

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin

Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte.....	15
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit.....	23
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	30
2.4 Statistische Methoden.....	31
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	33
3.1 Mortalität	38
3.2 Morbidität	39
3.3 Lebensqualität.....	40
3.4 Sicherheit.....	41
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	48
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Belantamab-Mafodotin.....	48
4.2 Design und Methodik der Studie.....	48
4.3 Mortalität	51
4.4 Morbidität	51
4.5 Lebensqualität.....	51
4.6 Sicherheit.....	52
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	54
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	55
Referenzen.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie DREAMM-2	9
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie DREAMM-2	12
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung	15
Tabelle 5:	GSK-Skala für korneale Ereignisse	24
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte	30
Tabelle 7:	Analyse-Populationen der Studie DREAMM-2	31
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben zur Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG	33
Tabelle 9:	Charakterisierung der Patientinnen und Patienten in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG	34
Tabelle 10:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG	37
Tabelle 11:	Folgetherapien in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Datenschnitt 31.01.2020	38
Tabelle 12:	Gesamtüberleben in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG; Datenschnitt 31.01.2020	38
Tabelle 13:	Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Datenschnitt 20.09.2019	39
Tabelle 14:	Rücklaufquoten des EORTC QLQ-MY20, Datenschnitt 20.09.2019	39
Tabelle 15:	Rücklaufquoten des NEI VFQ-25, Datenschnitt 20.09.2019	40
Tabelle 16:	Ergebnisse des NEI VFQ-25 in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 20.09.2019	41
Tabelle 17:	Zusammenfassung der UE in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020	42
Tabelle 18:	UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020	42
Tabelle 19:	UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020	43
Tabelle 20:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020	44
Tabelle 21:	UE von besonderem Interesse in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020	44
Tabelle 22:	Rücklaufquoten des OSDI, Datenschnitt 20.09.2019	46
Tabelle 23:	Ergebnisse zum OSDI in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 20.09.2019	47
Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die bewertungsrelevante Behandlungskohorte der Studie DREAMM-2	55

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cys-mcMMAF	Cysteine-maleimidocaproyl monomethyl auristatin-F
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IMWG	International Myeloma Working Group
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q3W	einmal alle 3 Wochen
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module

QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. September 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Belantamab-Mafodotin (BLENREP®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich gemäß Zulassung auf folgende Indikation:

Zur Behandlung des multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Belantamab-Mafodotin wird als Monotherapie angewendet. Gemäß Fachinformation (FI) beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (Q3W). Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen [9].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgründe
Studien zu Belantamab-Mafodotin				
Studie 205678 (DREAMM-2) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studie BMA117159 (DREAMM-1) ²⁾	Nein	Nein	Nein	Behandlung der meisten Untersuchten mit einer von der FI abweichenden Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> Dosisfindungsstudie (n = 38, Teil A): Belantamab-Mafodotin 0,03 bis 4,6 mg/kg KG entweder Q3W oder einmal wöchentlich für 3 Wochen. Expansionskohorte (n = 35, Teil B): Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg KG Q3W bis zu 16 Zyklen.
Studie 207495 (DREAMM-3)	Ja ³⁾	Nein	Nein	Phase-III-Studie zur Untersuchung von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid plus niedrigdosiertes Dexamethason bei RRMM. Noch laufend, keine Ergebnisse verfügbar. Geplantes Studienende 2024.

¹⁾ Pivotal Studie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

³⁾ Studienprotokoll.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; KG: Körpergewicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q3W: einmal alle 3 Wochen; RRMM: rezidiviertes und/oder refraktäres multiples Myelom.

Zur Nutzenbewertung für Belantamab-Mafodotin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Belantamab-Mafodotin
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 205678 (DREAMM-2) [10] sowie Auswertungen weiterer Datenschnitte der Studie DREAMM-2

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung für Belantamab-Mafodotin basiert auf der Zulassungsstudie DREAMM-2. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie DREAMM-2

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei der Studie DREAMM-2 handelt es sich eine Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin bei Patientinnen und Patienten mit MM, die zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten haben, refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD sind und bei denen eine Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper versagt hat. Die untersuchten Dosierungen umfassen 2,5 und 3,4 mg/kg KG¹⁾, welche in 2 parallelen Kohorten bzw. Behandlungsarmen angewendet wurden. Die Zuteilung zu den 2 Dosierungen erfolgte in einer 1:1-Randomisierung.</p> <p>Studienteilnehmende einer weiteren Kohorte wurden mit Belantamab-Mafodotin in Darreichungsform eines Lyophilisats in der Dosierung 3,4 mg/kg KG behandelt. Diese Kohorte wurde initiiert, nachdem die Rekrutierung für die ersten 2 Kohorten, die mit einer zuvor eingefrorenen Lösung behandelt wurden, abgeschlossen und die lyophilisierte Darreichungsform verfügbar war.</p> <p>Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgt bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate (ORR).</p> <p>Die Studie DREAMM-2 beinhaltet zusätzlich eine Substudie zu ophthalmischen Untersuchungen, an der 30 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten teilnehmen sollten. Ziel der Substudie war die Untersuchung des Effektes von Steroid-Augentropfen auf korneale Ereignisse.</p> <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Studie endet, wenn 60 % der Studienteilnehmenden gestorben sind, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder Lost to Follow-up sind, und alle Patientinnen und Patienten mit kornealen Ereignissen bis zu 12 Monate nach der letzten Behandlungsdosis nachbeobachtet wurden.</p> <p>Die primäre Analyse der Studienergebnisse liegt vor.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre. • ECOG-PS: 0–2. • Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines MM gemäß IMWG-Definition und <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhalt einer SZT oder Ungeeignetheit für SZT; ○ Versagen auf mindestens 3 vorausgegangene Anti-Myelom-Therapien, darunter ein CD38-Antikörper (z. B. Daratumumab) in Mono- oder Kombinationstherapie und Refraktärität auf einen IMiD (z. B. Lenalidomid oder Pomalidomid) und einen PI (z. B. Bortezomib, Ixazomib oder Carfilzomib). • Vorliegen einer messbaren Erkrankung, definiert über mindestens eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein im Serum $\geq 0,5$ g/dl; ○ M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 h; ○ Test auf FLC im Serum: Konzentration der beteiligten FLC ≥ 10 mg/dl und anormaler Quotient der FLC im Serum ($< 0,26$ oder $> 1,65$). • Bei vorangegangener autologer SZT musste die Transplantation > 100 Tage zurückliegen und es durfte keine aktive Infektion vorliegen. • Adäquate Organfunktionen (Leber, Niere, Herz/Kreislauf und Blutwerte). • Alle vorherigen behandlungsbedingten Toxizitäten müssen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses \leq CTCAE-Grade 1 aufweisen, mit Ausnahme von Alopezie und peripherer Neuropathie des Grades 2.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Anti-Myelom-Therapie innerhalb von 14 Tagen oder von 5 Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, oder Plasmapherese innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Einnahme von Studienmedikation. • Systemische Behandlung mit hochdosierten Steroiden (äquivalent zu ≥ 60 mg Prednison täglich für ≥ 4 Tage) innerhalb der letzten 14 Tage, wenn diese zur Behandlung von MM- oder nicht-MM-Erkrankungen gegeben wurde. • Symptomatische Amyloidose, aktives POEMS-Syndrom, aktive Plasmazellleukämie zum Zeitpunkt des Screenings. • Vorausgegangene allogene SZT. • Gegenwärtige Hornhauterkrankung mit Ausnahme einer leichten punktförmigen Keratopathie • Einnahme einer anderen Prüfmedikation innerhalb von 14 Tagen oder von 5 Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, vor der ersten Einnahme von Studienmedikation dieser Studie. Frühere Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Einnahme von Studienmedikation dieser Studie. Frühere Behandlung mit einer gezielten Therapie gegen das BCMA. • Anzeichen für eine Schleimhaut- oder innere Blutung. • Vorhandensein einer aktiven Nierenerkrankung (Infektion, Dialysepflicht oder andere Erkrankung, die die Sicherheit der/s Studienteilnehmenden beeinträchtigen könnte). Personen mit isolierter Proteinurie infolge von MM waren teilnahmeberechtigt, sofern sie die im Protokoll definierten Kriterien erfüllten. • Gegenwärtige instabile Leber- oder Gallenerkrankung gemäß Beurteilung des Prüfpersonals, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, persistierende Gelbsucht oder Zirrhose. Stabile chronische Lebererkrankung (einschließlich Gilbert-Syndrom oder asymptomatische Gallensteine) oder hepatobiliäre Beteiligung der Malignität ist akzeptabel, wenn ansonsten die Einschlusskriterien erfüllt sind. • Andere maligne Erkrankungen als MM, mit Ausnahme von denen die/der Studienteilnehmende seit mehr als 2 Jahren als geheilt gilt und die nach Meinung des Prüfpersonals und des medizinischen Monitors keine Auswirkungen auf die Bewertung des Behandlungseffekts in dieser Studie haben. Personen mit kurativ behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs können eingeschlossen werden. • Anzeichen für kardiovaskuläres Risiko. • Schwangere und stillende Frauen. • Aktive Infektion, die eine antibiotische, antivirale oder antimykotische Therapie erfordert. • HIV-Infektion. • Vorhandensein von Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-B-Core-Antikörpern beim Screening oder innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation. • Positiver Test auf Hepatitis-C-Antikörper oder Hepatitis-C-RNA beim Screening oder innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Intervention und Zahl der Studienteilnehmenden	<ul style="list-style-type: none"> • Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG¹: n = 97 • Belantamab-Mafodotin 3,4 mg/kg KG: n = 99 • Belantamab-Mafodotin-Lyophilisat (3,4 mg/kg KG): n = 25

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort 58 Studienzentren in 8 Ländern: 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).</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 18.06.2018 • Einschluss letzte/r Patient/in: 02.01.2019 • Voraussichtliches Studienende gemäß Modul 4: November 2020 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse der Studienergebnisse (6 Monate nach Einschluss des letzten Patienten / der letzten Patientin): 21.06.2019 • 90-Tage-Update: 20.09.2019 • 13-Monate-Update: 31.01.2020 • OS-Update: zum Studienende geplant
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt ORR gemäß IRC</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß lokaler Bewertung • Klinische Verbesserungsrate • Dauer des Ansprechens • Zeit bis zum Ansprechen • Progressionsfreie Zeit • Zeit bis zur Progression • Gesamtüberleben • UE, SUE, UE von besonderem Interesse • Befunde der augenärztlichen Untersuchung • Pharmakokinetik • Inzidenz und Titer von Anti-Drug-Antikörper gegen Belantamab-Mafodotin • Symptomatische UE und damit verbundene Auswirkungen, gemessen mit PRO-CTCAE, NEI VFQ-25 und OSDI • Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 <p>Explorativ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen klinischem Ansprechen und anderen biologischen Charakteristika einschließlich BCMA-Expression auf Tumorzellen und Serum-BCMA-Spiegel • Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und dem Ansprechen auf Belantamab-Mafodotin • Bewertung krankheits- und therapiebezogener Symptome und Auswirkungen auf Funktionen und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Qualitative Interviews) • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Belantamab-Mafodotin-Exposition und klinischen Endpunkten • Beurteilung der MRD bei Personen, die VGPR oder besser erreichen • Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit, Immunogenität und Pharmakokinetik von Belantamab-Mafodotin in einer lyophilisierten Form (bei ca. 25 Personen) <p>Substudie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Bewertung der Effekte topischer Kortikosteroide auf die Hornhautbefunde bei etwa 30 Personen, die in den ersten 4 Zyklen monokulare topische Kortikosteroide erhalten

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<p>Im CSR wurden für den Endpunkt ORR für folgende im SAP definierten Variablen Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter in Jahren (18 bis < 65; 65 bis < 75; ≥ 75) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Ethnischer Hintergrund (weiß; schwarz; andere) • ISS-Stadium zum Screening (I, II, III, andere) • Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu Baseline gemäß GFR in ml/min/1,73 m² (normal (≥ 90); gering (≥ 60 bis < 90); moderat (≥ 30 bis < 60); schwer (≥ 15 bis < 30)) • Anzahl vorheriger Therapielinien (≤ 4; > 4) • Typ des Myelom (IgG; Nicht-IgG) • Cytogenetisches Risiko (hoch; andere (kein hohes cytogenetisches Risiko und alle anderen)) • Refraktärität gegenüber vorherigen Therapien (jeglicher PI; Bortezomib; Carfilzomib; Ixazomib; jeglicher IMiD; Thalidomide; Lenalidomide; Pomalidomide; jeglicher monoklonaler Antikörper; Elotuzumab; Isatuximab; Daratumumab (Daratumumab-Monotherapie; Daratumumab in Kombination); PI+IMiD; Daratumumab+PI+IMiD; penta-refraktär) <p>Post hoc wurde für ORR eine Subgruppenanalyse nach extramedulläre Erkrankung zu Baseline (ja; nein) durchgeführt.</p>

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

Abkürzungen: BCMA: B-Cell Maturation Antigen; CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FLC: Freie Leichtketten; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunmodulator; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; KG: Körpergewicht; MM: Multiples Myelom; MRD: Minimale Resterkrankung; NCI: National Cancer Institute; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PI: Proteasom-Inhibitor; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Myelom-Protein und Hautveränderungen; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie DREAMM-2

Intervention
<p>Belantamab-Mafodotin</p> <p>Intravenöse Infusion an Tag 1 jedes 21 Tage-Zyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: 2,5 mg/kg KG (Darreichungsform zur Herstellung der Infusionslösung: gefrorene Lösung) • Kohorte 2: 3,4 mg/kg KG (Darreichungsform zur Herstellung der Infusionslösung: gefrorene Lösung) • Kohorte 3: 3,4 mg/kg KG (Darreichungsform zur Herstellung der Infusionslösung: Lyophilisat) <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten.¹⁾²⁾ Dosismodifikationen aufgrund von UE waren im Protokoll definiert.</p> <p>Prämedikation zur Prophylaxe kornealer Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studienteilnehmenden erhielten Steroid-Augentropfen (wie z. B.: Prednisolonacetat 1 %, Prednisolonphosphat 1 %, Dexamethason 0,1 % oder ein Äquivalent): 1 Tropfen QID, beginnend 1 Tag vor jeder Belantamab-Mafodotin-Infusion und insgesamt 7 Tage in Folge. Das Weglassen oder Absetzen von prophylaktischen Steroid-Augentropfen war unter bestimmten Umständen (z. B. bei Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Toxizität in Folge der Steroid-Augentropfen) nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor erlaubt.³⁾ • Konservierungsmittelfreie künstliche Tränen sollten in jedem Auge mindestens 4- bis 8-mal täglich verabreicht werden, beginnend am Zyklus 1 Tag 1 bis zum Behandlungsende.

