Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (Blenrep)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 33
4.1.1 Fragestellung ... 34
4.1.2 Datenquellen ... 38
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien ... 39
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen ... 39
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen ... 40
4.1.5.1 Mortalität ... 43
4.1.5.2 Morbidität ... 44
4.1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 49
4.1.5.4 Sicherheit und Verträglichkeit ... 49
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ... 51
4.2 Methodik ... 53
4.2.1 Fragestellung ... 53
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 59
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 63
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 64
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 65
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 66
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 68
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 70
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 70
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 70
4.2.5.3 Metaanalysen ... 94
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 95
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 99
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 102
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 105
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 136

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 434
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 434
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 438
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 442
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 445
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 445
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 446
4.4.2.1 Mortalität ... 449
4.4.2.2 Morbidität ... 450
4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 455
4.4.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit ... 455
4.4.2.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ... 457
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 458
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 459
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 459
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 459
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 459
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 460
4.6 Referenzliste ... 461
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 473
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 478
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 480
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 481
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 494
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 523
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen und Abbildungen ... 541

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von B-Vd vs. D-Vd für patientenrelevante Endpunkte ... 41
Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte ... 58
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien ... 60
Tabelle 4-4: Kriterien des Ansprechens gemäß der IMWG (Kumar 2016) ... 78
Tabelle 4-5: Antwortbogen PRO-CTCAE ... 91
Tabelle 4-6: MCID (≥ 15% der Skalenspannweite) für OSDI Gesamtscore und Subskalen ... 92
Tabelle 4-7: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS ... 97
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (über alle Komponenten) in der Studie DREAMM-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) ... 118
Tabelle 4-16: Dosisreduktionsplan für B-Vd gemäß Fachinformation ... 118
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-7 (demographische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 118
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-7 (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 120
Tabelle 4-19: Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin in der Studie DREAMM-7 ... 126
Tabelle 4-20: Letzte Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation in der Studie DREAMM-7 ... 129
Tabelle 4-21: Vortherapien mit Daratumumab oder Bortezomib im Vergleichsarm D-Vd in der Studie DREAMM-7 ... 130

Tabelle 4-22: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation in der Studie DREAMM-7 ... 131
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes OS – RCT ... 141
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 143
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Überlebensrate für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes PFS – RCT ... 147
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 150
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 151
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die progressionsfreie Überlebensrate für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152
Tabelle 4-33: Operationalisierung von dem Endpunkt PFS2 – RCT ... 154
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 157
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes TTP – RCT ... 159
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TTP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 161
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Ansprechen – RCT ... 164
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 166
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 167
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt bestes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 169

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt TTBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt DoR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate – RCT 176
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – RCT 180
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes EORTC-IL52 – RCT 201
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC-IL52 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den EORTC-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunktes EQ-5D VAS – RCT 210
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes PGI-Items – RCT 218
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI-Items in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für den PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zur ersten Verbesserung (positive Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – RCT 230
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232
Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunktes UE – RCT 247
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252
Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281
Tabelle 4-83: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293
Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296
Tabelle 4-85: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunktes PRO-CTCAE – RCT 310
Tabelle 4-87: Antwortbogen PRO-CTCAE 310
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PRO-CTCAE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311
Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für den PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 312
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes OSDI – RCT 327
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OSDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 329
Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für OSDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 330
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 335
Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunktes FACT-GP5 – RCT 339
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-GP5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 341
Tabelle 4-98: Rücklaufquoten für FACT-GP5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 341
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-GP5 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 344
Tabelle 4-100 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 348
Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DREAMM-7 349
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 361
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 365
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 368
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 372
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 373
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 380

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 382

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 384

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für PGIC – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 386

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 390

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 392

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 396

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 398

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 400

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 415

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 417

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für jegliche korneale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 419

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für jegliche Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 421

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse – Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 423

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für OSDI – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 428

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für OSDI – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 430
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 436
Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 436
Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 436
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 437
Tabelle 4-127: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 437
Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 440
Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 440
Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 441
Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 441
Tabelle 4-132: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 444
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 444
Tabelle 4-134: Ausmaß des Zusatznutzens von B-Vd vs. D-Vd für patientenrelevante Endpunkte 447
Tabelle 4-135: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 459
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 207503 (DREAMM-7) 495
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 207503 (DREAMM-7) 524

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Abbildung 4-2: Studiendesign DREAMM-7 124
Abbildung 4-3: Durchschnittliche Anzahl der Wochen zwischen den Dosen seit der ersten Belantamab-Mafodotin-Dosis 127
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt zum 07 Oktober 2024) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt zum 09 Januar 2026) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DoR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schmerz – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 191
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 191
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 192
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 192
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schmerz – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 208
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 209

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes PGIC (positive Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 245
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 245
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 254
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 254
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 255
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE, die zum Therapieabbruch führen – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 255
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Augenerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 264
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT –Verschwommenes Sehen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 264
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Trockenes Auge – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 265
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Photophobie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 265
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Fremdkörpergefühl im Auge – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 266
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Augenreizung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 266
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Augenschmerzen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 267
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Katarakt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 267
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Sehverschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 268
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Tränensekretion verstärkt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 268

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Doppeltsehen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 270
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 270
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Konjunktivitis – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 271
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerzen Oberbauch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 271
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gastroösophageale Refluxerkrankung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Untersuchungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 272
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Alaninaminotransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gamma-Glutamyltransferase – erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Aspartataminotransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Laktatdehydrogenase im Blut erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Kreatinphosphokinase im Blut erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Fieber – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Periphere Schwellung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 276
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Hyperglykämie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 277
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 277
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Rückenschmerzen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 278
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerz in einer Extremität – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 278
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 279
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 279
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Proteinurie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 280
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 280
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 285
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 285
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 286
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE.Grad ≥ 3) nach SOC – Augenerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 286
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT –Verschwommenes Sehen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 287

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Trockenes Auge – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 287
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Augenreizung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 288
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Sehverschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 288
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 289
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytenzahl vermindert – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 289
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 290
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Alaninaminotransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 290
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 291
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 291
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Herzerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 292
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 294
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach PT – Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 295
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295
Abbildung 4-107: Reversible okuläre Veränderungen durch Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin ... 303
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI jeglichen Schweregrades – Korneale Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 305

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – Korneale Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 305
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI – Korneale Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 306
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI jeglichen Schweregrades – Infusionsbedingte Reaktionen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 306
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infusionsbedingte Reaktionen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 307
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI – Infusionsbedingte Reaktionen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 307
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI jeglichen Schweregrades – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 308
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 308
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 309
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 333
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 333
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 334
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Umweltbedingte Auslöser – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 334
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 337
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 337
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 338
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Umweltbedingte Auslöser – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 338
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes FACT-GP5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 345

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Region: Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 362
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Region: Nicht-Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 363
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien: 1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 363
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien: 2/3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 364
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 364
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 1: 1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 369
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 1: 2/3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 370
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunk TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 1: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 370
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 371
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 371
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit nach „Geschlecht: weiblich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 375
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit nach „Geschlecht: männlich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 377
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“– aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 377
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 378
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 378

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: 1–3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 379

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 379

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö nach „Alter: < 65 Jahre“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 381

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö nach „Alter: 65–< 75 Jahre“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 381

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö nach „Alter: ≥ 75 Jahre“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 382

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-IL52 nach „Region: Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 383

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-IL52 nach „Region: Nicht-Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 384

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EQ-5D VAS nach „Geschlecht: männlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 385

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EQ-5D VAS nach „Geschlecht: weiblich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 386

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Alter: < 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 388

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Alter: 65–< 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 388

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Alter: ≥ 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 389

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Geschlecht: männlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 389

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Geschlecht: weiblich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 390

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktionsfähigkeit nach „R-ISS: I“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 391

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktionsfähigkeit nach „R-ISS: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 392

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „R-ISS Stadium: I“– aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „R-ISS Stadium: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 395

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 395

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCA-Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 397

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 397

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Gesamtraten nach „Geschlecht: männlich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 399

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Gesamtraten nach „Geschlecht: weiblich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 399

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Augenerkrankungen nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 404

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Augenerkrankungen nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 405

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Katarakt nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: 1–3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 405

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Katarakt nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 406

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Tränensekretion verstärkt nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 406

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Tränensekretion verstärkt nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 407

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 407

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 408

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 408

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: 1–3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 409

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 409

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Pneumonie nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 410

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Pneumonie nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 410

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Untersuchungen nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 411

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Untersuchungen nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 411

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 412

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 412

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerz in einer Extremität nach „R-ISS: I“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 413

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerz in einer Extremität nach „R-ISS: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 413

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 414

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 414

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 416

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 416

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach „Geschlecht: männlich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 418

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach „Geschlecht: weiblich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 418

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten jeglichen kornealen Ereignis nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 420

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten jeglichen kornealen Ereignis nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 420

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten jeglichen Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 422

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten jeglichen Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 423

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Alter: < 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 425

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Alter: 65–< 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 425

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Alter: ≥ 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 426

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Region: Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 426

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Region: Nicht-Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 427

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore nach „R-ISS: I“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 429

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore nach „R-ISS: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 429

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 431

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. 432

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 432

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 433

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 433

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 434

Abbildung 4-209: Patientenfluss der Studie 207503 (DREAMM-7)..... 522

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	Absolute Risikodifferenz
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)
AWG	Anwendungsgebiet
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
B-Vd	Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
CBR	Clinical Benefit Rate (Klinische Verbesserungsrate)
CD	Cluster of Differentiation
CGI	Clinical Global Impression
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CRR	Complete Response Rate (Vollständige Ansprechrate)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cy-Vd	Cyclophosphamid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
DARA	Daratumumab
del	Deletion

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
D-Kd	Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
D-Vd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
EAIR	Expositions-adjustierte Inzidenzraten
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EHA	European Hematology Association
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMN	European Myeloma Network
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma Module 20
EORTC-IL52	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Item Library 52 (Domäne Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20)
EOT	End-of-Treatment (Behandlungsende)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions - Visual Analog Scale
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf

