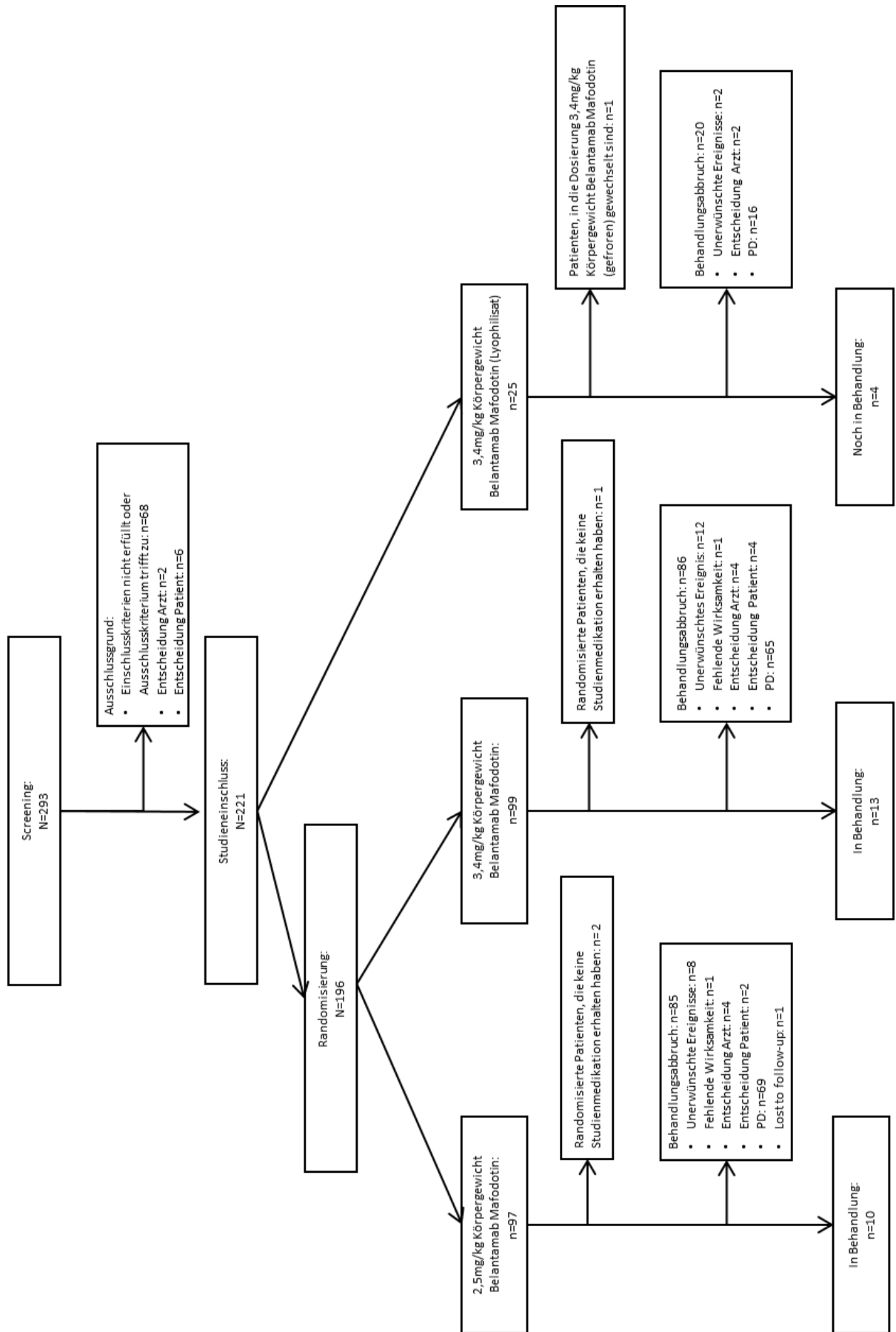
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Widerruf der Einwilligung: 2 (2%) ▪ Entscheidung des Arztes: 4 (4%) ▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%) ▪ Lost to follow-up: 1 (1%) <p>Behandlungsarm 2 (randomisiert) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</p> <p>Analyse-Population: N=99 Safety-Population: N=99</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Behandlung: 13 (13%) • Behandlungsabbruch: 86 (87%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD: 65 (66%) ▪ UE: 12 (12%) ▪ Widerruf der Einwilligung: 4 (4%) ▪ Entscheidung des Arztes: 4 (4%) ▪ Fehlende Wirksamkeit: 1 (1%) <p>Behandlungsarm 3 (Lyophilisat Kohorte) (3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin):</p> <p>Analyse-Population: N=25 Safety-Population: N=24</p> <p style="text-align: right;">n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Behandlung: 4 (17%) • Behandlungsabbruch: 20 (83%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD: 16 (67%) ▪ UE: 2 (8%) ▪ Entscheidung des Arztes: 2 (8%)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studienbeginn: 18.06.2018</p> <p>1. Datenschnitt: 21.06.2019</p> <p>2. Datenschnitt: 20.09.2019</p> <p>3. Datenschnitt: 31.01.2020</p> <p>Voraussichtliches Studienende: November 2020</p> <p>Mediane Nachbeobachtungszeit:</p> <p>Behandlungsarm 1 (2,5 mg/kg), n=97: 6,28 Monate</p> <p>Behandlungsarm 2 (3,4 mg/kg), n=99: 6,87 Monate</p> <p>Behandlungsarm 3 (3,4 mg/kg Lyo), n=25: 5,29 Monate</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Studienkontakt oder Tod.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Charakteristika der Studienteilnehmer zu Baseline sind in Modul 4.3.2.3 beschrieben.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt es sich um eine randomisierte zwearmige Studie, in der die Studienmedikation in zwei verschiedenen Dosierungen getestet wurde. Durch die Randomisierung wurde die Äquivalenz der Gruppen bei Baseline gewährleistet. Ein Vergleich der beiden Studienarme fand nicht statt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Für die Analysen wurde Teilnehmer, die in allen Studienabschnitten mit der gleichen Dosis des Studienmedikaments [2,5 mg/kg Körpergewicht/ 3,4 mg/kg Körpergewicht bzw. 3,4 mg/kg Körpergewicht (Lyophilisat)] behandelt wurden, in einer Gruppe zusammengefasst. All treated Population (n=221) <ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=97 • 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=99 • 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin (Lyophilisat) n=25 Safety-Population (n=218) <ul style="list-style-type: none"> • 2,5 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=95 • 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin: n=99 • 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin (Lyophilisat) n=24
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) sind in Modul 4.3.2.3.4 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
18	Zusätzliche Analysen	<p>Gemäß RAP waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt ORR nach folgenden Faktoren geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl vorheriger Therapielinien (≤ 4, > 4) • Cytogenetisches Risiko (hoch, nicht hoch) • Alter (18-< 65, 65-< 75, ≥ 75) • Geschlecht (m/w) • Ethnie (kaukasisch, afroamerikanisch, andere) • ISS Stadium bei Screening (I, II, III, andere (unbekannt oder fehlend)) • Status der Niereninsuffizienz zu Baseline in eGFR ml/min/1,73 m² (Normal (≥ 90), Mild (≥ 60, < 90), Moderat (≥ 30, < 60), schwer (≥ 15, < 30)) • Refraktär gegenüber vorheriger Krebstherapie (irgendein PI, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, irgendein IMiD, Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, irgendein monoklonaler Antikörper, Elotuzumab, Isatuximab, Daratumumab (in Kombination und alleine), PI+IMiD, Daratumumab+PI+IMiD, Pentarefraktär) <p>Post-hoc wurde noch eine Subgruppenanalyse nach dem Faktor extramedulläre Erkrankung bei Screening (ja/nein) durchgeführt.</p>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) zu unerwünschten Ereignissen sind in Modul 4.3.2.3.4 dargestellt.
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Die Ergebnisse der Studie 205678 (DREAMM-2) zeigten, dass die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin in einer stark vorbehandelten Population wirksam ist und ein handhabbares Sicherheitsprofil aufweist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die nachgewiesene ORR von 31% (2,5 mg/kg) und 34% (3,4 mg/kg) und insbesondere das tiefe und dauerhafte Ansprechen bestätigen, dass Belantamab-Mafodotin eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Aktivität aufweist. • Sowohl die Dosierung 2,5 mg/kg als auch 3,4 mg/kg, die alle drei Wochen als etwa 30-minütige Infusion verabreicht werden, haben ein positives Nutzen/Risiko-Profil mit ähnlicher klinischer Aktivität. • Die 2,5 mg/kg-Dosis erforderte weniger häufige Dosisverzögerungen und -senkungen und scheint eine geringere Inzidenz von unerwünschten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation 205678 (DREAMM-2)
		<p>Ereignissen wie Thrombozytopenie, Infektionen und Blutungen aufzuweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine neuen Sicherheitssignale <p>Auf der Grundlage der verfügbaren Wirksamkeits-, Sicherheits- und PK-Daten beträgt die empfohlene Dosis von Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg alle 3 Wochen.</p>
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k.A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel limitiert (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205678 (DREAMM-2)