Intervention

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Chronische Behandlung mit oralen Steroiden war verboten mit Ausnahme der Behandlung akuter Komplikationen im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder zur Prämedikation vor der Belantamab-Mafodotin-Infusion. Steroide konnten zur Behandlung infusionsbedingter Reaktionen eingesetzt werden. Inhalative Steroide waren zur Behandlung von Asthma oder COPD-Exazerbationen erlaubt. Eine chronische Substitutionstherapie mit niedriger Dosis (≤ 10 mg Prednisolon) war bei Nebenniereninsuffizienz erlaubt.
- Eliminationswege für Belantamab-Mafodotin und Cys-mcMMAF (= aktiver Wirkstoff) sind für den Menschen nicht charakterisiert worden. Mit Protokoll-Amendment 4 (nach Datenschnitt der primären Analyse; siehe Protokolländerungen) wurde ergänzt, dass Cys-mcMMAF kein Inhibitor, Induktor oder gutes Substrat der Cytochrom-P450-Enzyme in vitro war.
- Die gleichzeitige Anwendung von Belantamab-Mafodotin und starken Inhibitoren des P-Glykoprotein sollte vermieden werden, es sei denn, dies wurde als medizinisch notwendig erachtet bzw. nur unter Vorsicht erfolgen. Als weitere Ergänzung im Protokoll-Amendment 4 wird aufgeführt, dass Cys-mcMMAF in vitro ein Substrat des P-Glykoprotein und den organischen Anionentransportproteinen (OATP) 1B1 und 1B3 ist. Starke Inhibitoren von OATP1B1 und OATP1B3 sollten vermieden werden, es sei denn, dies wurde als medizinisch notwendig erachtet.
- Plasmapherese: ab 7 Tage vor der ersten Dosis bis zum Ende der Studie nicht erlaubt.
- Jede andere nicht im Protokoll spezifizierte Krebstherapie und andere Prüfpräparate außer Belantamab-Mafodotin waren nicht erlaubt.

Erlaubte Begleitmedikation

Die Patientinnen und Patienten sollten während der Studie eine umfassende supportive Behandlung erhalten, einschließlich Transfusionen von Blutprodukten, Wachstumsfaktoren und, wenn notwendig, eine Behandlung mit Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika und Analgetika. Eine begleitende Therapie mit Bisphosphonaten war erlaubt. Zur Schmerz- oder Stabilitätskontrolle konnte eine lokale Bestrahlung eingesetzt werden.

¹⁾ Kriterien für einen permanenten Therapieabbruch:

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

²⁾ Bei allen Studienteilnehmenden, die die Studienmedikation aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder Tod abbrechen, musste das Safety-Assessment durchgeführt werden (innerhalb von 45 Tagen nach der letzten Dosis oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie). Diese Patientinnen und Patienten wurden hinsichtlich PFS, OS und nachfolgende Krebstherapien protokollgemäß nachverfolgt.

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

Abkürzungen: COPD: Chronische obstruktive Lungenerkrankung; Cys-mcMMAF: Cysteine-maleimidocaproyl monomethyl auristatin-F; KG: Körpergewicht; OATP: organischen Anionentransportproteinen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QID: quater in die; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Protokolländerungen

Es wurden 4 Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 18.01.2018 erstellt, wobei das erste Amendment (02.04.2018) noch vor Einschluss der ersten Patientinnen und Patienten und das letzte Amendment nach dem Datenschnitt der primären Analysen der Studienergebnisse erfolgte. Die wesentlichen Änderungen der Amendments 2 bis 4 sind nachfolgend zusammengefasst. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zu den Zeitpunkten der Amendments bereits in die Studie eingeschlossen waren bzw. in Bezug auf Amendment 4 noch unter Behandlung waren.

Amendment 2 (vom 30.08.2018, Republishing am 04.09.2018):

- Ausschlusskriterien:
 - Ergänzung des Ausschlusskriteriums bezüglich der Verwendung hochdosierter Steroide.
 - Klarstellung bezüglich der erforderlichen Zeitspanne seit letzter systemischer Anti-Myelom-Therapie.
 - Anpassung der QTcF-Kriterien (Erhöhung von 470 auf 480 ms).
- Hinzufügen zusätzlicher Zeitpunkte für die Pharmakokinetik-Probennahme, um den C_{max} des freien zytotoxischen Wirkstoffs (Cys-mcMMAF) zu erfassen und die Kinetik von Cys-mcMMAF und die Eliminationsphase des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats und Cys-mcMMAF besser zu definieren.
- Hinzufügen zusätzlicher Zeitpunkte für die Probennahme vom löslichen B-Zellreifungsantigen (BCMA (B Cell Maturation Antigen)), um den Effekt der Belantamab-Mafodotin-Gabe auf die Konzentration des löslichen BCMA über die Zeit als Marker der Pharmakodynamik zu erfassen.
- Klarstellende Ergänzungen, dass alle UE anhand CTCAE klassifiziert werden und die UE der Hornhaut zusätzlich sowie die Beurteilung der kornealen Ereignisse für Dosismodifikationen anhand einer Skala des Sponsors (GSK-Skala) erfolgen.

Amendment 3 (vom 17.12.2018)

Das Protokoll wurde geändert, um die Überrekrutierung in den beiden Behandlungsarmen, in denen die gefrorene Belantamab-Mafodotin-Lösung eingesetzt wurde, zu adressieren.

Aufgrund der Überrekrutierung sollte die primäre Analyse auf ca. 200 Patientinnen und Patienten der beiden Behandlungsarme und nicht auf den ursprünglich geplanten 130 Personen (ca. 65 pro Behandlungsarm) basieren. Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Daten der ersten 130 Studienteilnehmenden wurde geplant, um Fallzahlplanung bzw. das Original-Design zu berücksichtigen.

Amendment 4 (vom 21.10.2019)

Es wurde nach dem primären Datenschnitt eine vierte Änderung des Protokolls vorgenommen, um das Protokoll basierend auf den Daten der primären Analyse zu aktualisieren und das Feedback der regulatorischen Behörden aufzugreifen. Unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung standen.

- Erhöhung der Frequenz des Monitorings der UE bei Auftreten von hämatologischen Ereignissen des Grades 3–4 (Änderung in Dosis Modifikation Guidelines).
- Ergänzung der Berücksichtigung von Symptomen bei der Entscheidung von Dosisreduktionen oder -verzögerungen aufgrund kornealer Ereignisse in Dosis Modifikation Guidelines bei kornealen Ereignissen.
- Streichen der Steroid-Augentropfen als Prämedikation.
- Anpassung der Kontrazeptionsregeln gemäß der „Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations“ der FDA (U. S. Food and Drug Administration) von Mai 2019.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	ja	ja
Klinische Verbesserungsrate	Morbidität	ja	nein
Gesamtansprechen		ja	nein
Zeit bis zum Ansprechen		ja	nein
Dauer des Ansprechens		ja	nein
Progressionsfreies Überleben		ja	nein
MRD-Negativität		ja	nein
NEI VFQ-25	Lebensqualität	ja	ja
EORTC QLQ-C30	Lebensqualität bzw. Morbidität	ja ¹⁾	ja ²⁾
EORTC QLQ-MY20		ja ¹⁾	ja ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja
OSDI		ja ¹⁾	ja
PRO-CTCAE		ja	nein

¹⁾ Der pU zieht den Endpunkt für die Endpunktkategorie der Lebensqualität heran.

²⁾ Die Funktionsskalen und die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des QoL-C30 werden für die Kategorien der Lebensqualität herangezogen. Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des QLQ-C30 werden der Kategorie Morbidität zugeordnet.

³⁾ Die funktionellen Subskalen des QLQ-MY20 werden für die Kategorie der Lebensqualität herangezogen. Die Symptomskalen werden der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MRD: Minimale Resterkrankung; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Personen, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben oder Lost to Follow-up waren, wurden zu dem entsprechenden Zeitpunkt zensiert. Patientinnen und Patienten, die zum

Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

Der Überlebensstatus wurde kontinuierlich erhoben. Nach Abbruch der Behandlung wurden die Patientinnen und Patienten alle 3 Monate nachverfolgt. Die Analyse folgte für das Full Analysis Set für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Validität und Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Demensprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Morbidität

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

Die Endpunkte „Gesamtansprechen“, „Klinische Verbesserungsrate“, „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtansprechen war definiert als prozentualer Anteil der Personen mit bestätigtem partiellen Ansprechen (PR), sehr gutem partiellen Ansprechen (VGPR), vollständigem Ansprechen (CR) oder stringentem vollständigem Ansprechen (sCR) gemäß den Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Im Gesamtansprechen wurden die Untersuchungen vom Beginn der Behandlung bis zum bestätigten Krankheitsverlauf oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie berücksichtigt, je nach dem, was zuerst eintrat. Als Krebstherapie galten nur neue systemische Krebsmedikamente (Strahlentherapie und Operationen wurden für die Zwecke dieser Analyse nicht als systemische Krebstherapie betrachtet). Personen, mit ausschließlich nicht bewertbaren Befunden oder fehlenden Werten wurden als Nicht-Responder behandelt.

Die klinische Verbesserungsrate war definiert als prozentualer Anteil an Personen mit einem bestätigten minimalen Ansprechen oder besser gemäß den Responsekriterien der IMWG.

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

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

Die Bewertung des Tumorstatus erfolgte in der Studie DREAMM-2 gemäß den Kriterien der IMWG [12]. Bei Patientinnen und Patienten mit extramedulärem Myelom wurden zur Tumorbewertung zudem bildgebende Verfahren (z. B. CT, MRT, PET-CT) und körperliche Untersuchungen durchgeführt. Die Bewertung des Tumorstatus wurde zum einen durch ein unabhängiges Review-Komitee und zum anderen durch das Prüfpersonal vorgenommen. Für ein bestätigtes Ansprechen musste das Ansprechen bei der folgenden Untersuchung durch CR oder sCR bestätigt werden.

Erhebungszeitpunkte

- Screening.
- Während der Behandlung:
 - Tumorbewertung nach IMWG-Kriterien alle 3 Wochen beginnend mit Woche 4.
 - Bildgebung bei extramedulärer Erkrankung alle 12 Wochen innerhalb des ersten Jahres beginnend mit Woche 13, danach, wenn klinisch indiziert.
 - Knochenmarksuntersuchung zum Zeitpunkt einer CR oder einer vermuteten PD.
- Zum Behandlungsende.
- Während PFS-Follow-up: Alle 3 Wochen bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als PD abgebrochen haben. Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD, Tod, Beginn einer Folgetherapie, Entzug der Einverständniserklärung oder dem Studienende, je nach dem was zuerst eintrat.

Auswertung

Die Auswertungen erfolgten in der Studie DREAMM-2 auf Basis des Full Analysis Sets für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update). Die vorgelegten Analysen im Dossier (Modul 4) beziehen sich auf die Bewertungen des Tumoransprechens durch das unabhängige Review-Komitee.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität der Endpunkte nicht beurteilt.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten einer PD oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Patientinnen und Patienten ohne bestätigte PD oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorresponse-Bewertung zensiert. Ebenso wurde bei Beginn einer Folgetherapie ohne dokumentierte PD zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorresponse-Bewertung zensiert.

Der Tumorstatus wurde in der Studie DREAMM-2 gemäß den Kriterien der IMWG beurteilt. Bei Patientinnen und Patienten mit extramedulärem Myelom wurden zur Tumorbewertung zusätzlich bildgebende Verfahren (z. B. CT, MRT, PET-CT) und körperliche Untersuchungen angewendet. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Review-Komitee sowie durch das Prüfpersonal.

Erhebungszeitpunkte: siehe oben

Auswertung

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Sets für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Endpunkten der Kategorie Mortalität und Morbidität, wobei die Komponente Tod im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet ist. Die Feststellung der PD erfolgte nach den IMWG-Kriterien anhand laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Die Komponente Krankheitsprogression wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und das PFS als nicht patienten-relevant bewertet.

Validität

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

MRD-Negativität

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

Operationalisierung

Beschreibung

Die Rate der MRD-Negativitätsrate beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen basierend auf Knochenmarksuntersuchungen mittels Next Generation Sequencing (NGS) keine minimale Resterkrankung (MRD) mehr nachgewiesen werden konnte. Die Untersuchung erfolgte durch ein Zentrallabor.

Erhebungszeitpunkte

Der Test auf MRD-Negativität wurde zum Screening und bei ersten Erreichen einer VGPR oder einer CR durchgeführt. Der Test sollte nach 6 und nach 12 Monaten nach Erreichen einer VGPR oder CR wiederholt werden.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte in der Studie DREAMM-2 auf Basis des Full Analysis Sets für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse) und 20.09.2019 (90-Tage-Update).

Patientenrelevanz

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

Validität

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

2.3.3 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebserkrankten. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
 - physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - emotionale Funktion (4 Items)
 - kognitive Funktion (2 Items)
 - soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen:
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität.