Abkürzung	Bedeutung
	Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
E-Vd	Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FDA	Food and Drug Administration
FLC	Free Light Chain (Freie Leichkette)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GLMM	Generalized Linear Mixed Model
GSK	GlaxoSmithKline Gmbh & Co. GK
GSK916	Belantamab-Mafodotin
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Graft versus Host Erkrankung)
HBcAb	Hepatitis-B core Antibody (Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus)
HBsAg	Hepatitis-B core Antigen (Kapsidprotein des Hepatitis-B-Virus)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCRU	Health Care Research Utilization
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hKD	Hochdosiertes Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IA	Interimsanalyse
IB	Investigator‘s Brochure
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use
IgA	Immunglobulin A

Abkürzung	Bedeutung
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
INR	International Normalization Ratio (Internationales Normalisierungsverhältnis)
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board (Institutional Review Board)
IRC	Independent Review Committee (Unabhängiges Prüfkomitee)
IRT	Interactive Response Technology
IsaKd	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
ISS	International Staging System
ITT	Intention to Treat
k. A.	Keine Angaben
Kd	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KVA	Keratopathy Visual Acuity (Keratopathie Sehschärfe)
LS	Least Squares
LSFV	Last Subject First Visit (erste Visite des letzten Studienteilnehmers)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)
MDRD	Modified Diet in Renal Disease
MEC	Microcyst-like Epithelial Changes (Mikrozystenähnliche Epithelveränderungen)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Itention to Treat
MM	Multiples Myelom
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F

Abkürzung	Bedeutung
MR	Minimal Response (Minimales Ansprechen)
MRD	Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Total Number (Gesamtanzahl)
n	Number (Anzahl)
n.d.	Nicht durchgeführt
NA	Nicht anwendbar
NBB	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trail
NGS	Next-Generation Sequencing
NIMH	National Institute of Mental Health (Nationales Institut der psychischen Gesundheit)
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NMPA	National Medical Products Administration
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OR	Overall Response (Gesamtansprechen)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OSDI	Ocular Surface Disease Index
Pano-Vd	Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PET-CT	Positron-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben bei der nachfolgenden Therapielinie / Progressionsfreies Überleben 2
PGI	Patient Global Impression
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity

Abkürzung	Bedeutung
P-gp	P-glycoprotein
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
p.o.	Peroral
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Plasma proliferative Erkrankung, Hautveränderungen
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term nach MedDRA
P-Vd	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
QTc	Corrected QT-Interval (Korrigierte QT-Zeit)
QUAD	Adaptive Quadrature
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	Revised International Staging System (Überarbeitetes ISS)
RMDoR	Restricted Mean Duration of Response
RMST	Restricted Mean Survival Time (Eingeschränkte mittlere Überlebenszeit)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SA	Survival Analysis
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
sBMCA	Soluble B-Cell Maturation Antigen
sCR	Stringent Complete Response (Stringentes vollständiges Ansprechen)
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoA	Schedule of Activities (Untersuchungszeitplan)
SOC	System Organ Class nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
SPD	Sum of Products of Diameters (Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
S-Vd	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
t	Translokation
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTBR	Time to Best Response (Zeit bis zum besten Ansprechen)
TTP	Time to Progression (Zeit bis zur Progression)
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)
U.S.	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
Vd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VGPR	Very Good Partial Response (Sehr gutes partielles Ansprechen)
VGPR+	Very Good Partial Response or Better (Sehr gutes partielles Ansprechen, oder besser)
VGPRR+	Very Good Partial Response Rate or Better (Sehr gute partielle Ansprechrate, oder besser)
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Kurzzusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene und heterogene maligne Erkrankung, die durch das unkontrollierte Wachstum von monoklonalen entarteten Plasmazellen im Knochenmark und die Produktion von funktionslosen monoklonalen Immunglobulinen (M-Proteine) gekennzeichnet ist. Trotz Therapiefortschritt durch innovative Arzneimittel in den letzten Jahrzehnten bleibt das MM weiterhin eine unheilbare Krankheit. Der Krankheitsverlauf des MM ist durch wiederholte Rückfälle und eine zunehmende Therapieresistenz geprägt. Insbesondere im rezidivierten und/oder refraktären Stadium besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und praxisnah einsetzbaren Therapieoptionen. Mittlerweile sind Vierfachkombinationen in der Erstlinientherapie Standard, mit den bislang verfügbaren Wirkstoffklassen der immunmodulatorischen Arzneimittel, Proteasominhibitoren und Anti-CD38-Antikörper, so dass ein dringender medizinischer Bedarf an neuen Wirkstoffklassen im Rezidiv besteht. Langfristige Behandlungsziele sind die Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) und des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) sowie ein schnelles und tiefes Ansprechen auf die Therapie, das zur Remission und minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität führen kann. Gleichzeitig ist es essenziell, die bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sicherzustellen.

Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (B-Vd) ist eine neue, zugelassene und relevante Therapieoption zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären MM bei Erwachsenen, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, welche den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet (AWG) deckt. Bei Belantamab-Mafodotin handelt es sich um einen im AWG einzigartigen Wirkmechanismus, der sich in der Kombination B-Vd durch eine geringe Therapiebelastung aufgrund einer patientenindividuellen Therapiegestaltung auszeichnet und zudem schnell und unkompliziert auch im ambulanten Bereich eingesetzt werden kann. Belantamab-Mafodotin wird in der europäischen Leitlinie als einziger Wirkstoff für alle Patienten ab dem ersten Rezidiv, unabhängig von der Vorbehandlung mit Anti-Cluster of Differentiation (CD)38-Antikörpern bzw. Refraktärität, empfohlen.

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie DREAMM-7 ergaben eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von B-Vd im Vergleich zu dem etablierten und hochwirksamen Therapieregime Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (D-Vd). Dabei zeigte die Behandlung mit B-Vd eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens sowie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis durch ein statistisch signifikant verlängertes OS, die langfristige Freiheit von einer Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) mit einem etwa 3-fach verlängerten PFS, wodurch Folgetherapien verzögert werden, ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen im Vergleich zur Behandlung mit D-Vd und ein in der Regel handhabbares und reversibles Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität.

4.1.1 Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von B-Vd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) D-Vd. Belantamab-Mafodotin (Blenrep) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom indiziert, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (GSK 2025b).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention B-Vd umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zu bewertende Intervention

Bei der zu bewertenden Intervention handelt es sich um B-Vd.

Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC), das spezifisch an das B-Zell Reifungs-Antigen (B-Cell Maturation Antigen, BCMA) bindet und dadurch die intrazellulären Signalwege hemmt, die das Überleben und die Proliferation maligner Plasmazellen aufrechterhalten (GSK 2025c; Tai 2015) (siehe Modul 2).

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgte in der Zulassungsstudie DREAMM-7 gemäß Fachinformation intravenös (i.v.) mit einer Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG) am ersten Tag des 3-Wochen-Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Eine Erhaltungsdosierung ist nicht vorgeschrieben. Die Fachinformation berücksichtigt dabei patientenindividuelle Dosisanpassungen für den optimalen Behandlungserfolg bei bestmöglicher Verträglichkeit (GSK 2025b). Wie relevant diese patientenindividuellen Anpassungen in der klinischen Praxis sind, zeigt die Studie DREAMM-7: Bei 69% der Patienten kam es zu Dosisreduktionen und bei 88% zu Dosisverzögerungen. Dadurch verlängerte sich das Dosisintervall im Therapieverlauf, während die Dosisintensität gleichzeitig reduziert wurde. Die durchschnittliche Dosierung lag bei 2,19 mg/kg KG mit einem mittleren Intervall von 7,48 Wochen, entsprechend 7 Zyklen pro Jahr (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Während der gesamten Studie waren die Nebenwirkungen

durch die Dosisanpassungen in der Regel handhabbar. Gleichzeitig wurde auf Basis der patientenindividuellen Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat diese Dosisanpassungen innerhalb des Zulassungsverfahren anerkannt und die Zulassung von Belantamab-Mafodotin auf Basis dieser Dosisanpassung ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.4.2) (EMA 2025). Die Zulassung von Belantamab-Mafodotin basiert somit ausdrücklich auf einem patientenindividuellen Behandlungsansatz, der Dosisanpassungen im Therapieverlauf ermöglicht. Zusammenfassend ergibt sich ein Therapieschema, das sich an den Bedürfnissen der Patienten orientiert und über den Behandlungsverlauf hinweg patientenindividuell gestaltet werden kann.

Die zu verabreichende Dosis basierte auf dem KG zu Baseline. Bei einer Veränderung des KG von mehr als 10% wurde die Dosis auf der Grundlage des KG zum Zeitpunkt der Verabreichung neu berechnet.

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgte subkutan mit einer Dosierung von 1,3 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen. An Tagen, an denen Belantamab-Mafodotin gegeben wurde, wurde Bortezomib eine Stunde nach Beendigung der Gabe von Belantamab-Mafodotin verabreicht.

Die Behandlung mit Dexamethason 20 mg erfolgte oral oder intravenös an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen. Bei Patienten > 75 Jahre, Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von < 18,5 kg/m^2, Patienten, die zuvor nicht tolerierbare Komorbiditäten im Zusammenhang mit einer Glukokortikoidtherapie hatten oder bei Patienten, die zuvor eine Unverträglichkeit gegenüber der Startdosierung von 20 mg gezeigt hatten, wurde die Startdosierung von Dexamethason auf 10 mg reduziert. An Tagen, an denen Belantamab-Mafodotin gegeben wurde, wurde Dexamethason vor der Gabe von Belantamab-Mafodotin verabreicht.

Die verabreichten Substanzen entsprachen der zugelassenen und in der Fachinformation beschriebenen Dosierung (GSK 2025b).