Studie: 205678 (DREAMM-2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht: A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM-2) vom 18. November 2019	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten der Studie 205678 werden in die Behandlungsarme 2,5 mg/kg Körpergewicht und 3,4 mg/kg Körpergewicht randomisiert. Ein Vergleich der beiden Studienarme findet nicht statt und es wird lediglich der für das Dossier relevante 2,5 mg/kg Körpergewicht Studienarm betrachtet. Die Studie wird somit wie eine nicht randomisierte Studie bewertet.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie 205678 (DREAMM-2) erfolgte eine Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsarme 2,5 mg/kg Körpergewicht und 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin.

Nachdem alle Patienten für den randomisierten Teil der Studie eingeschlossen waren und Belantamab-Mafodotin als Lyophilisat verfügbar war, wurden 25 Patienten in die Lyophilisat-Kohorte der Studie eingeschlossen und mit 3,4 mg/kg Körpergewicht Belantamab-Mafodotin, analog zu den randomisierten Patienten, behandelt.

Eine zeitliche Parallelität der Behandlungsarme wurde eingehalten.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205678 (DREAMM-2) wurde als randomisierte, offene Studie ohne Kontrollarm durchgeführt. Die stratifizierte Randomisierung wurde zentral mit einem interaktiven Randomisierungssystem durchgeführt.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205678 (DREAMM-2) wurde als randomisierte, offene Studie durchgeführt, bei der weder Patient noch die behandelnde Person verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 205678 (DREAMM-2) wurde als randomisierte, offene Studie durchgeführt, bei der weder Patient noch die behandelnde Person verblindet waren.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: klinische Verbesserungsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Minimal Residual Disease**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: OSDI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-MY20

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: NEI-VFQ-25**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: UE, SUE, UE CTCAE ≥ 3 , SUE, die zum Tod führten, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zur Dosisreduktion führten, UE, die zur Unterbrechung oder Verzögerung führten, UE von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.
UE wurden nach MedDRA kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: PRO-CTCAE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie 205678 (DREAMM-2) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