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

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Erhebungszeitpunkte

- Baseline (Zyklus 1, Tag 1).
- Während der Behandlung alle 6 Wochen.
- Zum Behandlungsende.

Auswertung

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgte als kontinuierliche Variable im Full Analysis Set für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update). Es wurden die Veränderungen von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Postbaseline-Wert dargestellt. Zudem wurden Responder-Analysen mit dem Schwellenwert von 10 Punkten für eine Verbesserung vorgelegt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Validität und Patientenrelevanz

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatientinnen und -Patienten [7].

Die über den EORTC QLQ-C30 erfasste Symptomatik und Lebensqualität ist patientenrelevant. Der QLQ-C30 wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Funktionsskalen und die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität werden für die Kategorien der Lebensqualität herangezogen. Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des QLQ-C30 werden der Kategorie Morbidität zugeordnet.

EORTC QLQ-MY20

Der Endpunkt „EORTC QLQ-MY20“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der QLQ-MY20 (Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module) des EORTC ist ein myelomspezifisches Modul, das gemeinsam mit dem QLQ-C30 angewendet wird. Der QLQ-MY20 besteht aus 20 Items, die auf einer 4-Punkte-Skala von den Betroffenen selbst beantwortet werden. Insgesamt werden 4 unabhängige Subskalen bewertet: 2 funktionelle Subskalen (Körperwahrnehmung, Zukunftsperspektive) und 2 Symptomsubskalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung). Höhere Werte auf den Symptomskalen deuten auf eine schlechtere Symptomatik, höhere Werte auf den Skalen Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive auf eine bessere Funktion und Perspektive hin.

Erhebungszeitpunkte

- Baseline (Zyklus 1, Tag 1).
- Während der Behandlung alle 6 Wochen.
- Zum Behandlungsende.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte als kontinuierliche Variable im Full Analysis Set für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update). Es wurden die Veränderungen von Baseline bis zum Behandlungsende und zum schlechtesten gemessenen Postbaseline-Wert dargestellt. Zudem wurden Responder-Analysen mit dem Schwellenwert von 10 Punkten für eine Verbesserung vorgelegt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Validität und Patientenrelevanz

Die Entwicklung des krankheitsspezifischen Moduls QLQ-MY20 der EORTC ist dokumentiert [23]. Die Validität und Reliabilität wurde an 240 Personen mit MM aus 7 Ländern, die an unterschiedlichsten klinischen Studien teilnahmen, untersucht [2]. Dabei zeigte sich eine hohe interne Konsistenz der 4 Subskalen mit einem Cronbachs alpha > 0,70. Mindestens 3 der 4 Subskalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen, Körperbild) zeigen eine gute Diskriminierung zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Krankheitszustände. Für die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Zukunftsperspektive wurden statistisch signifikante Unterschiede in den Scores zwischen Personen mit und ohne Frakturen beobachtet. Zudem zeigte sich bei Personen, die auf die Therapie ansprachen, in den Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Körperbild statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up-Scores, sodass hier veränderungssensitive Skalen vorliegen [2].

Die über den EORTC QLQ-MY20 erfasste Symptomatik und Lebensqualität ist patientenrelevant. Die funktionellen Subskalen werden für die Kategorie der Lebensqualität herangezogen. Die Symptomskalen werden der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung herangezogen.

NEI VFQ-25

Der Endpunkt „NEI VFQ-25“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

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

- Allgemeine Sehkraft (1 Item)
- Augenschmerzen (2 Items)
- Nahsicht (3 Items)
- Fernsicht (3 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Psychisches Befinden (4 Items)
- Ausübung sozialer Rollen (2 Items)
- Abhängigkeit von Anderen (3 Items)
- Probleme mit dem Autofahren (3 Items)
- Farbsehen (1 Item)
- Peripheres Sehen (1 Item)

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

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

Erhebungszeitpunkte

- Screening.
- Baseline (Zyklus 1, Tag 1).
- Während der Behandlung alle 3 Wochen; für Studienteilnehmende, bei denen eine Verschlechterung der Sehfunktion festgestellt wurde, konnten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden.
- Zum Behandlungsende.
- Zu den Visiten des PFS-Follow-up und des OS-Follow-up.
- Personen, die die Studie abbrechen, wurden bis zur Besserung der visuellen Symptome weiter untersucht.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Safety Sets für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Validität und Patientenrelevanz

Der NEI VFQ-25 wurde als Kurzversion aus dem 51 Items umfassenden National Eye Institute Visual Function Questionnaire entwickelt [15]. Die Entwicklung und erste Validierung des NEI VFQ-25 erfolgte bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer der folgenden Augenerkrankungen: altersbedingte Katarakt, altersbedingte Makuladegeneration (AMD), diabetische Retinopathie, primäres Offenwinkelglaukom und Zytomegalievirus-Retinitis [14,15]. Die Reliabilität und Validität des Instruments wurde anhand weiterer, hauptsächlich bei AMD durchgeführten Studien bestätigt [19,20]. Die Änderungssensitivität des NEI VFQ-25 wurde in einer Kohorte von 4.119 Personen mit jeweils fortschreitender AMD, Sehschärfeverschlechterung (VA) und Linsentrübung untersucht [13]. Die Fähigkeit Verschlechterungen abzubilden, konnte in den Subgruppen AMD und VA gezeigt werden. Eine explorative Analyse zweier klinischer Studien bei diabetischem Makulaödem zeigte, dass der NEI VFQ-25 sensitiv für Veränderungen der Sehschärfe ist [24].

Daten zu psychometrischen Eigenschaften des NEI VFQ-25 in der vorliegenden Indikation konnten nicht identifiziert werden.

Trotz dieser Einschränkungen wird der NEI VFQ-25 als geeignet angesehen, die visusbezogene Lebensqualität zu erfassen. Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV dar. Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

In den Auswertungen wurden UE ab Therapiebeginn bis 45 Tage nach der letzten Studienmedikation in den Auswertungen berücksichtigt (treatment-emergent adverse events).

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Preferred Term und Systemorganklasse. Der Schweregrad der UE wurde durch das ärztliche Studienpersonal gemäß CTCAE (Version 4.03) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

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

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

UE von besonderem Interesse

Korneale Ereignisse, Thrombozytopenie und infusionsbedingte Reaktionen wurden als UE von besonderem Interesse im Studienprotokoll definiert. Im SAP wurde Neutropenie als UE von besonderem Interesse ergänzt. Der Schweregrad der UE von besonderem Interesse wurde gemäß CTCAE klassifiziert. Korneale Ereignisse wurden zusätzlich zur Erhebung anhand der CTCAE anhand einer von GSK entwickelten Klassifizierungsskala bewertet. Die Skala wurde nach Diskussion mit den Regulierungsbehörden entwickelt. Diese Skala umfasst sowohl die Befunde einer augenärztlichen Hornhautuntersuchung als auch die Veränderung der Sehschärfe der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 5: GSK-Skala für korneale Ereignisse

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Befunde der augenärztlichen Untersuchung	Leichte oberflächliche Keratopathie (Veränderung zu Baseline)	Moderate punktförmige Keratopathie und/oder Milde/Unregelmäßige Mikrozysten und/oder Mildes/Unregelmäßiges Epithel- oder Stromaödem und/oder Subepitheliale Trübung (peripher) und/oder Aktive Stroma-Trübung (peripher)	Schwere punktförmige Keratopathie und/oder Diffuse Mikrozysten und/oder Diffuses Epithel- oder Stromaödem und/oder Subepitheliale Trübung (zentral) und/oder Aktive Stroma-Trübung (zentral)	Ulkus der Hornhaut
Sehschärfe¹⁾	Veränderung von 1 Zeile im Vergleich zu Baseline	Veränderung von 2–3 Zeilen im Vergleich zu Baseline und nicht schlechter als 20/200	Veränderung von > 3 Zeilen im Vergleich zu Baseline und nicht schlechter als 20/200	Schlechter als 20/200

¹⁾ Die Veränderungen sollten aufgrund kornealer Ereignisse aufgetreten sein. Sofern die Veränderungen in der Sehschärfe aufgrund anderer Ursachen auftraten, sollte die Bewertung anhand der augenärztlichen Untersuchung erfolgen.

In Modul 4 wurden folgende UE von besonderem Interesse berichtet:

- Korneale Ereignisse einschließlich verschwommenes Sehen und trockenes Auge
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Thrombozytopenie und damit assoziierte Blutungen
- Neutropenie

Erhebungszeitpunkte

Die Erhebung der UE erfolgte kontinuierlich bis 45 Tage nach Behandlungsende. Mit der Studienteilnahme im Zusammenhang stehende SUE sollten bis zum OS-Follow-up erhoben werden.

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

Die Augenuntersuchungen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

- Zum Screening,
- unter Behandlung alle 3 Wochen mit Beginn zu Woche 4,
- zum Behandlungsende,
- im Rahmen des PFS-Follow-up alle 3 Wochen und
- im Rahmen des OS-Follow-ups alle 3 Monate.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Safety Sets für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update).

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aufgrund fehlender Angaben ist nicht nachvollziehbar, welche Preferred Terms den UE von besonderem Interesse zugeordnet wurden.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass es basierend auf der Operationalisierung möglich ist, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden.

OSDI

Der Endpunkt „OSDI“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI) wurde in der Studie DREAMM-2 eingesetzt, um die Augentoxizität von Belantamab-Mafodotin zu erfassen. Anhand des OSDI bewerten Patientinnen und Patienten die Häufigkeit von Augenreizungen und deren Auswirkung auf die Sehkraft. Der OSDI beinhaltet 12 Items, die sich 3 Subskalen zuordnen:

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

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

Erhebungszeitpunkte

- Screening.
- Baseline (Zyklus 1, Tag 1).
- Während der Behandlung alle 3 Wochen. Für Studienteilnehmende, bei denen eine Verschlechterung der Sehfunktion festgestellt wurde, konnten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden.
- Zum Behandlungsende.
- Zu den Visiten des PFS-Follow-up und des OS-Follow-up.
- Personen, die die Studie abbrachen, wurden bis zur Besserung der visuellen Symptome weiter untersucht.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte als kontinuierliche Variable auf Basis des Full Safety Sets für die Datenschnitte vom 21.06.2019 (primäre Analyse), 20.09.2019 (90-Tage-Update) und 31.01.2020 (13-Monate-Update).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Validität und Patientenrelevanz

Der OSDI wurde auf Basis bekannter Lebensqualitätsmessinstrumente sowie Befragungen von sowohl Personen mit dem Syndrom des trockenen Auges als auch Ärztinnen und Ärzten entwickelt. Die zunächst 40 Fragen umfassende Version wurde bei 50 Betroffenen und 50 Gesunden pilotiert und auf zwölf Fragen reduziert. Die Validität der finalen Version wurde in einer Kohorte von 109 Personen mit dem Syndrom des trockenen Auges und 30 Gesunden untersucht [22]. Die interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität wurden für den Gesamtscore als auch die einzelnen Subskalen des OSDI bestätigt. Anhand der OSDI-Subskalen und des Gesamtscores konnte zwischen Patientinnen und Patienten mit leicht-moderatem und schwerem Schweregrad und Personen ohne Beeinträchtigung unterschieden werden. Die Unterschiede im OSDI zwischen den 3 Gruppen (Einteilung basierend auf ärztlicher Beurteilung) waren statistisch signifikant mit Ausnahme des Vergleichs zwischen Gesunden und Personen mit leicht-moderater Beeinträchtigung anhand der Skala „Visuelle Funktion“ sowie des Vergleichs zwischen Patientinnen und Patienten mit leicht-moderater Beeinträchtigung vs. schwerer Beeinträchtigung anhand der Skala „Umweltbedingte Auslöser“. Basierend auf Schweregrad-Einteilung der Personen anhand eines Composite Disease Severity Score, der sowohl klinische Parameter als auch die Patienteneinschätzung der trockenen Augen berücksichtigt, unterschieden sich die 3 Gruppen statistisch signifikant im OSDI-Gesamtscore und den Subskalen voneinander. Basierend auf dem Vergleich mit dem Composite Disease Severity Score ergab sich für den OSDI-Gesamtscore eine Sensitivität und Spezifität in Hinblick auf die Unterscheidung von normalen und trockenen Augen von jeweils 0,8. Im Vergleich zur ärztlichen Beurteilung wird die Sensitivität mit 0,6 und die Spezifität mit 0,8 angegeben. Bezüglich der Konstruktvalidität wurden moderate bzw. gering-moderate Korrelationen der OSDI-Skalen mit anderen patientenberichteten Instrumenten beobachtet (McMonnies Dry Eye Questionnaire (r: 0,5–0,6), NEI VFQ-25 (r: 0,6–0,8), SF-36 (r: 0,2–0,4)). Die Korrelationen des OSDI mit klinischen Parametern der Augengesundheit erwiesen sich bezogen auf die gesamte Untersuchungspopulation einschließlich der Gesunden als sehr gering (r: 0,1–0,2) und bezogen auf Personen mit trockenen Augen als gering-moderat (r: 0,2–0,4).

Auf Basis einer Untersuchung des OSDI anhand einer Rasch- und einer Hauptkomponentenanalyse [3] wird diskutiert, dass die einzelnen Kategorien der fünfstufigen Antwortskala bezüglich ihrer Auswahlwahrscheinlichkeit nicht ausreichend voneinander abgegrenzt sind. Daher sei bspw. eine Auswertung mittels Raschanalyse zu bevorzugen, bei der 2 der 5 Antwortkategorien („Hälfte der Zeit“ und „die meiste Zeit“) zusammengefasst werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei einer solchen Vier-Kategorien-Antwortstruktur alle 12 Items des OSDI messungsrelevante Informationen zum Schweregrad der Erkrankung der Augenoberfläche liefern, jedoch die etablierten Subskalen nicht adäquat die subkonstruktinternen Ebenen differenzieren und gleichzeitig eine Multidimensionalität des Messinstrumentes vorliegen könnte, welche die Validität eines Gesamtwertes in Frage stellen würde. Es ist zu beachten, dass diese Ergebnisse nur auf einer Untersuchung mit einer eingeschränkten Population (Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren mit trockenen Augen) beruhen und daher die Interpretation limitiert ist.