Vergleichstherapie

Aus Sicht der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) ergibt sich für das vorliegende AWG folgende zVT:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind oder für Personen mit mind. 2 Vortherapien)
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)

- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)

- Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, die auf mindestens einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)

- Ciltacabtagen autoleucel (nur für Personen mit mind. 1 Vortherapie, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)

- Elranatamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)

- Teclistamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)

- Talquetamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)

- Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

- Selinexor in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit mind. 4 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die auf mind. 2 Immunmodulatoren, mind. 2 Proteasominhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)

GSK hat für Belantamab-Mafodotin im vorliegenden AWG gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) 3 Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch genommen. Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 21. Januar 2019 (Vorgangsnummer 2018-B213) statt (G-BA 2019). Am 25. August 2021 wurde GSK über eine Änderung der zVT im vorliegenden AWG informiert (G-BA 2021). Es wurden 2 weitere Beratungsgespräche am 13. Juli 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-138) und am 02. Dezember 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-243) in Anspruch genommen (G-BA 2023b, 2024b).

Die festgelegte zVT im Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 entspricht nach Ansicht von GSK nicht mehr dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse. GSK geht davon aus, dass die zVT aus dem Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074) auch Grundlage für die zVT-Festlegung für Belantamab-Mafodotin ist. Da der

Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel vom 15. Mai 2025 zeitlich nach dem letzten Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 zwischen G-BA und GSK veröffentlicht wurde, betrachtet GSK diesen Beschluss als aktuellen Stand der zVT. Demnach wählt GSK in Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen und dem aktuellen Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel eine zVT für das gesamte AWG von B-Vd (G-BA 2025a). Zusätzlich sollten aus Sicht von GSK die Wirkstoffe Ciltacabtagen autoleucel, Teclistamab, Elranatamab, Talquetamab, Melphalanflufenamid und Selinexor neben den vom G-BA benannten Wirkstoffen ebenfalls Teil der individualisierten Therapie im Rahmen der zVT sein (siehe Modul 3 A).

Für das vorliegende Dossier wird zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Dreifachkombination D-Vd als zVT herangezogen, für die mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bzw. 15. September 2022 (Neubewertung nach Fristablauf) ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt wurde (G-BA 2022). Zudem lässt sich anhand des deutschen Versorgungsstandards, der Empfehlungen der deutschen Onkopedia-Leitlinie von Oktober 2024 sowie der erhaltenen Vortherapien der Patienten im D-Vd-Arm der Studie DREAMM-7 ableiten, dass D-Vd für die eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienstarts eine adäquate und geeignete zVT als Vertreter der vom G-BA festgelegten individualisierten Therapie war (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.4) (DGHO 2024). Die zVT wurde demnach adäquat umgesetzt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2).

Endpunkte

Die Evaluierung des medizinischen Zusatznutzens von B-Vd basiert auf patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Darstellung der Endpunkte erfolgt in Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (BMJV 2025).

Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis der Studie DREAMM-7 beantwortet. Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd im Vergleich zu D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, untersuchte. Es werden keine Studien niedrigerer Evidenzstufen herangezogen.

4.1.2 Datenquellen

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurde die Studie 207503 (DREAMM-7) für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd versus (vs.) D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, untersucht. Die Studie wird seit Mai 2020 an 142 Studienzentren in 20 Ländern durchgeführt.

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

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In Tabelle 4-1 sind die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt, die für die Identifizierung von geeigneten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet wurden. Zudem ist eine Begründung für die Auswahl der einzelnen Kriterien dargelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Ziel war es, durch die Festlegung der entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien, Studien mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren. Dementsprechend wurden nur Studien berücksichtigt, die den Kriterien des Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT)-Statements entsprechen und Primärdaten für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung enthielten.

Für das vorliegende Dossier konnte die Zulassungsstudie DREAMM-7 zur Beantwortung der Fragestellung identifiziert werden.

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

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin im vorliegenden AWG liegt die randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, Phase-III-Studie DREAMM-7 vor. Die Studie entspricht gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA der Evidenzstufe Ib und somit der höchstmöglichen Evidenzstufe. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte unter Verwendung des zentralen interaktiven Response-Technologie-Systems RAMOS NG zur Erstellung einer computergenerierten Randomisierungssequenz. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verdeckt. Es waren keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar, da die durchgeführten Analysen im Voraus im Statistischen Analyse Plan (SAP) und Studienprotokoll definiert wurden. Eventuelle nachträgliche Modifikationen stellten lediglich verschiedene Darstellungen der präspezifizierten Analysen dar. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte somit für die Studie DREAMM-7 ausgeschlossen werden. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Um die potenzielle Auswirkung des offenen Studiendesigns auf die Endpunkte OS, PFS, progressionsfreies Überleben bei der nachfolgenden Therapielinie (PFS2), Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP), Ansprechen und MRD-Negativitätsrate zu minimieren, wurden in der Studie DREAMM-7 die Angaben entweder standardisiert erfasst und/oder anhand der Internationale Myelom Arbeitsgruppe (International Myeloma Working Group, IMWG)-Kriterien von einem verblindeten, unabhängigen Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) bewertet. Damit kann das Verzerrungspotential für die Wirksamkeitsendpunkte als niedrig eingestuft werden. Trotz der ebenfalls standardisierten Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) sowie der vollständigen und transparenten Darstellung der Studienabbruchsgründe, kann aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm eine Verzerrung der Sicherheitsendpunkte nicht ausgeschlossen werden. Auch für die folgenden patientenberichteten Endpunkte kann eine

Verzerrung aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm nicht ausgeschlossen werden: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20), Domäne Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Item Library 52, EORTC-IL52), European Quality of Life 5 Dimensions - Visual Analog Scale (EQ-5D VAS), Patient Global Impression (PGI)-Items, PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events), Ocular Surface Disease Index (OSDI) und Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G)5. Zudem lagen die Rücklaufquoten bereits meist ab Woche 28 unter 70%. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten und des hohen Verzerrungspotentials sind die patientenberichteten Endpunkte für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet.

Insgesamt ist aufgrund des Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene sowie auf Ebene der Endpunkte OS, PFS, PFS2, TTP, Ansprechen und MRD-Negativitätsrate auszugehen. Entsprechend ist die Studie DREAMM-7 aufgrund ihrer hohen Studienqualität für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Die Studie DREAMM-7 stellt die relevante zulassungsbegründende Studie für B-Vd für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, dar. In der Studie DREAMM-7 wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben, die eine Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in den relevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit ermöglichen. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Endpunkt mit hohem Verzerrungspotenzial und dementsprechend niedriger Ergebnissicherheit vor. Die für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten insgesamt keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Effektmodifikationen, weshalb sie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt wurden. Die hohe Studienqualität der Studie DREAMM-7 sowie das niedrige Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität ermöglichen bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte, dass die Aussagekraft dieser Effekte als **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die entsprechenden Endpunkte klassifiziert werden können.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

B-Vd ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens B-Vd gegenüber der zVT wurden auf Basis der Studie DREAMM-7 abgeleitet.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte dabei unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (BMJV 2025).

Für die Ableitung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse des Datenschnitts zum 07. Oktober 2024 sowie für das OS zusätzlich die Ergebnisse der ersten Survival Analysis (SA) 1, zum 09. Januar 2026 dargestellt. Für den Endpunkt PFS wurde der letzte verfügbare Datenschnitt zum 02. Oktober 2023 herangezogen (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von B-Vd vs. D-Vd für patientenrelevante Endpunkte

	B-Vd vs. D-Vd[a]	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS	HR = 0,58 [0,43; 0,79] p = 0,00046 Median nicht erreicht[b]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
OS[c]	HR = 0,62 [0,46; 0,82] p = 0,00085 Median nicht erreicht vs. 58,3 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS[d]	HR = 0,41 [0,31; 0,53] p < 0,00001 Median: 36,6 vs. 13,4 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS2	HR = 0,59 [0,45; 0,77] p = 0,00011 Median nicht erreicht vs. 33,4 Monate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTP	HR = 0,37 [0,28; 0,49] p < 0,00001 Median: 45,8 vs. 16,0 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
ORR	Inverses RR = 0,86 [0,78; 0,94] p = 0,00146	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
CRR	Inverses RR = 0,49 [0,36; 0,67] p = 0,00001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VGPRR+	Inverses RR = 0,70 [0,60; 0,82] p = 0,00001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
CBR	Inverses RR = 0,88 [0,81; 0,95] p = 0,00209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
DoR	HR = 0,47 [0,35; 0,63] p < 0,00001 Median: 40,8 vs. 17,8 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund PD)	HR = 0,41 [0,30; 0,56] p < 0,00001 Median: 45,6 vs. 20,0 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR)	Inverses RR = 0,41 [0,27; 0,63] p = 0,00004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)	Inverses RR = 0,46 [0,34; 0,63] p < 0,00001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

	B-Vd vs. D-Vd[a]	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate	Inverses RR = 0,15 [0,05; 0,42] p = 0,00034	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende (sustained) MRD-Negativitätsrate	Inverses RR = 0,31 [0,16; 0,59] p = 0,00035	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Kein Zusatznutzen, da keine Daten vorliegen, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.		
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrades	HR = 1,33 [1,11; 1,60] p = 0,00150 Median: 0,1 vs. 0,1 Monate	Kein größerer oder geringerer Zusatznutzen belegt[e]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR = 1,96 [1,62; 2,39] p < 0,00001 Median: 0,3 vs. 1,0 Monate	
SUE	HR = 1,44 [1,10; 1,88] p = 0,00697 Median: 17,1 vs. 41,4 Monate	
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR = 1,73 [1,21; 2,49] p = 0,00263 Median nicht erreicht[b]	

a: Datenschnitt vom 07.10.2024

b: Der Median wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht.

c: Datenschnitt vom 09.01.2026

d: Datenschnitt vom 02.10.2023

e: Über alle Sicherheitsendpunkte hinweg zeigten sich sowohl Vor- als auch Nachteile und dementsprechend inkonsistente Ergebnisse für B-Vd gegenüber D-Vd. Die Ergebnisse zur Sicherheit sind folglich als heterogen und durch das offene Studiendesign als verzerrt zu bewerten. Das Nebenwirkungsprofil von Belantamab-Mafodotin ist bei den behandelnden Ärzten bekannt und gilt durch die angemessenen und patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Regel als handhabbar und reversibel (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.3).

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) der DREAMM-7-Studie. Für die in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellten Subgruppeneffekte konnten keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen festgestellt werden. Daher wurden die Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.1.5.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Endpunkt dar (BMJV 2025). Das OS ist der Goldstandard zum Nachweis eines klinischen Nutzens in onkologischen Studien. Entsprechend wird sowohl vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch von der Vereinigte Staaten von Amerika (United States, U.S.) Food and Drug Administration (FDA) die Erhebung des Endpunktes OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien empfohlen (EMA 2023; FDA 2018).

In der Studie DREAMM-7 zeigte sich sowohl zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 als auch zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026 ein statistisch signifikanter und erheblicher klinisch relevanter Vorteil für das OS unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd. Zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 waren im B-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 40,21 Monaten 28% der Patienten verstorben und im D-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 38,21 Monaten 41% der Patienten verstorben. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko zu versterben unter B-Vd um 42% reduziert (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall {KI}]: 0,58 [0,43; 0,79]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 25% der Patienten im B-Vd-Arm unter der Therapie. Zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026 waren im B-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 54,18 Monaten 34% der Patienten verstorben und im D-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 39,72 Monaten 46% der Patienten verstorben. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko zu versterben unter B-Vd um 38% reduziert (HR [95%- KI]: 0,62 [0,46; 0,82]). Zudem zeigte sich der Vorteil im OS für B-Vd gegenüber D-Vd zu jedem analysierten Zeitpunkt (Monat 6, 12, 18, 24, 36, 42 und 48). Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts im B-Vd-Arm noch nicht erreicht und lag im D-Vd-Arm bei 58,3 Monaten. Für die Patienten, die B-Vd erhalten haben, konnte jedoch ein voraussichtliches medianes OS (projiziertes OS) von 84 Monaten geschätzt werden (Hungria 2025b).

Die überlegene Wirksamkeit von B-Vd wurde auch durch die Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) gegenüber 12 Kombinationstherapien einschließlich Daratumumab, Isatuximab, Carfilzomib, Selinexor, Ixazomib, Elotuzumab und Pomalidomid für das PFS, OS und ORR bestätigt (Richter 2025). Das Modell stellt eine erweiterte Form der Metaanalyse dar, die es ermöglicht, mehrere Interventionen unter Einbeziehung direkter und indirekter Evidenz zu vergleichen und die relative Wirksamkeit zu der Referenzbehandlung zu untersuchen. Die NMA folgt der international anerkannten Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyse (PRISMA)-Leitlinie, die Transparenz und Standardisierung bei systematischen Reviews und Metaanalysen gewährleistet (Hutton 2015). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von B-Vd gegenüber verschiedenen Wirkstoffkombinationen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Entsprechend zeigt B-Vd im Vergleich zu allen anderen untersuchten Therapieoptionen im AWG eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Erreichens des primären Therapieziels: der Verlängerung des OS. Beim OS handelt es sich um eines der wichtigsten und für den Patienten bedeutsamsten Therapieziele, da

die Verlängerung des Überlebens unmittelbar klinisch- und patientenrelevant ist. Somit führt die hohe Wirksamkeit von B-Vd zu einer erheblichen Verbesserung der Therapiesituation in einer nicht heilbaren Erkrankung.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich, konsistent über alle 3 Datenschnitte hinweg, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und daher gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.1.5.2 Morbidität

Die Evaluierung des medizinischen Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin für die Nutzenkategorie Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte PFS, PFS2, TTP, Ansprechen (Gesamtansprechrate [Overall Response Rate, ORR]), vollständige Ansprechrate [Complete Response Rate, CRR], sehr gute partielle Ansprechrate, oder besser [Very Good Partial Response Rate or Better, VGPRR+], klinische Verbesserungsrate [Clinical Benefit Rate, CBR], Dauer des Ansprechens [Duration of Response, DoR]) und der MRD-Negativitätsrate.

Progressionsfreies Überleben

Tod und PD sind als bedeutsame patientenrelevante Faktoren zu werten. Eine PD geht für den Patienten häufig mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome, einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer erhöhten psychischen Belastung sowie einer ungünstigeren Prognose und verkürzten Lebenserwartung einher (EMA 2023; Fleischer 2023; Kolsteren 2022). Somit weist das PFS eine hohe Patientenrelevanz auf.

Konsistent mit der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit im OS zeigte sich auch ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das PFS unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Therapiekombination D-Vd. Im B-Vd-Arm waren 37% der Patienten und im D-Vd-Arm 63% der Patienten verstorben oder zeigten eine PD. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um mehr als die Hälfte mit 59% reduziert (HR [95%-KI]: 0,41 [0,31; 0,53]). Zudem zeigte sich der Vorteil im PFS für den B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm zu jedem analysierten Zeitpunkt (Monat 6, 12 und 18). Das mediane PFS lag im B-Vd-Arm bei 36,6 Monaten und im D-Vd-Arm bei 13,4 Monaten und war damit im B-Vd-Arm etwa 3-mal länger als im D-Vd-Arm. In der zuvor genannten NMA von Richter et al. wurde die überlegene Wirksamkeit und der statistisch signifikante Vorteil des Endpunktes PFS von B-Vd gegenüber allen untersuchten Vergleichstherapien ebenfalls bestätigt (Richter 2025). Dabei lag das mediane PFS für B-Vd mit 36,6 Monaten 2- bis 3-mal so hoch wie z. B. für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) (7,1–11,1 Monate; Studie CASTOR, ENDEAVOR, OPTIMISMM und BOSTON), Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (P-Vd) (11,2 Monate; Studie OPTIMISMM), Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (S-Vd) (13,93 Monate; Studie BOSTON) und Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) (15,2–19,2 Monate; Studie CASTOR und IKEMA) und

übertraf auch die Werte für Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (D-Kd) (28,6 Monate; Studie CANDOR) deutlich (Dimopoulos 2017; Grosicki 2020; Moreau 2017; Richardson 2019; Sonneveld 2022; Usmani 2023).

Entsprechend zeigte B-Vd auch beim klinisch und patientenrelevanten Faktor PFS eine überlegene Wirksamkeit. Dies äußerte sich in einer signifikanten Verlängerung des PFS sowie einem deutlichen Rückgang der PD oder Mortalität, was eines der primären Therapieziele darstellt. Angesichts des standardmäßigen Einsatzes von Vierfachkombinationen beim neu diagnostiziertem MM und der damit verbundenen Entstehung von Resistenzen und Refraktäritäten, besteht bereits nach dem

ersten Rezidiv ein hoher Bedarf an neuen Wirkmechanismen. Die hohe Wirksamkeit von B-Vd unterstreicht damit die Relevanz der Therapie zur Deckung des großen ungedeckten medizinischen Bedarfs der Erkrankung. Für den Endpunkt PFS zeigte sich somit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Progressionsfreies Überleben 2

Für das PFS2 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm. Im B-Vd-Arm waren 38% der Patienten und im D-Vd-Arm 50% der Patienten verstorben oder zeigten eine PD nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um 41% reduziert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,77]). Das mediane PFS2 lag im D-Vd-Arm bei 33,4 Monaten und wurde im B-Vd-Arm nicht erreicht. Für den Endpunkt PFS2 zeigte sich somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zeit bis zur Progression

Auch für den Endpunkt TTP zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm. Im B-Vd-Arm zeigten 34% der Patienten und im D-Vd-Arm 59% der Patienten eine PD. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko eine PD zu erleiden unter B-Vd um 63% reduziert (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,49]). Die mediane TTP lag im B-Vd-Arm bei 45,8 Monaten und im D-Vd-Arm bei 16,0 Monaten. Für den Endpunkt TTP zeigte sich somit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ansprechen

Die Evaluierung des Therapieansprechens auf Basis der IMWG-Kriterien ermöglicht eine frühzeitige Bewertung der Wirksamkeit der Therapie, informiert über die weitere Prognose und kann generell mit einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome und einer deutlichen

Steigerung der Lebensqualität der Patienten verbunden werden (Delforge 2022; Dubois 2006; Jordan 2014; Kumar 2016). Somit sind die Endpunkte zum Ansprechen als patientenrelevant einzustufen.

Patienten unter B-Vd haben ein schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen erreicht, was neben dem OS und PFS ein weiteres wichtiges Therapieziel darstellt. Die große Verbesserung im therapierelevanten Nutzen von B-Vd gegenüber D-Vd bestätigte sich demnach auch in den Endpunkten zum Ansprechen, wo ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm gezeigt werden konnte. Im B-Vd-Arm lag gegenüber dem D-Vd-Arm ein stringentes vollständiges Ansprechen (Stringent Complete Response, sCR) bei 14% vs. 6%, ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) bei 21% vs. 12% und ein sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) bei 31% vs. 29% der Patienten vor.

Ein Gesamtansprechen (Overall Response, OR) (sCR/CR/VGPR/partielles Ansprechen [Partial Response, PR]) wurde im B-Vd-Arm bei 83% der Patienten beobachtet und war somit statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum D-Vd-Arm, in dem ein OR bei 71% der Patienten verzeichnet wurde (inverses relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,94]). Der statistisch signifikante Vorteil für B-Vd zeigte sich auch in den weiteren Endpunkten zum Ansprechen: Ein CR (sCR/CR) lag im B-Vd-Arm bei 36% und im D-Vd-Arm bei 18% (inverses RR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,67]), eine VGPRR+ (sCR/CR/VGPR) im B-Vd-Arm bei 66% und im D-Vd-Arm bei 46% (inverses RR [95%-KI]: 0,70 [0,60; 0,82]) und CBR im B-Vd-Arm bei 86% und im D-Vd-Arm bei 76% vor (inverses RR [95%-KI]: 0,88 [0,81; 0,95]). Im B-Vd-Arm zeigten 43% der Patienten mit PR oder besser und im D-Vd-Arm 64% der Patienten mit PR oder besser eine PD oder waren aus jeglicher Ursache verstorben; die DoR war unter B-Vd statistisch signifikant verlängert gegenüber D-Vd (HR [95%-KI]: 0,47 [0,35;0,63]). Die DoR war unter B-Vd mit 40,8 Monaten mehr als doppelt so lang als unter D-Vd mit 17,8 Monaten. Auch die DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD) war unter B-Vd statistisch signifikant verlängert gegenüber D-Vd (HR [95%-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]). Dabei zeigten im B-Vd-Arm 35% der Patienten mit PR oder besser und im D-Vd-Arm 59% der Patienten mit PR oder besser eine PD oder waren aufgrund einer PD verstorben. Die mediane DoR lag bei 45,6 Monaten im B-Vd-Arm bzw. 20,0 Monaten im D-Vd-Arm.