Informationen zur Änderungssensitivität des Instrumentes konnten nicht identifiziert werden. Daten zu psychometrischen Eigenschaften des OSDI in der vorliegenden Indikation bzw. zur Validität bei der Erfassung der Augentoxizität einer onkologischen Behandlung konnten nicht identifiziert werden.

Trotz dieser Einschränkungen wird der OSDI als geeignet angesehen, Augenreizungen und deren Auswirkungen auf die Sehkraft zu erfassen. Der Endpunkt wird als patientenrelevant entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV eingeschätzt. Der pU legte die Ergebnisse des OSDI für die Kategorie der

Lebensqualität vor. Im OSDI sind nicht alle relevanten Dimensionen der Lebensqualität (physisch, psychisch und sozial) abgebildet. Vielmehr wurden in der Studie DREAMM-2 mit dem OSDI symptomatische Augentoxizitäten der Studienmedikation erfasst. Daher wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Kategorie der Sicherheit herangezogen.

PRO-CTCAE

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events) ist ein Instrument zur Erfassung patientenberichteter Nebenwirkungen. Es dient der Bewertung symptomatischer Nebenwirkungen, die Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen im Rahmen von Therapiestudien erleben [1]. Der PRO-CTCAE besteht aus einer Bibliothek mit 124 Items zu 78 CTCAE-Symptomen bzw. 80 PRO-CTCAE-Terms [ebd.]. Die einzelnen Items bilden dabei entweder die patientenindividuelle Einschätzung zu den Attributen symptomsspezifische Präsenz, Häufigkeit, Menge, Schwere oder die Beeinträchtigung im Alltag ab. Die Bewertung der 4 Attribute symptomsspezifische Häufigkeit, Schwere, Menge und Beeinträchtigung erfolgt jeweils durch ordinalskalierte Verbalskalen, während die generelle Präsenz eines Symptoms durch eine nominale Skala (ja/nein) erfasst wird. Die ordinalskalierten Items (0–4) der PRO-CTCAE™ ITEMS-GERMAN Item Library (Version 1.0) umfassen im Wesentlichen folgende Antwortmöglichkeiten [17]:

- Häufigkeit
 - Während der letzten [Zeitraum]: Wie HÄUFIG hatten Sie [Symptom]?
Nie – Selten – Gelegentlich – Häufig – Fast immer
- Menge
 - Während der letzten [Zeitraum]: Hatten Sie [Symptom]?
Gar nicht – Ein wenig – Mäßig – Ziemlich – Sehr
- Schwere
 - Während der letzten [Zeitraum]: Wie STARK hatten Sie [Symptom] im SCHLIMMSTEN FALL?
Gar nicht – Ein wenig – Mäßig – Ziemlich – Sehr
- Beeinträchtigung
 - Während der letzten [Zeitraum]: Wie sehr haben [Symptom] Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?
Gar nicht – Ein wenig – Mäßig – Ziemlich – Sehr

Manche Skalen werden, bspw. bei geschlechtsspezifischen Fragen, um die Antwortmöglichkeit „Trifft nicht auf mich zu“ bzw. bei geschlechtsverkehrsspezifischen Fragen um die Antwortmöglichkeiten „Nicht sexuell aktiv“ und „Möchte nicht antworten“ ergänzt [17]. Zu einzelnen Symptomen werden jeweils ein bis drei Attribute bzw. Items (zu Häufigkeit, Menge, Schwere, Beeinträchtigung bzw. Präsenz) erhoben.

Der Bezugszeitraum für die Symptomabfrage ist anpassbar, wobei die Entwicklung des PRO-CTCAE auf einem Zeitraum von 7 Tagen basierte und dieser zur Symptomabfrage im Rahmen des PRO-CTCAE empfohlen wird [1,16]. Es liegen bisher weder Empfehlungen zur standardisierten

itemübergreifenden Auswertung noch zu einer longitudinalen Analyse des PRO-CTCAE vor, während seitens der Entwicklungsgruppe empfohlen wird, die einzelnen Items deskriptiv darzustellen [1,18].

Je nach Bedarf können aus der Bibliothek die entsprechenden untersuchungsrelevanten Symptome für eine Erhebung in einer geplanten Studie ausgewählt werden. Zur Vorbereitung der studienspezifischen Symptomauswahl sollten Beobachtungen zu UE aus Studien früherer Entwicklungsphasen des jeweiligen Wirkstoffes, Kenntnisse zur jeweiligen Wirkstoffklasse, erwartete Effekte, Ergebnisse qualitativer Analysen in der betroffenen Population und Beiträge forschender Fachleute gesammelt werden. Eine gründlich durchdachte Auswahl soll die potentielle Belastung durch die Befragung für die Patientinnen und Patienten reduzieren und könnte damit potentiell fehlende Werte verringern [1].

Der PRO-CTCAE wurde in der Studie DREAMM-2 ergänzend zur Erfassung der UE durch das medizinische Personal anhand der CTCAE eingesetzt. Im Studienprotokoll wird beschrieben, dass eine ausgewählte Teilmenge der 124 PRO-CTCAE Item Library (Version 1.0) erhoben werden sollte und die Befragung der Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Standorte daran in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit von übersetzten Versionen erfolgen sollte. Nähere Informationen zum Umfang bzw. eine genauere Spezifizierung dieser Einschränkungen konnten nicht identifiziert werden.

Erhebungszeitpunkte

- Screening.
- Baseline (Zyklus 1, Tag 1).
- Während der Behandlung alle 3 Wochen ab der 4. Woche.
- Zum Behandlungsende.

Auswertung

Im Dossier (Modul 4) wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Score > 0 und einem maximalen Score von 3 oder 4 zu Postbaseline pro Item auf Basis des Full Safety Sets für den Datenschnitt vom 21.06.2019 (primäre Analyse) berichtet. In Studienbericht liegen zusätzlich Auswertungen der Items in Form von gestapelten Balkendiagrammen je Erhebungszeitpunkt vor. Eine itemübergreifende, d. h. zusammenfassende, Analyse ist zum PRO-CTCAE nicht vorgesehen (vgl. Dueck, 2015).

Bewertung

Die Angaben der hier dargelegten Operationalisierung des PRO-CTCAE ist weitestgehend externen Referenzen entnommen, da diese in Modul 4 und den Studienunterlagen uneindeutig erscheint.

Während der PRO-CTCAE grundsätzlich eine Anpassung des Bezugszeitraums für die Symptomabfrage zulässt und die Erhebungszeitpunkte berichtet wurden, konnte in den Studienunterlagen keine Spezifizierung des Bezugszeitraumes identifiziert werden. Da keine anderweitigen Angaben vorliegen, wird für die Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass in der Studie DREAMM-2 der von den Autoren des PRO-CTCAE empfohlene Bezugszeitraum von 7 Tagen verwendet wurde.

Im Studienprotokoll konnten keine Informationen identifiziert werden, welche Items der PRO-CTCAE-Bibliothek (mit 124 Items zu 78 bzw. 80 Symptomen) für die Studie DREAMM-2 a priori ausgewählt wurden. Zudem sind aufgrund fehlender Angaben die Gründe zur Auswahl der einzelnen Items, die das PRO-CTCAE grundsätzlich zur studienspezifischen Fragebogengenerierung zulässt, nicht nachvollziehbar. In den Studienunterlagen wurden Ergebnisse von 13 Symptomen

bzw. 26 Items des PRO-CTCAE berichtet. Ob diese der Gesamtheit einer potentiell präspezifizierten Auswahl an Items des PRO-CTCAE entsprechen, bleibt unklar. Außerdem bleibt unklar, ob alle für die Indikation relevanten PRO-CTCAE Items eingesetzt wurden.

Patientenrelevanz

Grundsätzlich sind patientenberichtete Symptome patientenrelevant. Da keine eingehenden Informationen zu Umfang und Art der präspezifizierten Items einschließlich einer Begründung für die Item-Auswahl vorliegen, kann die Relevanz der eingesetzten PRO-CTCAE-Items für die vorliegende Indikation nicht bewertet werden.

Validität

Basis des Instruments ist die CTCAE-Nomenklatur, die in internationalen Studien zur Anwendung kommt. Da bei dieser Art der Erfassung von UE die Symptome der Betroffenen unterschätzt würden [1], wurde ein entsprechendes PRO-Instrument entwickelt. Die Entwicklung erfolgte in einer multidisziplinären Arbeitsgruppe, in der auch Erkrankte vertreten waren, und basierte auf qualitativen und quantitativen Analysemethoden. Im ersten Schritt wurden aus den 790 in der CTCAE gelisteten UE 78 Symptome ausgewählt, die für den Selbstbericht von Betroffenen geeignet sind. Dazu haben 2 Teilgruppen der Entwicklungsgruppe unabhängig voneinander relevante Symptome ausgewählt und anschließend als Gesamtgruppe konsentiert. Für jedes ausgewählte Symptom wurde je ein Begriff und ein bis 3 Merkmalsbeschreibungen, meist bezüglich der Attribute Häufigkeit, Schwere und Beeinträchtigung, in einfacher englischer Sprache erstellt. Für eine kleine Anzahl an Items wurden zur adäquaten Charakterisierung des jeweiligen Symptoms das Attribut Menge bzw. die Beschreibung des Vorliegens eines Symptoms entwickelt (bspw. wenn ein Selbstbericht gut möglich, aber klinische Expertise zur Schwereinschätzung nötig erscheint). Auf diese Weise entstand eine Liste mit insgesamt 124 PRO-CTCAE-Items. Mit Hilfe kognitiver Interviews mit 127 Betroffenen wurden die Begriffe und Bewertungen in 3 aufeinanderfolgenden Interviewrunden verfeinert, um die patientenindividuelle Beurteilung zu vereinfachen. [11]

In einer US-amerikanischen Kohorte von 975 Erwachsenen mit verschiedenen Krebserkrankungen, die eine ambulante Chemo- und/oder Radiotherapie erhielten, wurden die Konstrukt- und Kriteriumsvalidität als auch partiell (von 49 Items) die Test-Retest-Reliabilität untersucht [4]. Dabei wurden innerhalb der Studie alle 124 Items analysiert, jedoch wurde jede/r Proband/in nur mit einem Set von maximal 82 Items zu maximal 52 UE untersucht, um eine potentielle Belastung durch die Befragung zu limitieren. Alle Fragebögen umfassten ein Kernset an 20 in der Onkologie transdiagnostisch prävalenten UE, während sich die Erhebung der restlichen UE krebsspezifisch je Fragebogen unterschied. Innerhalb dieser Kohorte wurden unter anderem Korrelationen zwischen den Angaben im PRO-CTCAE und dem ECOG-PS sowie dem Health-related quality of life (HRQoL) Summary Score des EORTC QLQ-C30 analysiert. Pearsons Korrelationskoeffizienten einzelner PRO-CTCAE-Items zum HRQoL Summary Score variierten überwiegend zwischen 0,1 und 0,5 ($n = 107$); selten über 0,5 ($n = 17$). Personen mit einem ECOG-PS 2–4 erreichten bei etwa 76 % der PRO-CTCAE-Items höhere Werte als Personen mit einem geringeren ECOG-PS. Die Test-Retest-Reliabilität war bei 36 der 49 in der Validierungsstudie untersuchten PRO-CTCAE-Items mit einem medianen Intraklassenkoeffizienten von 0,76 (Spanne: 0,53–0,96) akzeptabel. Weitere Ergebnisse zu psychometrischen Eigenschaften finden sich für einzelne Subsets an PRO-CTCAE-Items [4,21], jedoch konnten keine weiteren Untersuchungen der gesamten PRO-CTCAE Item Library identifiziert werden. Es wurde eine webbasierte Anwendung

und eine Anwendung via automatisiertem Sprachdialogsystem (Telefon) entwickelt. Die Gleichwertigkeit der Anwendungsformen ist für die englischen Versionen untersucht worden und scheint vorzuliegen. Der PRO-CTCAE liegt zurzeit in mehr als 30 Sprachen vor.

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

Fazit

Aufgrund der Operationalisierung des PRO-CTCAE in der Studie DREAMM-2 und den damit verbundenen Unklarheiten wird der PRO-CTCAE nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Kritikpunkte beziehen sich zum einen auf fehlende Angaben zu den a priori ausgewählten PRO-CTCAE-Items und auf die fehlende Begründung für die vorgenommene Auswahl aus der PRO-CTCAE-Bibliothek. Zum anderen ist aufgrund des (angenommenen) Bezugszeitraums der Fragen nach den symptomatischen UE davon auszugehen, dass aufgetretene Ereignisse nicht vollständig in den Ergebnissen des PRO-CTCAE berücksichtigt sind.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte

Zeitpunkt	Screening	Baseline (Tag 1)	Während der Behandlung	EoT	PFS-Follow-up ¹⁾	OS-Follow-up ²⁾
Endpunkt						
Gesamtüberleben	Kontinuierlich, nach EoT alle 3 Monate					
EORTC QLQ-C30	-	x	Alle 6 Wochen	x	-	-
EORTC QLQ-MY20	-	x	Alle 6 Wochen	x	-	-
NEI VFQ-25	x	x	Alle 3 Wochen	x	x	x
OSDI	x	x	Alle 3 Wochen	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierlich ab Screening bis 45 Tage nach EoT ³⁾				-	-

¹⁾ Alle 3 Wochen bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als einer Krankheitsprogression abgebrochen haben.

²⁾ Alle 3 Monate.

³⁾ Die mit der Studienteilnahme im Zusammenhang stehende SUE wurden bis zum OS-Follow-up erhoben.

Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25; OS: Gesamtüberleben; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

2.4 Statistische Methoden

Definition der Analysepopulationen

Tabelle 7: Analyse-Populationen der Studie DREAMM-2

Analyse-Population	Beschreibung
Full Analysis Set	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten der ITT- oder der „Lyo“-Population ¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> ITT-Population: alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert der Behandlung mit einer der beiden Dosierungen der zuvor eingefrorenen Lösung (frozen liquid) zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben. „Lyo“-Population: alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Lyophilisat-Behandlung¹⁾ erhalten haben.
Full Safety Set	Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (gefrorene Lösung oder Lyophilisat ¹⁾) erhalten haben.

¹⁾ Die Lyophilisat-Darreichungsform wurde nur in der Dosierung 3,4 mg/kg KG eingesetzt und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KG: Körpergewicht.

Datenschnitte

Der erste Datenschnitt (21.06.2019) erfolgte für die primäre Analyse gemäß SAP 6 Monate nach Randomisierung der letzten Testperson zu einer der beiden Dosierungen der zuvor eingefrorenen Lösung (frozen liquid). Es wurden zusätzlich ein 90-Tage-Update (20.09.2019) und ein 13-Monate-Update (31.01.2020) vorgelegt. Diese Datenschnitte waren von den Zulassungsbehörden gefordert worden.

Ein Update der OS-Analyse ist zum Ende der Studie geplant, wenn 60 % der Studienteilnehmenden verstorben oder Lost to Follow-up sind oder die Einwilligung zurückgezogen haben und wenn alle Patientinnen und Patienten mit kornealen Ereignissen bis zu 12 Monaten nach der letzten Dosis nachbeobachtet wurden.

Analysen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Es wurden die mediane Überlebenszeit sowie Überlebenswahrscheinlichkeiten zu 6 und 12 Monaten geschätzt und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Patientenberichtete Endpunkte

Für die kontinuierlichen Variablen erfolgte eine deskriptive Darstellung der Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten sowie der Veränderung gegenüber Baseline anhand der Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) sowie der Mediane (min; max). Für Responder-Analysen wurden die prozentualen Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Response dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Analyse der UE erfolgte eine binäre Auswertung der Ereignisraten.

Subgruppenanalysen

Für das Dossier wurden nur Subgruppenanalysen zum Gesamtansprechen vorgelegt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlungskohorte (n = 97) der Studie DREAMM-2, in der Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG eingesetzt wurde. Aufgrund einer fehlenden Kontrolle sind die Daten dieser Behandlungskohorte mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

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

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen der primäre Datenschnitt und 2 weitere Datenschnitte (90-Tage- und 13-Monate-Update) vor. Informationen zum Patientenfluss der bewertungsrelevanten Behandlungskohorte bezogen auf den primären Datenschnitt sowie den beiden Datenschnitten, die von der Zulassungsbehörde gefordert wurden, sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Studie DREAMM-2, Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG		
	Primärer Datenschnitt ¹⁾	90-Tage-Update ²⁾	13-Monate-Update ³⁾
Eingeschlossen und zu Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG randomisiert (ITT), n	97	97	97
Mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten (Full Safety Set), n (%)	95 (98)	95 (98)	95 (98)
<i>Patientenstatus zum Datenschnitt, n (%)</i>			
Verstorben	32 (33)	k. A.	47 (48)
Weiterhin in der Studie	60 (62)	k. A.	42 (43)
Unter Behandlung	22 (23)	17 (18)	10 (10)
Im Follow-up	38 (39)	k. A.	32 (33)
Aus der Studie ausgeschieden	5 (5)	k. A.	8 (8)
Lost to Follow-up	1 (1)	k. A.	2 (2)
Ärztliche Entscheidung	1 (1)	k. A.	1 (1)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	3 (3)	k. A.	5 (5)
Abbruch/Beendigung der Behandlung, n (% ⁴⁾)	73 (77)	78 (82)	85 (89)
<i>Hauptgrund für Abbruch der Studienmedikation, n (%⁴⁾)</i>			
Krankheitsprogression	59 (62)	63 (66)	69 (73)
UE	7 (7)	8 (8)	8 (8)
Ärztliche Entscheidung	4 (4)	4 (4)	4 (2)
Fehlende Wirksamkeit	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Lost to Follow-up	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)	6,28 (0,1; 10,9)	k. A.	k. A.

¹⁾ Datenschnitt am 21.06.2019.

²⁾ Datenschnitt am 20.09.2019.

³⁾ Datenschnitt am 31.01.2020.

⁴⁾ Bezogen auf das Full Safety Set.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Charakterisierung der Patientinnen und Patienten in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	64,1 (10,0) 65,0 (39; 85)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 18 bis 65 65 bis < 75 ≥ 75	45 (46) 39 (40) 13 (13)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	51 (53) 46 (47)
<i>BMI (kg/m²)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	n = 96 28,0 (6,6) 27,1 (17,2; 50,0)
<i>Region, n (%)</i> Australien Nordamerika Europa	2 (2) 61 (63) 34 (35)
<i>ISS-Krankheitsstadium zum Screening, n (%)</i> I II III unbekannt	21 (22) 33 (34) 42 (43) 1 (1)
<i>Typ des multiplen Myeloms, n (%)</i> asekretorisch sekretorisch	0 97 (100)
<i>Leichtketten-Typ, n (%)</i> Kappa-Leichtketten Lambda-Leichtketten Fehlend	54 (56) 36 (37) 7 (7)
<i>Immunoglobulin-Typ, n (%)</i> IgA-Myelom IgG-Myelom IgM-Myelom Fehlend	22 (23) 65 (67) 2 (2) 8 (8)
<i>Hohes cytogenetisches Risiko (t(4;14), t(14;16), oder 17p13del), n (%)</i> Ja Andere (kein hohes cytogenetisches Risiko oder fehlend)	26 (27) 71 (73)

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG
<i>Cytogenetik, n (%)</i>	
17p13del	16 (16)
T(4;14)	11 (11)
T(14;16)	7 (7)
T(11;14)	16 (16)
1q21	25 (26)
T(14;20)	3 (3)
Del 13	18 (19)
Hyperdiploidie	7 (7)
Andere	28 (29)
<i>Extrameduläre Erkrankung, n (%)</i>	
Ja	22 (23)
Nein	75 (77)
<i>Lytische Knochenläsion, n (%)</i>	
Ja	69 (71)
Nein	28 (29)
<i>Anzahl an Vortherapie-Linien zu Studienbeginn, n (%)</i>	
3	5 (5)
4	11 (11)
5	17 (18)
6	14 (14)
7	19 (20)
8	14 (14)
9	6 (6)
10	5 (5)
> 10	6 (6)
<i>Anzahl an Vortherapie-Linien zu Studienbeginn</i>	
Mittelwert (SD)	6,7 (2,6)
Median (min; max)	7,0 (3; 21)
<i>Vorherige Krebstherapie, n (%)</i>	
Steroide	97 (100)
Immunomodulator	97 (100)
Lenalidomide	97 (100)
Pomalidomide	89 (92)
Thalidomide	29 (30)
Proteasom-Inhibitor	97 (100)
Bortezomib	95 (98)
Carfilzomib	74 (76)
Ixazomib	22 (23)
Monoklonaler Antikörper	97 (100)
Daratumumab	97 (100)
Elotuzumab	15 (15)
Isatuximab	3 (3)
Pembrolizumab	2 (2)
Blinatumomab	1 (1)
Antineoplastisches Medikament in der Prüfung	1 (1)
Chemotherapie	92 (95)
Stammzelltransplantation	73 (75)
Andere	34 (35)
Histon-Deacetylasen-Inhibitoren	11 (11)

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG
<i>Refraktärität gegenüber vorheriger Therapie, n (%)</i>	
Proteasom-Inhibitor	95 (98)
Bortezomib	74 (76)
Carfilzomib	63 (65)
Ixazomib	21 (22)
Immunomodulator	95 (98)
Lenalidomide	87 (90)
Pomalidomide	84 (87)
Thalidomide	13 (13)
Monoklonaler Antikörper	97 (100)
Daratumumab	97 (100)
Elotuzumab	13 (13)
Isatuximab	3 (3)
Pembrolizumab	2 (2)
Blinatumomab	1 (1)
Antineoplastisches Medikament in der Prüfung	1 (1)
Steroide	94 (97)
Chemotherapie	66 (68)
Andere	29 (30)
Stammzelltransplantation	11 (11)
Histon-Deacetylasen-Inhibitor	11 (11)
Immunomodulator und Proteasom-Inhibitor	93 (96)
<i>Derzeitige Erkrankungen, n (%)</i>	
Anämie	48 (49)
Hypertension	46 (47)
Fatigue	17 (18)
Hyperlipidämie	15 (15)
Thrombocytopenie	10 (10)
Insomnie	13 (13)
Diabetes	21 (22)
Depression	16 (16)
Rückenschmerzen	10 (10)
Periphere Neuropathie	10 (10)
Angstzustände	11 (11)
Obstipation	11 (11)
Hypothyroidismus	11 (11)
Neutropenie	10 (10)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	10 (10)
Hypercalcämie	10 (10)

Abkrзungen: Ig: Immunglobulin; ISS: International Staging System; KG: Körpergewicht; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Informationen zur Exposition mit Belantamab-Mafodotin sind für die 3 Datenschnitte nachfolgend abgebildet. Angaben zur Dauer der Exposition liegen für das 13-Monate-Update nicht vor.

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Behandlungskohorte
Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG

Studie	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95 ¹⁾		
	Primärer Datenschnitt ²⁾	90-Tage- Update ³⁾	13-Monate- Update ⁴⁾
<i>Dauer der Exposition⁵⁾ (Wochen)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	14,4 (10,75) 9,1 (2; 40)	17,3 (15,40) 9,3 (2; 52)	k. A.
<i>Anzahl an Zyklen</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	3,5 (2,13) 3,0 (1; 11)	3,9 (2,91) 3,0 (1; 15)	4,4 (3,9) 3,0 (1; 17)
<i>Dosis (mg/kg/Q3W)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	2,1 (0,6) 2,5 (0,7; 2,6)	2,0 (0,63) 2,4 (0,5; 2,6)	2,0 (0,6) 2,4 (0,5; 2,6)
<i>Dosisverzögerungen/Unterbrechungen</i> Personen mit Dosisverzögerungen, n (%) Anzahl verzögerter Dosen Dauer der Verzögerung (Tage), n (%) 1–21 22–42 > 42 Gründe für Dosisverzögerung, n (%) UE Konflikt bei der Terminplanung Andere	37 (39) 55 20 (36) 10 (18) 25 (45) 53 (96) 1 (2) 1 (2)	39 (41) 74 27 (36) 11 (15) 36 (49) 68 (92) 4 (5) 2 (3)	39 (41) 91 31 (34) 16 (18) 44 (48) 81 (89) 8 (9) 2 (2)
<i>Dosisreduktionen</i> Personen mit Dosisreduktionen, n (%) Gesamtanzahl an Dosisreduktionen Gründe für Dosisreduktion, n (%) UE	28 (29) 28 28 (100)	32 (34) 32 32 (100)	33 (35) 33 33 (100)

¹⁾ Full Safety Set.

²⁾ Datenschnitt am 21.06.2019.

³⁾ Datenschnitt am 20.09.2019.

⁴⁾ Datenschnitt am 31.01.2020.

⁵⁾ Die Expositionsdauer schließt Dosisverzögerungen mit ein. Die Expositionsdauer in Tagen wurde wie folgt berechnet: Minimum aus (Datum des Behandlungsabbruchs + 20 und Datum des Todes) minus Datum des Behandlungsbeginns + 1.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; Q3W: einmal alle 3 Wochen; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Begleitmedikation im Full Safety Set

Die häufigsten Begleitmedikationen zum primären Datenschnitt waren Acyclovir (63 %), Paracetamol (58 %), Prednisolon (53 %) und Dexamethason (47 %). 27 % der Patientinnen und Patienten erhielten Blutprodukte (Erythrozytentransfusion (22 %), Blutplättchen (15 %)). Informationen zu den späteren Datenschnitten liegen nicht vor.

Folgetherapien

Nach Abschluss bzw. Abbruch der Belantamab-Mafodotin-Therapie wurden die Patientinnen und Patienten im Rahmen des PFS- und OS-Follow-up hinsichtlich Folgetherapien nachverfolgt. Die nach Belantamab-Mafodotin eingesetzten Therapien sind nachfolgend zusammengefasst (Datenschnitt zum 13-Monate-Update).

*Tabelle 11: Folgetherapien in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG;
Datenschnitt 31.01.2020*

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 97
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	38 (39)
<i>Art der Folgetherapien, n (%)</i>	
Zielgerichtete Therapien mit <i>small molecules</i>	30 (31)
Hormonelle Therapie	29 (30)
Chemotherapie	18 (19)
<i>Biologic Therapy</i>	12 (12)
Immunotherapie	9 (9)
Radioaktive Therapie	2 (2)
Unbekannt	2 (2)
<i>Zeit zwischen Abbruch der Studienmedikation und Beginn der Folgetherapie (Tage)</i>	n = 37
Median (min; max)	43,0 (11; 145)
<i>Anzahl an Folgetherapien, n (%)</i>	
1	k. A.
> 1	

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht.

3.1 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird aufgrund der Datenreife der Datenschnitt des 13-Monate-Updates herangezogen. Die Ergebnisse für die Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

*Tabelle 12: Gesamtüberleben in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG;
Datenschnitt 31.01.2020*

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 97
Beobachtungszeit für Gesamtüberleben	k. A.
Gesamtüberleben	
Todesfälle, n (%)	48 (49)
<i>Zensierung, n (%)</i>	
Zensierung, Follow-up beendet ¹⁾	7 (7)
Zensierung, Follow-up noch nicht abgeschlossen	42 (43)
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI] ²⁾	13,7 [9,9; -]
<i>Überlebenswahrscheinlichkeit [95%-KI]</i>	
zu 6 Monaten	0,72 [0,62; 0,80]
zu 12 Monaten	0,57 [0,46; 0,66]

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

²⁾ Konfidenzintervall nach Brookmeyer Crowley Methode.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall.