Das unter B-Vd beobachtete langanhaltende und tiefe Ansprechen im Vergleich zu D-Vd und weiteren verfügbaren Therapien unterstreicht den hohen Therapienutzen von Belantamab-Mafodotin mit dem Potenzial, die Zeit bis zur Folgetherapie zu verlängern. Die NMA von Richter et al. bestätigt zudem den statistisch signifikanten Vorteil beim Ansprechen hinsichtlich der ORR für B-Vd gegenüber den Vergleichstherapien Cyclophosphamid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Cy-Vd), D-Vd, Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (E-Vd), hochdosiertes Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (hKd), Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Pano-Vd), S-Vd und Vd (Richter et al. 2025). Beispielsweise lag das ORR für Vd in der BOSTON-Studie bei 62% und für S-Vd bei 76% (Grosicki 2020). Eine VGPRR+ erreichten in der ENDEAVOR-Studie 54% der Patienten unter Kd und 29% der Patienten unter Vd sowie 53% der Patienten unter P-Vd und 18% unter Vd in der OPTIMISMM-Studie (Dimopoulos

2017; Richardson 2019). Auch unter S-Vd zeigte mit 45% in der BOSTON-Studie ein deutlich geringerer Anteil der Patienten eine VGPRR+ als unter B-Vd in der DREAMM-7-Studie (Grosicki 2020). Eine CR+ erreichten in der ENDEAVOR Studie 13% unter Kd und 6% unter Vd sowie in der BOSTON-Studie 17% unter S-Vd und 10% unter Vd (Dimopoulos 2017; Grosicki 2020).

Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt Ansprechen auf Basis der deutlich höheren CRR sowie der deutlich verlängerten DoR eine gegenüber der zVT nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

MRD-Negativitätsrate

Ein wesentliches Therapieziel beim MM ist das Erreichen einer MRD-Negativität. Dieses Ziel ist besonders patientenrelevant, da es aufgrund seines starken prognostischen Faktors mit einem eindeutig verbesserten Gesundheitszustand und einer gesteigerten Lebensqualität einhergeht (Avet-Loiseau 2018; Knop 2021). Vor diesem Hintergrund hat MRD-Negativität Einzug in die Erhebung des Ansprechens nach IMWG-Kriterien gefunden und wird intensiv als Surrogatendpunkt für PFS und OS diskutiert (Daniele 2022; Dimopoulos 2025; IMF 2025; Kumar 2016). Entsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien den MRD-Status aufgrund seines hohen prognostischen Stellenwerts systematisch in klinischen Studien zu erheben (Dimopoulos 2021; Dimopoulos 2025; Kumar 2025). Auch regulatorisch gewinnt MRD zunehmend an Bedeutung und wird von der EMA als früher Wirksamkeitsendpunkt hervorgehoben, der als intermediärer primärer Endpunkt zur Unterstützung einer Zulassung anerkannt werden kann (IMF 2025; Wahner 2025). Die FDA betrachtet MRD-Negativität ebenfalls als relevanten Biomarker und potenziellen primären Endpunkt für beschleunigte Zulassungsverfahren (FDA 2024, 2026; IMF 2025). Die aktuelle Datenlage sowie die regulatorische Einordnung durch EMA und FDA legen daher nahe, MRD-Negativität als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt zu bewerten.

Zusätzlich zu den statistisch signifikanten Vorteilen im OS, PFS und Ansprechen zeigte sich auch in den Endpunkten zur MRD-Negativitätsrate ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil mit einer mindestens doppelt so häufigen MRD-Negativität unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Therapiekombination D-Vd. Im B-Vd-Arm lag bei 25% der Patienten und im D-Vd-Arm bei 10% der Patienten eine MRD-Negativität bei einem kompletten Ansprechen (sCR/CR) vor (inverses RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,63]). Mit einem Ansprechen von sCR/CR/VGPR zeigten 39% unter B-Vd und 18% der Patienten unter D-Vd eine MRD-Negativität (inverses RR [95%-KI]: 0,46 [0,34; 0,63]). Eine Bildgebung plus MRD-Negativität lag bei 10,7% der Patienten im BVd-Arm und 1,6% der Patienten im D-Vd-Arm vor (inverses RR [95%-KI]: 0,15 [0,05; 0,42]). Hierbei zeigte sich sogar ein dramatischer Effekt: Eine anhaltende (sustained) MRD-Negativität zeigten 14% der Patienten im B-Vd-Arm und 4% der Patienten im D-Vd-Arm (inverses RR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,59]). Der prozentuale Anteil von Patienten, die eine MRD-Negativität (sCR/CR/VGPR) erreichten (B-Vd = 39%), war ebenfalls deutlich höher als bei anderen Therapieoptionen im AWG wie Kd (9,1–15,4%; Studie CANDOR und IKEMA), D-Kd (27,9%; Studie CANDOR) oder Isatuximab

in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) (33,5%; Studie IKEMA) (Landgren 2020; Martin 2023; Usmani 2023; Yong 2024).

Somit zeigte die Dreifachkombination B-Vd neben dem statistisch signifikant verlängerten OS und PFS auch eine hohe Wirksamkeit in der Tiefe des Ansprechens durch einen deutlich höheren Anteil an Patienten, die durch B-Vd nicht nur ein komplettes Ansprechen, sondern auch eine prognostisch wichtige MRD-Negativität erreichen konnten.

Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt MRD-Negativitätsrate eine gegenüber der zVT nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems, EORTC-IL52, EQ-5D VAS)

Aufgrund des unter 4.4.1 beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials und der niedrigen Rücklaufquoten sind die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/ -einzelitems, EORTC-IL52, EQ-5D VAS, PGI-Items nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität geeignet. Insgesamt zeigten die Ergebnisse über den gesamten Studienverlauf jedoch vergleichbare Werte in den jeweiligen PRO-Endpunkten zu der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd. Demnach führte die Behandlung unter B-Vd zum Erhalt des Gesundheitszustandes und zu keiner Verschlechterung der Symptomatik.

Zusammenfassung Morbidität

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine erhebliche und klinisch relevante Überlegenheit von B-Vd gegenüber D-Vd. Neben den oben genannten Therapiezielen zählen auch die Verlängerung der Remission und des PFS zu den wichtigen Therapiezielen beim rezidivierten oder refraktären MM. Eine PD geht für den Patienten häufig mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome, einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer erhöhten psychischen Belastung sowie einer ungünstigeren Prognose und verkürzten Lebenserwartung einher (EMA 2023; Fleischer 2023; Kolsteren 2022). Auch das Erreichen einer MRD-Negativität wird aufgrund des starken prognostischen Faktors für einen Progress und ein längeres Überleben als gleichwertiges Therapieziel betrachtet (Avet-Loiseau 2018; Daniele 2022; Dimopoulos 2025; Knop 2021; Landgren 2025; Shi 2025). Die Behandlung mit B-Vd führte zu einer signifikant höheren Ansprechrate, einer signifikant längeren Zeit bis zur Progression, einer signifikant höheren Remissionsrate (MRD-Negativitätsrate) und einer erheblichen Verlängerung des PFS gegenüber D-Vd.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine langfristige Freiheit einer PD und einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen und daher gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.1.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des patientenberichteten Endpunktes EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen erhoben. Aufgrund des unter 4.4.1 beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials und der niedrigen Rücklaufquoten ist der patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet. Analog zu den Ergebnissen zur Symptomatik zeigten die Ergebnisse über den gesamten Studienzeitraum jedoch einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter B-Vd sowie in der Gesamtbetrachtung vergleichbare Werte in den jeweiligen Skalen zu der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd.

Da keine Daten vorliegen, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben, ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Zusatznutzen**.

4.1.5.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Bei der Sicherheit und Verträglichkeit zeigten die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der Gesamtraten bei den UE jeglichen Schweregrades, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den UE, die zum Therapieabbruch führen, einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von B-Vd gegenüber D-Vd.

Um eine weitere valide Einschätzung des Sicherheitsprofils trotz unterschiedlicher Beobachtungsdauern zu gewährleisten, wurde für schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, eine Analyse mittels Expositions-adjustierter Inzidenzrate (EAIR) durchgeführt, welche auch im Rahmen des klinischen Studienberichts für die DREAMM-7-Studie Anwendung fand. Wurden die Analysen im Rahmen der EAIR anhand der Expositionsdauer adjustiert, welche im B-Vd-Arm im Median um ca. 3 Monate länger war als im D-Vd-Arm, verlor sich der statistisch signifikante Behandlungsunterschied für die schweren UE (CTCAE ≥ 3), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen. Demnach zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen B-Vd und D-Vd hinsichtlich der UE-Gesamtraten.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene der System Organ Class (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zeigten die Ereigniszeitanalysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied von B-Vd gegenüber D-Vd bei den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Augenerkrankungen“, „Untersuchungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“. Die am häufigsten aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Preferred Term (PT) nach MedDRA waren „Thrombozytopenie“, „Verschwommenes Sehen“ und „Thrombozytenzahl vermindert“. Bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie in der PT „Pneumonie“.