3.2 Morbidität

EORTC-Fragebögen: Symptomskalen und einzelne Symptomitems des QLQ-C30 sowie Symptomskalen des QLQ-MY20

Der EORTC QLQ-C30 und der QLQ-MY20 wurden in der Studie DREAMM-2 während der Behandlungsperiode alle 6 Wochen sowie zum Behandlungsende erhoben. Die Rücklaufquoten konnten nur für die Datenschnitte vom 21.06.2019 und 20.09.2019 nachvollzogen werden, für das 13-Monate-Update sind dazu keine Informationen verfügbar.

Die Rücklaufquoten (Datenschnitt 20.09.2019) bezogen auf die ITT-Population sanken von Baseline mit 77 % zu allen Post-Baseline-Visiten unter 70 %. Zur Studienvisite zum Behandlungsende, zu der 78 der 97 ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie waren, lagen nur noch von 33 Personen Daten zu QLQ-C30 und zu QLQMY20 vor (Tabellen 15 und 16).

Tabelle 13: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Datenschnitt 20.09.2019

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 97	
	n ¹⁾	% ²⁾
Visite		
Baseline	75	77,3
Woche 7	55	56,7
Woche 13	33	34,0
Woche 19	21	21,6
Woche 25	21	21,6
Behandlungsende	33	34,0

¹⁾ Personen mit Rücklauf.

²⁾ Rücklaufquote bezogen auf ITT-Population.

Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KG: Körpergewicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module.

Tabelle 14: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-MY20, Datenschnitt 20.09.2019

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 97	
	n ¹⁾	% ²⁾
Visite		
Baseline	72	74,2
Woche 7	54	55,7
Woche 13	33	34,0
Woche 19	21	21,6
Woche 25	21	21,6
Behandlungsende	33	34,0

¹⁾ Personen mit Rücklauf.

²⁾ Rücklaufquote bezogen auf ITT-Population.

Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; KG: Körpergewicht; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module.

Es liegen keine Informationen darüber vor, wie viele Personen zu den einzelnen Visiten noch am Leben waren. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 20.09.2019 und dem Anteil an Verstorbenen (nach 1 Monat: n = 5; nach 2 Monaten: n = 13; nach 3 Monaten: n = 16; nach 4 Monaten: n = 21; nach 5 Monaten: n = 25; nach 6 Monaten: n = 26) ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquoten für den QLQ-C30 und den QLQ-MY20 ab Woche 7 nicht über 70 % lagen.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse der EORTC-Fragebögen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

3.3 Lebensqualität

EORTC-Fragebögen: Funktionsskalen und globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 sowie Funktionsskalen des QLQ-MY20

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse der EORTC-Fragebögen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 3.2).

NEI VFQ-25

Der NEI VFQ-25 sollte während der Behandlungsperiode alle 3 Wochen, zum Behandlungsende und zu den Visiten des PFS- und OS-Follow-up erhoben werden. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population sank von Baseline mit 95 % zu den Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 unter 70 %. Zur Studiervisite zum Behandlungsende, zu der 78 der 97 ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie waren, lagen nur noch von 43 Personen Daten zum NEI VFQ-25 vor.

Tabelle 15: Rücklaufquoten des NEI VFQ-25, Datenschnitt 20.09.2019

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 97	
	n ¹⁾	% ²⁾
Baseline	92	94,8
Woche 4	79	81,4
Woche 7	57	58,8
Woche 10	45	46,4
Woche 13	38	39,2
Woche 16	32	33,0
Woche 19	24	24,7
Woche 22	27	27,8
Woche 25	23	23,7
Behandlungsende	43	44,3

¹⁾ Personen mit Rücklauf.

²⁾ Rücklaufquote bezogen auf ITT-Population.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KG: Körpergewicht; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25.

Es liegen keine Informationen darüber vor, wie viele Personen zu den einzelnen Visiten noch am Leben waren. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 20.09.2019 und dem Anteil an Verstorbenen (nach 1 Monat: n = 5; nach 2 Monaten: n = 13; nach 3 Monaten: n = 16; nach 4 Monaten: n = 21; nach 5 Monaten: n = 25; nach 6 Monaten: n = 26) ist davon auszugehen, dass auch bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquote des NEI VFQ-25 ab Woche 7 nicht über 70 % lag.

Die Ergebnisse des NEI VFQ-25 zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 sind nachfolgend abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) nicht berücksichtigt.

Tabelle 16: Ergebnisse des NEI VFQ-25 in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 20.09.2019

Studie DREAMM-2 NEI VFQ-25	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95 ¹⁾	
	Aktueller Wert	Veränderung zu Baseline
Gesamtscore²⁾		
<i>Baseline</i>	n = 92	
Mittelwert (SD)	91,4 (10,5)	-
Median (min; max)	95,2 (28; 100)	
<i>Woche 4</i>	n = 79	n = 76
Mittelwert (SD)	89,6 (12,5)	-2,9 (10,1)
Median (min; max)	94,4 (42; 100)	-0,6 (-41; 18)

¹⁾ Full Safety Set.

²⁾ Skala: 0–100. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Funktion.

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

3.4 Sicherheit

In den Auswertungen wurden UE ab Therapiebeginn bis 45 Tage nach Behandlungsende berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung wurden die Daten des Datenschnitts mit der längsten Beobachtungsdauer (13-Monate-Update) herangezogen. Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer für die UE liegen nicht vor. Informationen zur Behandlungsdauer für den Datenschnitt am 31.01.2020 konnten nicht identifiziert. Im Median wurden in der bewertungsrelevanten Kohorte bis zu diesem Datenschnitt 3 Behandlungszyklen (Spanne: 1–17) verabreicht (MW: 4,4 (SD: 3,9)), wobei ein Zyklus gemäß Protokoll 21 Tage dauerte. Zum Vergleich betrug zum primären Datenschnitt die Zyklusanzahl im Mittel 3,5 (SD: 2,13); der Median lag ebenfalls bei 3 (Spanne: 1–11). Für den primären Datenschnitt wird die mediane Behandlungsdauer mit 9,1 Wochen (Spanne: 2–40; MW: 14,4 (SD: 10,8)) angegeben. Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE sind nachfolgend für das 13-Monate-Update dargestellt.

*Tabelle 17: Zusammenfassung der UE in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin
2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020*

Studie DREAMM-2 Personen mit mindestens 1 Ereignis	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95¹⁾
UE, n (%)	93 (98)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , n (%)	80 (84)
SUE, n (%)	40 (42)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	9 (9)

¹⁾ Full Safety Set.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; NCI: National Cancer Institute, (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt.

Tabelle 18: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG N = 95¹⁾ n (%)
Augenerkrankungen	70 (74)
Keratopathie	67 (71)
Verschwommenes Sehen	21 (22)
Trockene Augen	12 (13)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (40)
Thrombocytopenie	23 (24)
Anämie	26 (27)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (46)
Nausea	24 (25)
Diarrhoe	12 (13)
Obstipation	12 (13)
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (52)
Pyrexie	22 (23)
Fatigue	15 (16)
Untersuchungen	53 (56)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	20 (21)
Thrombozytenzahl verringert	15 (16)
Lymphozytenzahl verringert	13 (14)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (11)
Blut-Kreatinin erhöht	10 (11)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG N = 95 ¹⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (44)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	37 (39)
Hypercalcämie	14 (15)
Verringerter Appetit	12 (13)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	43 (45)
Rückenschmerzen	12 (13)
Arthralgie	12 (13)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (28)
Husten	10 (11)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (26)
Kopfschmerzen	10 (11)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (23)
Infusionsbedingte Reaktion	17 (18)
Gefäßerkrankungen	12 (13)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (16)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (17)
Herzkrankungen	12 (13)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (19)

¹⁾ Full Safety Set.

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ sind in Tabelle 21 abgebildet. Angaben nach Systemorganklasse liegen nicht vor.

Tabelle 19: UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020

MedDRA Preferred Term UE des CTCAE-Grades ≥ 3	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95 ¹⁾
Thrombozytopenie, n (%)	18 (19)
Anämie, n (%)	20 (21)
Keratopathie, n (%)	28 (29)
Pneumonie, n (%)	7 (7)
Neutropenie, n (%)	5 (5)
Lymphozytenzahl verringert, n (%)	12 (13)
Thrombozytenzahl verringert, n (%)	5 (5)

MedDRA Preferred Term UE des CTCAE-Grades ≥ 3	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95 ¹⁾
Neutrophilenzahl verringert, n (%)	5 (5)
Hypercalcämie, n (%)	7 (7)

¹⁾ Full Safety Set.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute, UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ sind in Tabelle 22 abgebildet. Angaben nach Systemorganklasse liegen nicht vor.

Tabelle 20: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020

MedDRA Preferred Term Personen mit mindestens 1 SUE	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95 ¹⁾
Pneumonie, n (%)	7 (7)
Pyrexie, n (%)	7 (7)

¹⁾ Full Safety Set.

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Infusionsbedingte Reaktionen, Thrombozytopenie, Neutropenie und korneale Ereignisse wurden in der Studie DREAMM-2 als UE von besonderem Interesse definiert. Korneale Ereignisse wurden sowohl anhand der CTCAE als auch anhand einer vom pU entwickelten Klassifizierungsskala bewertet.

Tabelle 21: UE von besonderem Interesse in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 31.01.2020

UE von besonderem Interesse	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95 ¹⁾ n (%)
Infusionsbedingte Reaktionen²⁾	
Personen mit ≥ 1 UE	20 (21)
Personen mit ≥ 1 UE des CTCAE-Grades ≥ 3	3 (3)
Personen mit ≥ 1 SUE	4 (4)
Thrombozytopenie³⁾	
Personen mit ≥ 1 UE	36 (38)
Personen mit ≥ 1 UE des CTCAE-Grades ≥ 3	21 (22)
Personen mit ≥ 1 SUE	1 (1)

UE von besonderem Interesse	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95¹⁾ n (%)
Neutropenie	
Personen mit ≥ 1 UE	14 (15)
Personen mit ≥ 1 UE des CTCAE-Grades ≥ 3	10 (11)
Personen mit ≥ 1 SUE	0
Korneale Ereignisse	
Personen mit ≥ 1 Ereignis auf der GSK-Skala	68 (72)
Mit Symptomen ⁴⁾	30 (31,6)
Ohne Symptome ⁴⁾	38 (40)
Klassifikation der kornealen Ereignisse nach GSK-Skala ⁵⁾	
GSK-Skala Grad 1	7 (7)
GSK-Skala Grad 2	14 (15)
GSK-Skala Grad 3	45 (47)
GSK-Skala Grad 4	2 (2)
Personen mit verschwommenem Sehen oder trockenem Auge ohne ein Ereignis auf der GSK-Skala	1 (1)
Verschwommenes Sehen (CTCAE) ⁶⁾	
Personen mit ≥ 1 UE	24 (25)
Personen mit ≥ 1 UE des CTCAE-Grades ≥ 3	4 (4)
Personen mit ≥ 1 SUE	0
Trockenes Auge (CTCAE) ⁵⁾	
Personen mit ≥ 1 UE	14 (15)
Personen mit ≥ 1 UE des CTCAE-Grades ≥ 3	1 (1)
Personen mit ≥ 1 SUE	0
Keratopathie ⁷⁾	
Personen mit ≥ 1 UE	67 (71)
Personen mit ≥ 1 UE des CTCAE-Grades ≥ 3	29 (31)
Personen mit ≥ 1 SUE	0

¹⁾ Full Safety Set.

²⁾ Berichtete Preferred Terms: Infusionsbedingte Reaktion; Fieber, Schüttelfrost, Diarrhoe, Übelkeit, Asthenie, Bluthochdruck, Lethargie, Tachykardie.

³⁾ Berichtete Preferred Terms: Thrombozytopenie, verringerte Anzahl an Blutplättchen.

⁴⁾ Symptome: Verschwommenes Sehen oder trockenes Auge.

⁵⁾ In den Auswertungen des pU finden sich zusätzlich leicht abweichend von den in der Tabelle dargestellten Ergebnissen folgende Daten: Grad 1: n = 8, Grad 2: n = 16, Grad 3: n = 43, Grad 4: n = 1. Die Ursache für die abweichenden Angaben kann nicht nachvollzogen werden.

⁶⁾ Berichtete Preferred Terms: Verschwommenes Sehen, reduzierte Sehschärfe, visuelle Beeinträchtigung, Diplopie.

⁷⁾ Berichtete Preferred Terms: Trockenes Auge, okuläre Beschwerden, Augenjucken.

⁸⁾ Berichtete Preferred Terms: Keratopathie, Keratitis, Mangel an limbalen Stammzellen, ulzerative Keratitis.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; NCI: National Cancer Institute, pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

OSDI

Der OSDI sollte während der Behandlung alle 3 Wochen, zum Behandlungsende und zu den Visiten des PFS- und OS-Follow-up erhoben werden. Die Rücklaufquoten konnten nur für die Datenschnitte vom 21.06.2019 und 20.09.2019 nachvollzogen werden, für das 13-Monate-Update sind dazu keine Informationen verfügbar.

Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population sank von Baseline mit 95 % zu den Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 unter 70 %. Zur Studiervisite am Behandlungsende, zu der noch 78 der 97 ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie waren, lagen nur von 43 Personen Daten zum OSDI vor (Tabelle 13).