Auch die Expositions-adjustierten Analysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE nach SOC und PT zeigten wie bei den UE-Gesamtraten unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich zu den Ereigniszeitanalysen. So liegen für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie nach den PT „Neutropenie“, „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Thrombozytenzahl vermindert“ sowie für die SUE nach der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ keine signifikanten Behandlungsunterschiede hinsichtlich der EAIR vor. Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach der SOC „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ und nach der PT „Periphere Neuropathien“ lag dagegen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd gegenüber D-Vd vor.

Insgesamt lässt sich ein heterogenes Sicherheitsprofil beobachten, welches inkonsistent über die verschiedenen Endpunkte hinweg sowohl Vorteile als auch Nachteile für B-Vd gegenüber D-Vd zeigte. Gemäß Studienprotokoll konnte die Dosierung von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen patientenindividuell angepasst werden. Im Verlauf der Behandlung mit B-Vd zeigte sich, dass augenbezogene Nebenwirkungen mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum in der Regel handhabbar und reversibel sind. Somit führte die gute Handhabbarkeit der Nebenwirkungen bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität zu einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis von Belantamab-Mafodotin.

Belantamab-Mafodotin wurde bereits im Jahr 2020 als Monotherapie zur Behandlung des MM bei Patienten, die bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, von der EMA zugelassen, wodurch das Nebenwirkungsprofil bei den behandelnden Ärzten bekannt ist und in der Regel als handhabbar und reversibel gilt (G-BA 2023a). Die EMA hat auf Basis der vorliegenden DREAMM-7-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd im vorliegenden AWG neu bewertet und aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses am 23. Juli 2025 die Zulassung von Belantamab-Mafodotin für das vorliegende AWG ohne Einschränkung erteilt (EMA 2025).

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich dementsprechend insgesamt **kein größerer oder geringerer Zusatznutzen**.

Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin

In der Studie DREAMM-7 war es erlaubt, die Dosierung von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen patientenindividuell anzupassen, um den Therapieverlauf optimal zu unterstützen. Die Fachinformation sieht hierfür eine Anfangsdosis von 2,5 mg/kg alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität vor, ohne eine feste Erhaltungsdosierung festzulegen. Wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben, sind bei nahezu allen Patienten während der Behandlung Dosisanpassungen erforderlich, die in Form von Dosisreduktionen oder Intervallverlängerungen erfolgen. Diese Anpassungen gewährleisten sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit und tragen gleichzeitig zur Reduktion der Therapiebelastung bei. So erhielten die Patienten in der Studie DREAMM-7 im Durchschnitt alle 7,48 Wochen eine Dosierung von 2,19 mg/kg. Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 69% der Patienten auf,

Dosisverzögerungen bei 88% der Patienten. Die mediane relative Dosisintensität von Belantamab-Mafodotin lag in der Studie DREAMM-7 bei 49% (GSK 2026). Trotz dieser Anpassungen zeigte sich, abhängig vom betrachteten Endpunkt, ein vergleichbares oder sogar verbessertes Therapieansprechen, mit einem progressionsfreien Überleben von 36,6 Monaten, das dem der Gesamtpopulation entspricht. Durch die patientenindividuellen Dosisanpassungen waren die Nebenwirkungen in der Regel handhabbar und reversibel.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Verlängerung des OS stellt das wichtigste Therapieziel bei der Behandlung des rezidivierten oder refraktären MM dar. Mit der DREAMM-7-Studie liegt erstmals ein direkter Vergleich einer nicht zellbasierten Therapie gegenüber einer hochwirksamen Dreifachkombination im AWG vor, bei dem eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt werden konnte. Die Dreifachkombination B-Vd zeigte dabei, konsistent über alle 3 Datenschnitte hinweg, eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der Vergleichstherapie D-Vd in erheblichem Ausmaß. Das Risiko zu versterben war unter B-Vd erheblich um 42% (zum Datenschnitt vom 07 Oktober 2024) bzw. um 38% (zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026) reduziert im Vergleich zur Behandlung mit D-Vd, was ein klinisch bedeutsames und für die Patienten relevantes Ergebnis darstellt. Eine Analyse des projizierten OS zeigte zudem eine im AWG lange mediane Überlebensdauer von 84 Monaten für Patienten, die B-Vd erhalten haben. Auch bei der Morbidität konnte eine statistisch signifikante Verbesserung unter B-Vd erheblichen Ausmaßes in dem Endpunkt PFS sowie in der (langanhaltenden) Tiefe und DoR, insbesondere anhand der CRR und der erheblich verlängerten TTP sowie DoR, festgestellt werden. Zudem wiesen Patienten unter B-Vd eine erheblich höhere Remissionsrate, auf Basis des wichtigen Prognosefaktors MRD-Negativitätsrate, auf. Insgesamt zeigte Belantamab-Mafodotin auch mit den patientenindividuellen Dosisanpassungen zur Kontrolle und Behandlung aufgetretener Nebenwirkungen eine hohe Wirksamkeit und erzielte einen erheblichen Überlebensvorteil unter Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Aufgrund des heterogenen Sicherheitsprofils zeigte sich bei der Sicherheit und Verträglichkeit auf Ebene der Gesamtraten und einzelner SOC und PT kein größerer oder geringerer Zusatznutzen. Die Nebenwirkungen, die unter B-Vd auftraten, konnten durch angemessene und patientenindividuelle Dosisanpassungen und entsprechende Nachsorge kontrolliert und in der Regel reversibel behandelt werden und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Gemäß Fachinformation sind Dosisanpassungen in Form von Dosisreduktionen und Intervallverlängerungen von Belantamab-Mafodotin vorgesehen und sollen den patientenindividuellen Therapieverlauf optimal unterstützen (GSK 2025b). Die Fachinformation definiert für die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin eine Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg alle 3 Wochen, schreibt jedoch keine feste Erhaltungsdosierung vor. In der Studie DREAMM-7 betrug die mittlere Dosis pro Patient 2,19 mg/kg KG und die mittlere Zeit zwischen den Dosen 7,48 Wochen. Dosisreduktionen

traten durchschnittlich bei 69% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 88% der Patienten. Mit dieser Dosierung konnte die Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin sichergestellt und ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt werden.

Belantamab-Mafodotin ist somit für alle Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, eine hochwirksame Behandlungsoption. Dies wird auch durch die Empfehlung in der europäischen Leitlinie der European Hematology Association (EHA)/ European Myeloma Network (EMN) mit Nennung von B-Vd als neuen Therapiestandard im vorliegenden AWG bestätigt. Belantamab-Mafodotin ist der einzige Wirkstoff, der für alle Patientengruppen mit rezidiviertem oder refraktärem MM universell empfohlen wird – unabhängig von der Vorbehandlung mit Anti-CD38-Antikörper bzw. Refraktärität (Empfehlungsgrad IA) (Dimopoulos 2025).

Zusammenfassend stellt Belantamab-Mafodotin mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus eine bedeutende Innovation in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären MM dar und erweitert somit das Therapiespektrum für Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Die Zulassung durch die EMA bestätigt zudem eine positive Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für B-Vd gegenüber der zVT: insbesondere durch die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, die langfristige Freiheit von einer PD, ein tiefes und langanhaltendes Therapieansprechen sowie die bekannten und unter Einsatz von adäquaten Dosisanpassungen in der Regel handhabbaren und reversiblen Nebenwirkungen.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von B-Vd gegenüber der zVT D-Vd. Belantamab-Mafodotin (Blenrep) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist zur Behandlung von

erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM indiziert, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben (GSK 2025b).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention B-Vd umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zu bewertende Intervention

Bei der zu bewertenden Intervention handelt es sich um B-Vd.

Belantamab-Mafodotin ist ein ADC, das spezifisch an das BCMA bindet und dadurch die intrazellulären Signalwege hemmt, die das Überleben und die Proliferation maligner Plasmazellen aufrechterhalten (GSK 2025c; Tai 2015) (siehe Modul 2).

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgte in der Zulassungsstudie DREAMM-7 gemäß Fachinformation i.v. mit einer Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg KG am ersten Tag des 3-Wochen-Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Eine Erhaltungsdosierung ist nicht vorgeschrieben. Die Fachinformation berücksichtigt dabei patientenindividuelle Dosisanpassungen für den optimalen Behandlungserfolg bei bestmöglicher Verträglichkeit (GSK 2025b). Wie relevant diese patientenindividuellen Anpassungen in der klinischen Praxis sind, zeigte die Studie DREAMM-7: Bei 69% der Patienten kam es zu Dosisreduktionen und bei 88% zu Dosisverzögerungen. Dadurch verlängerte sich das Dosisintervall im Therapieverlauf, während die Dosisintensität gleichzeitig reduziert wurde. Die durchschnittliche Dosierung lag bei 2,19 mg/kg KG mit einem mittleren Intervall von 7,48 Wochen, entsprechend 7 Zyklen pro Jahr (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Während der gesamten Studie waren die Nebenwirkungen durch die Dosisanpassungen in der Regel handhabbar. Gleichzeitig wurde auf Basis der patientenindividuellen Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Auch die EMA hat diese Dosisanpassungen innerhalb des Zulassungsverfahren anerkannt und die Zulassung von Belantamab-Mafodotin auf Basis dieser Dosisanpassung ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.4.2) (EMA 2025). Die Zulassung von Belantamab-Mafodotin basiert somit ausdrücklich auf einem patientenindividuellen Behandlungsansatz, der Anpassungen im Therapieverlauf ermöglicht. Zusammenfassend ergibt sich ein Therapieschema, das sich an den Bedürfnissen der Patienten orientiert und über den Behandlungsverlauf hinweg patientenindividuell gestaltet werden kann.

Die zu verabreichende Dosis basierte auf dem KG zu Baseline. Bei einer Veränderung des KG von mehr als 10% wurde die Dosis auf der Grundlage des KG zum Zeitpunkt der Verabreichung neu berechnet.

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgte subkutan mit einer Dosierung von 1,3 mg/m^2 KOF an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen. An Tagen, an denen Belantamab-Mafodotin gegeben wurde, wurde Bortezomib eine Stunde nach Beendigung der Gabe von Belantamab-Mafodotin verabreicht.

Die Behandlung mit Dexamethason 20 mg erfolgte oral oder intravenös an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen. Bei Patienten > 75 Jahre, Patienten mit einem BMI von < 18,5 kg/m^2, Patienten, die zuvor nicht tolerierbare Komorbiditäten im Zusammenhang mit einer Glukokortikoidtherapie hatten oder bei Patienten, die zuvor eine Unverträglichkeit gegenüber der Startdosierung von 20 mg gezeigt hatten, wurde die Startdosierung von Dexamethason auf 10 mg reduziert. An Tagen, an denen Belantamab-Mafodotin gegeben wurde, wurde Dexamethason vor der Gabe von Belantamab-Mafodotin verabreicht.

Die verabreichten Substanzen entsprachen der zugelassenen und in der Fachinformation beschriebenen Dosierung.

Vergleichstherapie

Aus Sicht der GSK ergibt sich für das vorliegende AWG folgende zVT:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind oder für Personen mit mind. 2 Vortherapien)
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, die auf mindestens einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)
- Ciltacabtagen autoleucel (nur für Personen mit mind. 1 Vortherapie, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)
- Elranatamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)
- Teclistamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)

- Talquetamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)

- Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

- Selinexor in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit mind. 4 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die auf mind. 2 Immunmodulatoren, mind. 2 Proteasominhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)

GSK hat für Belantamab-Mafodotin im vorliegenden AWG gemäß § 8 AM-NutzenV 3 Beratungsgespräche mit dem G-BA in Anspruch genommen. Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 21. Januar 2019 (Vorgangsnummer 2018-B213) statt (G-BA 2019). Am 25. August 2021 wurde GSK über eine Änderung der zVT im vorliegenden AWG informiert (G-BA 2021). Es wurden 2 weitere Beratungsgespräche am 13. Juli 2023 (Vorgangsnummer 2023-B-138) und am 02. Dezember 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-243) in Anspruch genommen (G-BA 2023b, 2024b).

Die festgelegte zVT im Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 entspricht nach Ansicht von GSK nicht mehr dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse. GSK geht davon aus, dass die zVT aus dem Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074) auch Grundlage für die zVT-Festlegung für Belantamab-Mafodotin ist. Da der Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel vom 15. Mai 2025 zeitlich nach dem letzten Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 zwischen G-BA und GSK veröffentlicht wurde, betrachtet GSK diesen Beschluss als aktuellen Stand der zVT. Demnach wählt GSK in Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen und dem aktuellen Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel eine zVT für das gesamte AWG von B-Vd (G-BA 2025a). Zusätzlich sollten aus Sicht von GSK die Wirkstoffe Ciltacabtagen autoleucel, Teclistamab, Elranatamab, Talquetamab, Melphalanflufenamid und Selinexor neben den vom G-BA benannten Wirkstoffen ebenfalls Teil der individualisierten Therapie im Rahmen der zVT sein (siehe Modul 3 A).

Für das vorliegende Dossier wird zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Dreifachkombination D-Vd als zVT herangezogen, für die mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bzw. 15. September 2022 (Neubewertung nach Fristablauf) ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt wurde (G-BA 2022). Zudem lässt sich anhand des deutschen Versorgungsstandards, der Empfehlungen der deutschen Onkopedia-Leitlinie von Oktober 2024 sowie der erhaltenen Vortherapien der Patienten im D-Vd-Arm der Studie DREAMM-7 ableiten, dass D-Vd für die eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienstarts eine adäquate und geeignete zVT als Vertreter der vom G-BA festgelegten individualisierten Therapie war (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.4) (DGHO 2024). Die zVT wurde demnach adäquat umgesetzt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2).

Endpunkte

Die Evaluierung des medizinischen Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin basiert auf patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Darstellung der Endpunkte erfolgt in Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (BMJV 2025).

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK für das vorliegende AWG als patientenrelevant zu betrachten und wurden in der pivotalen Studie 207503 (DREAMM-7) erhoben:

Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte

Dimension/Endpunktkategorie **Endpunkt**
Mortalität
Gesamtüberleben (OS)
Morbidität
Progressionsfreies Überleben (PFS)
Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)
Zeit bis zur Progression (TTP)
Gesamtansprechrate (ORR)
Vollständige Ansprechrate (CRR)
Sehr gute partielle Ansprechrate, oder besser (VGPRR+)
Klinische Verbesserungsrate (CBR)
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR)
Dauer des Ansprechens (DoR)
Minimal Residual Disease (MRD)-Negativitätsrate
Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate
Anhaltende MRD-Negativitätsrate
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems
EORTC-IL52 (EORTC QLQ-MY20 Symptomskala)
EQ-5D VAS
PGI-Items
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen
Sicherheit
Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades
Milde bis moderate UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Dimension/Endpunktkategorie **Endpunkt**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
UE, die zum Therapieabbruch führen
Jegliche, schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT
Jegliche, milde bis moderate, schwere und schwerwiegende UE von besonderem Interesse (UESI)
PRO-CTCAE
OSDI
FACT-GP5
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis der Studie DREAMM-7 beantwortet. Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd im Vergleich zu D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, untersuchte. Es werden keine Studien niedrigerer Evidenzstufen herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Kriterium		**Einschlusskriterium**	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten AWG (Zielpopulation)
2	Intervention	Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gemäß der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason muss zulassungskonform erfolgen
3	Vergleichstherapie	Eine patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	Vergleichstherapie abweichend von festgelegter zVT aus Sicht von GSK (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1) Vergleichstherapien in anderer als gemäß Fachinformation empfohlener Dosierung oder Formulierung	Festgelegte zVT aus Sicht von GSK (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		• Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason • Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason • Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason • Daratumumab Monotherapie		

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		• Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison • Melphalan-flufenamid in Kombination mit Dexamethason • Ciltacabtagen autoleucel • Elranatamab • Teclistamab • Talquetamab • Selinexor als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason ± Bortezomib gemäß der jeweiligen Fachinformation und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.		
4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbe-zogene Lebensqualität	Keine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus einer der genannten Endpunktkategorien	Anforderungen von AM-NutzenV (BMJV 2025) und IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2025)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		• Sicherheit und Verträglichkeit		
5	Studientyp	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe: RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosisreduktionsstudien, nicht interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe, siehe § 5 Abs. 3 VerfO (G-BA 2025b).
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen da ereignisgesteuert	-	-
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Ergebnisbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (G-BA 2025b)
8	Studienstatus	Laufende oder abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen	Keine auswertbaren Ergebnisse
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die zu bewertende Arzneimittelkombination B-Vd wurde am 12. Januar 2026 eine Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt, jeweils mit Ovid Technologies (Ovid) als Suchoberfläche:

- MEDLINE (Epub ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suchstrategie wurde jeweils an die Anforderungen der entsprechenden Datenbank angepasst, für die Identifikation relevanter Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Kriterien herangezogen. Die Einschränkung auf den Studientyp „randomisierte kontrollierte klinische Studie“ wurde für MEDLINE mit dem validierten Lefebvre-Filter durchgeführt (Lefebvre 2024). Eine detaillierte Aufstellung der Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken ist in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde am 12. Januar 2026 eine Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der zu bewertenden Wirkstoffkombination in folgenden Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/)
- Europäische Unioin (EU) Clinical Trials Register (EU-CTR) (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search)
- Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/)

Die Recherchestrategien wurden entsprechend der Eingabemöglichkeiten der verschiedenen Plattformen angepasst, für die Identifikation relevanter Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Kriterien herangezogen.

Außerdem erfolgte eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu der zu bewertenden Wirkstoffkombination auf folgenden Seiten:

- Clinical Data-Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu/)

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht

veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Internetseite des G-BA wurde am 12. Januar 2026 nach veröffentlichten Nutzenbewertungen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durchsucht, um neben den zuvor selektierten Studien weitere relevante Informationen zu randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination B-Vd zu identifizieren. Dafür wurde eine generelle Suche mit dem Suchbegriff „Belantamab-Mafodotin“ durchgeführt. Dabei erfolgten keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, Orphan Drug-Status oder Verfahrensstand. Die Treffer wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss bewertet.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die über die bibliografische Literaturrecherche, Suche in Studienregistern und auf der G-BA-Internetseite identifizierten Studien wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und ggf. in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Studien, die auf Volltextebene gesichtet und aus der bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen wurden, werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dargestellt. Studien, die aus der Suche in Studienregistern ausgeschlossen wurden, werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

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

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

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

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

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene anhand der oben genannten Kriterien und Aspekten der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wurde als relevant angesehen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ausgeschlossen werden konnte, dass sich die Ergebnisse bei einer Modifikation eines potenziell verzerrenden Aspektes qualitativ verändern könnten.

Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde die Studie DREAMM-7 identifiziert und als relevant in die Bewertung eingeschlossen. Die Darstellung der eingeschlossenen Studie DREAMM-7 erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Analysepopulationen

Die Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten OS, PFS, PFS2, TTP, ORR, CRR, VGPRR+, CBR, TTR, TTBR, DoR, MRD-Negativitätsrate, Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate und anhaltende MRD-Negativitätsrate sowie zu den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30, EORTC-IL52, EQ-5D VAS, Patient Global Impression of Severity (PGIS), Patient Global Impression of Change (PGIC) und FACT-GP5 basieren auf der Intention to Treat-Population (ITT-Population) der Studie DREAMM-7. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Die Analysen zu den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit sowie zu PRO-CTCAE und OSDI basieren auf der Safety-Population der Studie DREAMM-7, die alle randomisierten Patienten umfasst, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Datenschnitte

Für die Studie DREAMM-7 liegen 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt zum 02. Oktober 2023: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse 1 des primären Endpunktes (nach ca. 250 PFS-Ereignissen)
- Datenschnitt zum 07. Oktober 2024: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse 2 (nach ca. 178 OS-Ereignissen)
- Datenschnitt zum 09. Januar 2026: Präspezifizierte Survival Analyse 1 (ca. 5 Jahre nach der ersten Visite des letzten Studienteilnehmers [Last Subject First Visit, LSFV]).