Tabelle 22: Rücklaufquoten des OSDI, Datenschnitt 20.09.2019

Studie DREAMM-2	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 97	
	n ¹⁾	% ²⁾
Baseline	92	94,8
Woche 4	79	81,4
Woche 7	57	58,8
Woche 10	45	46,4
Woche 13	38	39,2
Woche 16	32	33,0
Woche 19	24	24,7
Woche 22	27	27,8
Woche 25	24	24,7
Behandlungsende	43	44,3

¹⁾ Personen mit Rücklauf.

²⁾ Rücklaufquote bezogen auf ITT-Population.

Abkürzungen: KG: Körpergewicht; ITT: Intention to Treat; OSDI: Ocular Surface Disease Index.

Es ist unklar, wie viele Personen zu den einzelnen Visiten noch am Leben waren. Basierend auf den Angaben zum Gesamtüberleben des Datenschnitts vom 20.09.2019 und dem Anteil an Verstorbenen (nach 1 Monat: n = 5; nach 2 Monaten: n = 13; nach 3 Monaten: n = 16; nach 4 Monaten: n = 21; nach 5 Monaten: n = 25; nach 6 Monaten: n = 26) ist davon auszugehen, dass bezogen auf die ITT-Population abzüglich der Verstorbenen die Rücklaufquote ab Woche 7 nicht über 70 % lag.

Die Ergebnisse des OSDI zu Woche 4 sind in Tabelle 14 abgebildet. Die nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) nicht berücksichtigt.

Tabelle 23: Ergebnisse zum OSDI in der Behandlungskohorte Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, Datenschnitt 20.09.2019

Studie DREAMM-2 OSDI	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG N = 95 ¹⁾	
	Aktueller Wert	Veränderung zu Baseline
Gesamtscore²⁾		
<i>Baseline</i>	n = 92	
Mittelwert (SD)	10,7 (15,5)	-
Median (min; max)	4,5 (0; 83)	
<i>Woche 4</i>	n = 79	n = 76
Mittelwert (SD)	12,9 (19,4)	3,4 (17,8)
Median (min; max)	5,0 (0; 88)	0,0 (-37; 86)
Okuläre Symptome²⁾		
<i>Baseline</i>	n = 92	
Mittelwert (SD)	8,7 (13,4)	-
Median (min; max)	0,0 (0; 67)	
<i>Woche 4</i>	n = 79	n = 76
Mittelwert (SD)	15,5 (23,1)	7,6 (19,8)
Median (min; max)	8,3 (0; 100)	0,0 (-25; 83)
Visuelle Funktion²⁾		
<i>Baseline</i>	n = 92	
Mittelwert (SD)	12,9 (20,9)	-
Median (min; max)	4,2 (0; 92)	
<i>Woche 4</i>	n = 79	n = 76
Mittelwert (SD)	13,1 (22,2)	1,8 (20,8)
Median (min; max)	4,2 (0; 100)	0,0 (-58; 96)
Umweltbedingte Auslöser²⁾		
<i>Baseline</i>	n = 89	
Mittelwert (SD)	8,4 (19,7)	-
Median (min; max)	0,0 (0; 100)	
<i>Woche 4</i>	n = 79	n = 73
Mittelwert (SD)	9,7 (19,8)	2,2 (17,4)
Median (min; max)	0,0 (0; 100)	0,0 (-50; 75)

¹⁾ Full Safety Set.

²⁾ Skala: 0–100. Ein hoher Score entspricht einer stärkeren Beeinträchtigung.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KG: Körpergewicht; OSDI: Ocular Surface Disease Index; SD: Standardabweichung.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Belantamab-Mafodotin

Die vorliegende Bewertung von Belantamab-Mafodotin bezieht sich auf die Indikation des MM bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie DREAMM-2 vor, in der Patientinnen und Patienten mit MM eingeschlossen waren, die zuvor ≥ 3 Therapielinien erhalten hatten, refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator waren und bei denen eine Behandlung mit einem Anti-CD38 Antikörper versagt hatte. In der Studie DREAMM-2 wurde Belantamab-Mafodotin in den Dosierungen 2,5 und 3,4 mg/kg KG Q3W eingesetzt. Für die Nutzenbewertung wird nur die Behandlungskohorte der Studie DREAMM-2 herangezogen, in der Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG untersucht wurde ($n = 97$). Da bei 95 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der bewertungsrelevanten Behandlungskohorte bereits ≥ 4 Therapien vor Studienbeginn eingesetzt wurden (siehe Kapitel 4.2 – Studienpopulation), entspricht die relevante Studienpopulation im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet.

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Belantamab-Mafodotin wurde unter „besonderen Bedingungen“ erteilt [5]. Die finalen Ergebnisse der Studie DREAMM-2 müssen bis April 2021 und die Ergebnisse der Phase-III-Studie DREAMM-3 (NCT04162210) bis Juli 2024 bei der EMA (European Medicines Agency) vorgelegt werden. In der randomisiert kontrollierten Studie DREAMM-3 wird Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MM untersucht, die bereits mindestens 2 Therapielinien (einschließlich Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor) erhalten haben. Im Studienregister wird für die Studie DREAMM-3 als Schätzung für die letzte Datenerhebung bei dem/der letzten Studienteilnehmenden in Bezug auf den primären Endpunkt Ende 2021 angegeben. Das Studienende ist voraussichtlich November 2024.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

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

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Gesamtansprechrage gemäß unabhängigem Review-Komitee definiert. Weitere Endpunkte sind die klinische Verbesserungsrate, Dauer des

Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, PFS, Zeit bis zur Progression, MRD-Negativität, Gesamtüberleben sowie UE, SUE, UE von besonderem Interesse und Befunde der augenärztlichen Untersuchung. Patientenberichtete Endpunkte wurden mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, OSDI, NEI VFQ-25 und PRO-CTCAE erhoben.

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Sie endet, wenn 60 % der Studienteilnehmenden gestorben sind, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder Lost to Follow-up sind, und alle Patientinnen und Patienten mit kornealen Ereignissen bis zu 12 Monate nach der letzten Behandlungsdosis nachbeobachtet wurden. Es liegt der Studienbericht mit dem primären Datenschnitt vom 21.06.2019 vor sowie 2 weitere Datenschnitte (90-Tage-Update und 13-Monate-Update), welche von den Zulassungsbehörden gefordert wurden. Das 90-Tage-Update bezieht sich auf den 20.09.2019 und damit auf 3 Monate nach dem primären Datenschnitt; der Datenschnitt für das 13-Monate-Update erfolgte am 31.01.2020 und damit 13 Monate nach Einschluss der letzten Testperson in die Studie bzw. 7 Monate nach dem primären Datenschnitt.

Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts wurden noch 42 Personen (43 %) in der Studie untersucht, davon wurden 10 Personen weiterhin mit Belantamab-Mafodotin behandelt. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen weder für das 90-Tage- noch für das 13-Monate-Update vor. Zum primären Datenschnitt betrug die mediane Beobachtungsdauer 6 Monate.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der bewertungsrelevanten Behandlungskohorte besteht aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Diagnose eines MM gemäß IMWG-Definition. Das mediane Alter betrug zu Studienbeginn 65,0 Jahre (min; max: 39; 85). Es wurden etwa gleich viele Männer wie Frauen eingeschlossen (53 vs. 47 %). Gemäß Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden ein Versagen auf mindestens 3 vorausgegangene Anti-Myelom-Therapien aufweisen. Im Median hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn bereits 7 Therapielinien erhalten (siehe Tabelle 9) und gelten damit als sehr stark vorbehandelt. 11 % der Patientinnen und Patienten waren mit 10 oder mehr Therapien vorbehandelt; nur bei 5 % der untersuchten Personen wurden erst 3 Vortherapien eingesetzt. Entsprechend den Einschlusskriterien hatten alle Personen eine Vortherapie mit einem Immunmodulator, einem Proteasom-Inhibitor und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab). Eingesetzte Immunmodulatoren waren neben Lenalidomid (100 %), Pomalidomid (92 %) und Thalidomid (30 %). Die Vorbehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor umfasste Bortezomid (98 %), Carfilzomib (76 %) und Ixazomid (23 %). Es waren alle Patientinnen und Patienten refraktär gegenüber Daratumumab und die meisten Untersuchten wiesen eine Refraktärität gegenüber Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomid und Carfilzomib auf. Daneben waren Patientinnen und Patienten mit Steroiden (100 %) und mit Chemotherapien (95 %) vorbehandelt. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten hatte eine Stammzelltransplantation (75 %) erhalten; Personen mit einer allogenen Stammzelltransplantation waren von der Studie ausgeschlossen.

Die starke Vorbehandlung der Studienpopulation spiegelt sich in dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Belantamab-Mafodotin wieder.

Zum Zeitpunkt des Screenings betrug der Anteil der eingeschlossenen Personen mit ISS-Krankheitsstadium I 22 %, mit Krankheitsstadium II 34 % und mit Krankheitsstadium III 43 %. 27 % der Untersuchten wiesen ein hohes cytogenetisches Risiko auf. Bei 23 % der Patientinnen und Patienten war eine extrameduläre Erkrankung dokumentiert. Lytische Knochenläsionen waren bei

71 % der Studienteilnehmenden vorhanden. Zur Krankheitsdauer liegen keine Angaben vor. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 2 wurden nicht untersucht, gleiches gilt für Personen mit Anzeichen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Studienmedikation

In der bewertungsrelevanten Kohorte wurden die Patientinnen und Patienten mit Belantamab-Mafodotin in der Dosierung 2,5 mg/kg KG Q3W in Form einer intravenösen Infusion an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus behandelt. Die Infusionslösung wurde aus einer gefrorenen Lösung hergestellt. Von der Zulassung umfasst ist ein lyophilisiertes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Gemäß EMA haben die Änderungen im Herstellungsprozess bzw. in der Darreichungsform die Qualität oder die biologische Aktivität von Belantamab-Mafodotin nicht beeinflusst [6]. Lyophilisiertes Pulver wurde in der Studie DREAMM-2 in einer separaten Kohorte in der Dosierung 3,4 mg/kg KG untersucht.

Die Behandlung erfolgte kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder bis inakzeptable Toxizitäten auftraten (siehe Tabelle 3). 95 der 97 eingeschlossenen Personen (98 %) erhielten mindestens eine Dosis Belantamab-Mafodotin in der Dosierung 2,5 mg/kg KG. Die Behandlungsdauer mit Belantamab-Mafodotin betrug zum primären Datenschnitt vom 21.06.2019 im Median 9 Wochen mit einem Minimum von 2 und einem Maximum von 40 Wochen (siehe Tabelle 10). Das entspricht einer medianen Anzahl von 3 Behandlungszyklen (min; max: 1; 11). Zum Datenschnitt des 13-Monate-Updates (31.01.2020) erhöhte sich bei unverändertem medianem Wert die maximale Anzahl an Zyklen auf 17. Konkrete Angaben für die Behandlungsdauer dieses letztverfügbaren Datenschnitts konnten nicht identifiziert werden. Dosismodifikationen aufgrund von UE waren im Protokoll definiert. Bis zum Datenschnitt des 13-Monate-Updates wurden bei 41 % der Behandelten Verzögerungen in der Medikationsverabreichung dokumentiert. Gemäß den Auswertungen zum 13-Monate-Update erfolgte bei 35 % der Patientinnen und Patienten eine Dosisreduktion aufgrund von UE. Zu den 2 früheren Datenschnitten lagen diese Werte geringfügig niedriger.

Zur Prophylaxe kornealer Ereignisse sollten gemäß Studienprotokoll Steroid-Augentropfen sowie konservierungsmittelfreie künstliche Tränen angewendet werden. Die prophylaktische Gabe von Steroid-Augentropfen wurden mit dem Amendment 4 vom 21.10.2019 aus dem Studienprotokoll gestrichen. Unklar ist, wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Zum 21.06.2019 wurden noch 22 Personen in der bewertungsrelevanten Kohorte behandelt und zum 31.01.2020 noch 10 Personen.

Folgetherapien

Nach Beendigung bzw. Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation haben bis zum Datenschnitt des 13-Monate-Follow-up 39 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine Folgetherapie erhalten. Bei einem Großteil dieser Personen wurde eine zielgerichtete Therapie mit small molecules und/oder eine hormonelle Therapie als Folgetherapie eingesetzt.

Verzerrungspotential

Aufgrund einer fehlenden Kontrolle und dem offenen Studiendesign sind die Daten dieser Behandlungskohorte mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

4.3 Mortalität

Für die Nutzenbewertung wurden die OS-Daten des Datenschnitts mit der höchsten Datenreife herangezogen. Zum Datenschnitt des 13-Monate-Updates lagen 48 Todesfälle (49 %) vor. 43 % der Untersuchten waren noch unter Beobachtung. Die mediane Überlebensdauer wird auf 13,7 Monate geschätzt und die Überlebenswahrscheinlichkeit zu 12 Monaten mit 57 % angegeben (95%-KI: [46; 66]). Jedoch ist auch für diesen Datenschnitt die Unreife der OS-Daten zu beachten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Aufgrund der fehlenden Kontrolle lassen die in der Studie DREAMM-2 beobachteten Ergebnisse keine validen Aussagen zum Effekt von Belantamab-Mafodotin auf das Gesamtüberleben zu.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU mit der klinischen Verbesserungsrate, dem Gesamtansprechen, der Zeit bis zum Ansprechen, der Dauer des Ansprechens, dem PFS und der MRD-Negativität Endpunkte vor, die sich auf die Tumorresponse beziehen. Da diese Endpunkte auf laborparametrischen, hämatologischen und radiologischen Befunden ohne Symptombezug basieren, werden sie als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (vgl. Kapitel 2.3.2).

Die Symptomskalen und einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 werden als relevant für die Nutzenbewertung betrachtet und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die EORTC-Fragebögen wurden in der Studie DREAMM-2 während der Behandlungsperiode alle 6 Wochen sowie zum Behandlungsende erhoben. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population betragen zu Baseline 77 % und sanken zu allen Post-Baseline-Visiten auf unter 70 %. Damit lagen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen keine validen Ergebnisse der Studie DREAMM-2 zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5 Lebensqualität

Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 sowie der NEI VFQ-25 werden in der Nutzenbewertung als relevante Endpunkte der Lebensqualität berücksichtigt.

Die EORTC-Fragebögen wurden in der Studie DREAMM-2 während der Behandlungsperiode alle 6 Wochen und zum Behandlungsende erhoben. Wie unter dem Kapitel Morbidität ausgeführt, wurden zu jeder Post-Baseline-Untersuchung geringe Rücklaufquoten (< 70 %) beobachtet. Daher wurden die Ergebnisse der EORTC-Fragebögen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der NEI VFQ-25 wurde in der Studie DREAMM-2 eingesetzt, um die Auswirkung potentieller kornealer Ereignisse auf die Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten. Er sollte während der Behandlungsperiode alle 3 Wochen, zum Behandlungsende und zu den Visiten des PFS- und OS-Follow-up erhoben werden. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-

Population sank zu den Post-Baseline-Visiten ab Woche 7 unter 70 %; nur zu Baseline und zu Woche 4 betrug der Anteil der Personen in der Auswertung > 70 %. Im Vergleich zu Baseline wurde zu diesem Zeitpunkt bezogen auf den Mittelwert eine numerisch leichte Verschlechterung beobachtet. Zu beachten ist, dass aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums die Auswirkungen der kornealen Ereignisse nicht adäquat im NEI VFQ-25 abgebildet sind, da sich innerhalb dieser 3 Wochen die potentiellen UE noch nicht vollständig manifestiert haben. So betrug laut EPAR [6] bzw. Review der FDA [8] die mediane Zeit bis zum Auftreten der Keratopathien (GSK-Skala) 36 Tage, mit einem Minimum von 19 und einem Maximum von 143 Tagen; die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von trockenen Augen oder verschwommenen Sehen wird mit über 40 Tagen angegeben [8]. Aufgrund des deskriptiven Charakters der Ergebnisse, des sehr kurzen Beobachtungszeitraums von 3 Wochen und der fehlenden Kontrolle sind keine validen Aussagen zu Effekten von Belantamab-Mafodotin ableitbar.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie DREAMM-2 lassen keine validen Aussagen zum Effekt von Belantamab-Mafodotin auf die Lebensqualität zu.

4.6 Sicherheit

In der Studie DREAMM-2 wurden UE bis 45 Tage nach Behandlungsende erhoben. Für die Nutzenbewertung wurde der letztverfügbare Datenschnitt herangezogen. Angaben zur Behandlungsdauer für den Datenschnitt am 31.01.2020 liegen nicht vor. Im Median wurden 3 Behandlungszyklen (MW: 4,4) und maximal 17 Zyklen verabreicht, wobei ein Zyklus gemäß Protokoll 21 Tage dauerte, aber eine verzögerte Verabreichung der Medikation möglich war. Zum Vergleich betrug für den primären Datenschnitt die mediane Behandlungsdauer 9,1 Wochen mit einer Spanne von 2 bis 40 Wochen bei einer medianen Anzahl an Zyklen von 3 (min; max: 1; 11; MW: 3,5). Basierend auf den Angaben in der Operationalisierung der UE ist davon auszugehen, dass in den Ergebnissen zum Teil auch krankheitsbedingte UE abgebildet sein können.

Bei fast allen Patientinnen und Patienten sind UE aufgetreten. Bei 84 % der Behandelten wurden UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und bei 42 % SUE dokumentiert. 9 % der Patientinnen und Patienten brachen die Therapie aufgrund von UE ab.

Die häufigsten UE jeglichen Schweregrades betrafen die Systemorganklassen „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“ und „Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Als häufige UE des CTCAE-Grades ≥ 3 wurden im Wesentlichen Keratopathien (29 %), UE des Blutes (u. a. Preferred Terms Anämie (21 %), Thrombozytopenie (19 %), verringerte Thrombozytenzahl (5 %) Neutropenie (5 %), verringerte Neutrophilenzahl (5 %), verringerte Lymphozytenzahl (13 %)) sowie Pneumonien (7 %) dokumentiert. Bei jeweils 7 % der Patientinnen und Patienten wurden schwerwiegende Pneumonie- und Pyrexie-Ereignisse beobachtet.

Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie DREAMM-2 infusionsbedingte Reaktionen, Thrombozytopenien, Neutropenien und korneale Ereignisse definiert. Infusionsbedingte Ereignisse sind bei 21 % der Behandelten aufgetreten, 3% wiesen dabei ein UE des Schweregrades ≥ 3 auf und bei 4 % wurde das Ereignis als SUE klassifiziert. Thrombozytopenien wurden insgesamt bei 38 % der Behandelten beobachtet; bei 22 % handelte es sich um schwere Thrombozytopenien, es

ist ein Ereignis einer schwerwiegenden Thrombozytopenie aufgetreten. 15 % der Personen litten an Neutropenie, die meisten davon an Ereignissen des Schweregrades ≥ 3 .

Die kornealen Ereignisse wurden sowohl anhand CTCAE als auch anhand einer von GSK entwickelten Klassifizierungsskala beurteilt. Basierend auf der GSK-Skala wiesen 72 % der Behandelten korneale Ereignisse auf, wobei fast die Hälfte dieser Personen gleichzeitig Symptome des verschwommenen Sehens oder trockenen Auges aufwiesen. Bei fast 50 % aller Patientinnen und Patienten wurden die kornealen Ereignisse auf der GSK-Skala mit Grad 3 oder 4 klassifiziert. Anhand der Klassifikation der CTCAE wurde bei 71 % der Patientinnen und Patienten eine Keratopathie als UE von besonderem Interesse dokumentiert, 31 % wiesen eine schwere Keratopathie auf. Verschwommenes Sehen und trockene Augen gemäß CTCAE wurde bei 25 bzw. 15 % der Behandelten beobachtet, wobei der Anteil an Personen mit schweren Ereignissen gering war. Schwerwiegende korneale Ereignisse gemäß CTCAE sind nicht aufgetreten.

Zur Erfassung der symptomatischen Augentoxizitäten von Belantamab-Mafodotin wurde in der Studie DREAMM-2 der OSDI eingesetzt. Der OSDI erfasst die Symptomatik von Augenreizungen und deren Auswirkungen auf die Sehkraft. Das Instrument sollte während der Behandlungsperiode alle 3 Wochen, zum Behandlungsende und zu den Visiten des PFS- und OS-Follow-Ups erhoben werden. In den Ergebnissen zeigte sich bereits ab Woche 7 eine unzureichende Datenvollständigkeit. Bezogen auf die eingeschlossenen Personen sank die Rücklaufquote des OSDI von Baseline ab Woche 7 unter 70 %, sodass nur Daten zu Woche 4 berücksichtigt werden konnten. Numerisch wurde im Mittel eine leichte Verschlechterung im OSDI von Baseline zu Woche 4 berichtet, im Median wurde keine Veränderung beobachtet. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums die Augentoxizitäten und deren Auswirkungen auf die Sehkraft in den Ergebnissen des OSDI nicht adäquat abgebildet sind, da sich innerhalb des dreiwöchigen Beobachtungszeitraums die potentiellen UE noch nicht vollständig manifestiert haben. So betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der Keratopathien (GSK-Skala) 36 Tage mit einem Minimum von 19 und einem Maximum von 143 Tagen [6,8]. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von trockenen Augen oder verschwommenem Sehen wird mit über 40 Tagen angegeben [8]. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse des OSDI aufgrund ihres deskriptiven Charakters, des sehr kurzen Beobachtungszeitraums von 3 Wochen und der fehlenden Kontrolle keine validen Schlussfolgerungen zu.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Da die Ergebnisse zur Sicherheit der Studie DREAMM-2 auf unkontrollierten Daten beruhen, lassen sich keine Aussagen im Vergleich zu anderen antineoplastischen Therapien ableiten. Häufig beobachtete UE während der Behandlung von Belantamab-Mafodotin beziehen sich im Wesentlichen auf Augentoxizitäten und hämatologische Toxizitäten.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blenrep® (Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. November 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Belantamab-Mafodotin ist zugelassen zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie DREAMM-2, einer Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Dosierungen des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin bei MM mit mehrfach vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Für die Nutzenbewertung sind nur die unkontrollierten Daten der Behandlungskohorte relevant, in der Belantamab-Mafodotin in der Dosierung 2,5 mg/kg KG angewendet wurde.

Aufgrund einer fehlenden Kontrolle sind die Daten dieser Behandlungskohorte mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die bewertungsrelevante Behandlungskohorte der Studie DREAMM-2

Endpunkt	Belantamab-Mafodotin 2,5mg/kg KG
Mortalität	
Gesamtüberleben ¹⁾	N = 97 ²⁾
Todesfälle, n (%)	48 (49)
Zensierung, n (%)	
Zensierung, Follow-up beendet	7 (7)
Zensierung, Follow-up noch nicht abgeschlossen	42 (43)
Überlebensdauer in Monate, Median [95%-KI] ²⁾	13,7 [9,9; -]
Überlebenswahrscheinlichkeit zu 12 Monaten [95%-KI]	0,57 [0,46; 0,66]
Sicherheit	
	N = 95 ³⁾
UE des CTCAE-Grades \geq 3, n (%) ¹⁾	80 (84)
SUE, n (%) ¹⁾	40 (42)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) ¹⁾	9 (9)
UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades, n (%) ¹⁾	
Infusionsbedingte Reaktionen ⁴⁾	20 (21)
Thrombozytopenie ⁵⁾	36 (38)
Korneale Ereignisse	
Personen mit \geq 1 Ereignis auf der GSK-Skala	68 (72)
Mit Symptome verschwommenen Sehens oder trockenen Auges	30 (32)
Ohne Symptome verschwommenen Sehens oder trockenen Auges	38 (40)
Verschwommenes Sehen (CTCAE) ⁶⁾	24 (25)
Trockenes Auge (CTCAE) ⁷⁾	14 (15)
Keratopathie ⁸⁾	67 (71)

- 1) Datenschnitt 31.01.2020.
 - 2) Full Analysis Set.
 - 3) Full Safety Set.
 - 4) Berichtete Preferred Terms: Infusionsbedingte Reaktion; Fieber, Schüttelfrost, Diarrhoe, Übelkeit, Asthenie, Bluthochdruck, Lethargie, Tachykardie.
 - 5) Berichtete Preferred Terms: Thrombozytopenie, verringerte Anzahl an Blutplättchen.
 - 6) Berichtete Preferred Terms: Verschwommenes Sehen, reduzierte Sehschärfe, visuelle Beeinträchtigung, Diplopie.
 - 7) Berichtete Preferred Terms: Trockenes Auge, okuläre Beschwerden, Augenjucken.
 - 8) Berichtete Preferred Terms: Keratopathie, Keratitis, Mangel an limbalen Stammzellen, ulzerative Keratitis.
- Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall;
(S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al.** Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Journal of the National Cancer Institute 2014;106(9):dju244.
2. **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):1670-1678.
3. **Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK.** Rasch analysis of the ocular surface disease index (OSDI). J Investigative ophthalmology visual science 2011;52(12):8630-8635.
4. **Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al.** Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JAMA Oncol 2015;1(8):1051-1059.
5. **European Commission (EC).** 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 [online]. Brüssel (BEL): EC; 2020. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200825148987/dec_148987_de.pdf.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Blenrep: European public assessment report EMEA/H/C/004935/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Vers. 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
8. **Food and Drug Administration (FDA).** Belantamab mafodotin: application number 761158Orig1s000; multi-disciplinary review and evaluation [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2020. [Zugriff: 03.12.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761158Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
9. **GlaxoSmithKline.** Blenrep 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2020. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. **GlaxoSmithKline.** A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2) (205678 - Study Report) [unveröffentlicht]. 2019.

11. **Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, et al.** Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res* 2014;23(1):257-269.
12. **Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-e346.
13. **Lindblad AS, Clemons TE.** Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to progression to advanced age-related macular degeneration, vision loss, and lens opacity: AREDS Report no. 14. *Arch Ophthalmol* 2005;123(9):1207-1214.
14. **Mangione CM.** The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25) (Version 2000) [online]. Bethesda (USA): National Eye Institute; 2000. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/2019-06/manual_cm2000.pdf.
15. **Mangione CM.** National Eye institute visual function questionnaire field test investigators. Development of the 25-item national Eye institute visual function questionnaire. *J Arch Ophthalmol* 2001;119:1050-1058.
16. **Mendoza TR, Dueck AC, Bennett AV, Mitchell SA, Reeve BB, Atkinson TM, et al.** Evaluation of different recall periods for the US National Cancer Institute's PRO-CTCAE. *Clin Trials* 2017;14(3):255-263.
17. **National Cancer Institute (NCI).** NCI-PRO-CTCAE™ITEMS-GERMAN, Item Library Version 1.0 [online]. Bethesda (USA): NCI; 2020. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_german.pdf.
18. **National Cancer Institute (NCI).** What is the PRO-CTCAE Measurement System? [online]. Bethesda (USA): NCI; 2020. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/overview.html>.
19. **Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, et al.** Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3354-3359.
20. **Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P.** Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):712-717.
21. **Sandler KA, Mitchell SA, Basch E, Raldow AC, Steinberg ML, Sharif J, et al.** Content Validity of Anatomic Site-Specific Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) Item Sets for Assessment of Acute Symptomatic Toxicities in Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(1):44-52.
22. **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):615-621.

23. **Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child JA, et al.** Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Br J Haematol* 1999;104(3):605-611.
24. **Suner IJ, Bressler NM, Varma R, Dolan CM, Ward J, Turpcu A.** Responsiveness of the National Eye Institute visual function questionnaire-25 to visual acuity gains in patients with diabetic macular edema: evidence from the RIDE and RISE trials. *Retina* 2017;37(6):1126-1133.