Im vorliegenden Modul 4 A werden die Auswertungen auf Basis des Datenschnitts vom 07. Oktober dargestellt. Für das OS werden zusätzlich Daten des aktuellen Datenschnitts vom

09. Januar 2026 im Dossier vorgelegt. Die weiteren Dossieranalysen für diesen Datenschnitt sind noch nicht verfügbar und werden mit der Stellungnahme eingereicht. Davon abweichend wird für den Endpunkt PFS die Auswertung auf Basis der Interimsanalyse 1 (zum Datenschnitt vom 02. Oktober 2023) berichtet, da die PFS-Signifikanzkriterien mit der Interimsanalyse 1 erfüllt waren und somit dieser Endpunkt in der Interimsanalyse 2 nicht ausgewertet wurde. Die Ergebnisse der weiteren Endpunkte mit Datenschnitt zum 02. Oktober 2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Darstellung der Analysemethoden

Die für den jeweiligen Endpunkt verwendeten statistischen Modelle und berechneten Effektschätzer werden in der jeweiligen Operationalisierungstabelle in Abschnitt 4.3.1.3.1 detailliert beschrieben.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossene Studie DREAMM-7 werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demographische Charakteristika

- Alter (Jahre)
- Altersgruppe (< 65, 65–< 75, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch, nicht-hispanisch)
- Ethnische Herkunft (kaukasisch, afroamerikanisch, asiatisch, gemischt)
- Region (Nordamerika, Europa, Nord-Ostasien, Rest der Welt)
- Körpergröße (m)
- KG (kg)
- BMI (kg/m^2)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Revised International Staging System (R-ISS) Stadium beim Screening (I, II, III)
- Rezidive oder refraktäre Erkrankung (rezidiv, refraktär, unbekannt)
- Extramedulläre Erkrankung (Ja, Nein)
- Lytische Knochenläsion (Ja, Nein)

- Myelom Immunglobulin-Typ (Immunglobulin A [IgA], IgD, IgE, IgG, IgM, nicht vorhanden, fehlend)
- Myelom Leichtketten (Ja: kappa-Leichtkette, Ja: lambda-Leichtkette, keine)
- Myelomatyp (nicht-sekretierend, sekretierend)
- Vortherapielinien beim Screening (durchschnittliche Anzahl, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
- Vorherige Stammzelltransplantation (Ja, Nein)
- Hochrisiko zytogenetische Anomalien (Translokation [t](4;14), t(14;16), 17p13del)
- Andere zytogenetische Anomalien (Deletion [del]13, del1p, Hyperdiploid, t(11;14), t(14;20), 1q21+, andere)
- Zytogenetische Risikokategorien (Hochrisiko, Hochrisiko - Double Hit Multiples Myelom, normal, fehlend oder nicht bewertbar)
- Double Hit Multiples Myelom (Ja, Nein)
- Zeit zum Rezidiv nach Behandlungsende der ersten Therapielinie (≤ 12 Monate, > 12 Monate)
- Zeit seit Erstdiagnose bei Randomisierung
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0, 1, 2)

Patientenrelevante Endpunkte

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zur Einschätzung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von B-Vd berichtet. Folgende Endpunkte wurden in der pivotalen Studie DREAMM-7 erhoben und in der Nutzenbewertung berücksichtigt:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS, PFS2, TTP
- Ansprechen
    - ORR
    - CRR

  - VGPRR+
  - CBR
  - Bestes Ansprechen
  - TTR
  - TTBR
  - DoR
- MRD-Negativitätsrate, Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate, anhaltende MRD-Negativitätsrate
- Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems
- Symptome gemäß IL52 der EORTC QLQ-MY20 Symptomskala
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Symptomatik mittels PGI-Items: PGIS und PGIC

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Sicherheit

- UE
  - UE jeglichen Schweregrades
  - Milde bis moderate UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
  - SUE
  - UE, die zum Therapieabbruch führen
  - Jegliche, schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT
  - UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT
  - Jegliche, milde bis moderate, schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
- PRO-CTCAE

- OSDI
- FACT-GP5 Nebenwirkung der Behandlung

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival)

Operationalisierung

In der Studie DREAMM-7 wurde das OS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein dokumentiertes Sterbedatum aufwiesen, wurden zum letzten Datum, an dem sie lebend angetroffen wurden, zensiert. Das OS wurde über 3 geplante Analysen getestet:

- Interimsanalyse 1: Nach ca. 250 PFS-Ereignissen
- Interimsanalyse 2: Da für PFS in der Interimsanalyse 1 eine statistische Signifikanz gezeigt werden konnte, erfolgte die Interimsanalyse nach ca. 178 OS-Ereignissen.
- Survival Analyse 1: ca. 5 Jahre nach LSFV

Zusätzlich sind 3 weitere Analysen geplant:

- Survival Analyse 2: ca. 6 Jahre nach LSFV
- Survival Analyse 3: ca. 7 Jahre nach LSFV (diese Analyse kann ggf. durch die finale Analyse ersetzt werden)
- Finale Analyse: ca. 8 Jahre nach LSFV bzw. 355 OS-Ereignissen oder wenn alle Teilnehmer die Studie beendet haben

Validität

Auf Basis des eindeutig feststellbaren Ereignisses „Tod“ handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, der weder durch den Patienten noch durch den Endpunkterheber beeinflussbar ist und somit verzerrungsfrei auch in unverblindeten Studien interpretiert werden kann.

Patientenrelevanz

Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Endpunkt dar (BMJV 2025). Das OS ist der Goldstandard zum Nachweis eines klinischen Nutzens in onkologischen Studien. Entsprechend wird sowohl vom CHMP der EMA als auch von der FDA die Erhebung des Endpunktes OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien empfohlen (EMA 2023; FDA 2018).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben 2 und Zeit bis zur Progression

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt **PFS** wurde in der Studie DREAMM-7 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum einer dokumentierten PD nach IMWG-Kriterien oder dem Tod durch jegliche Ursache. Ein Progress wurde durch ein verblindetes IRC anhand der IMWG-Kriterien bewertet. Die PD umfasst laut IMWG-Kriterien sowohl einen klinischen Progress als auch einen relevanten Anstieg tumorrelevanter biochemischer Laborparameter (Übersicht der Kriterien siehe Tabelle 4-4).

Gemäß SAP wurde die Interimsanalyse 1 bei 250 PFS-Ereignissen und die Interimsanalyse 2 zum Zeitpunkt der Beobachtung von 178 OS-Ereignissen (ca. 50% OS-Informationsanteil) durchgeführt, da PFS in der ersten Interimsanalyse bereits statistische Signifikanz zeigte (GSK 2023). Aufgrund des Erreichens der PFS-Signifikanz in der Interimsanalyse 1 wurde das PFS innerhalb der Interimsanalyse 2 nicht mehr ausgewertet. Die hier im vorliegenden Modul 4 A dargestellten Ergebnisse basieren daher für den Endpunkt PFS auf der Interimsanalyse 1.

In der Studie DREAMM-7 wurde die Bewertung des Ansprechens entsprechend der IMWG-Kriterien während der Behandlung bis zur letzten Bewertung des letzten Patienten in der Studie (einschließlich des Behandlungsendes und der PFS-Follow-up-Periode) alle 3 Wochen durchgeführt.

Zusätzlich wurden in der Studie DREAMM-7 Ergebnisse des Endpunktes **PFS2** präsentiert. Das PFS2 wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur PD nach Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Ein Progress wurde durch den Prüfarzt anhand der IMWG-Kriterien bewertet. Wenn die PD nach Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie nicht gemessen werden konnte, wurde ein PFS2-Ereignis definiert als der Zeitpunkt des Abbruchs der neuen Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat.

Die **TTP** wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühestmöglichen Zeitpunkt einer dokumentierten PD anhand der IRC-Bewertung gemäß IMWG oder Tod aufgrund von PD, je nachdem, was früher eintrat.

Validität

Die Operationalisierung der Endpunkte PFS und TTP, basierend auf den durch ein verblindetes und unabhängiges IRC erhobenen IMWG-Kriterien, ermöglicht die objektive Beurteilung der Wirksamkeit der Studienmedikation. Die Bewertung des PFS2 durch den Prüfarzt erfolgte ebenfalls objektiv anhand der IMWG-Kriterien. Die IMWG-Kriterien haben sich im Anwendungsbereich des MM als länderübergreifend anerkannt und validiert etabliert und stellen den Standard zur objektiven Beurteilung der PD beim MM dar (Kumar 2016). Darüber hinaus wird die Operationalisierung von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und dem Leitlinienprogramm Onkologie zur Diagnostik der

PD empfohlen, insbesondere zur Diagnostik des MM (AWMF 2022; DGHO 2024). Die Validität des Endpunktes wird daher als gegeben angesehen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt PFS setzt sich aus den Ereignissen Tod und PD zusammen. Neben dem unbestritten als patientenrelevant zu beurteilenden Ereignis Tod ist auch die Progression der Erkrankung als ein patientenrelevanter Faktor zu bewerten. Eine PD geht für den Patienten häufig mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome und damit einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer verkürzten Lebenserwartung einher (EMA 2023). Eine Verlängerung des PFS wurde von Patienten entweder gegenüber einer hohen Lebensqualität bevorzugt oder als gleich relevant bewertet, so dass eine Verlängerung des PFS als direkt patientenrelevant einzustufen ist (Fleischer 2023). Zusätzlich konnte in einer anderen Studie nachgewiesen werden, dass das PFS bei Patienten ohne PD mit einer Stabilisierung und Steigerung der Lebensqualität einhergeht (Stewart 2015). Somit weist das PFS zusätzlich eine hohe Patientenrelevanz auf. Zudem kann das psychische Empfinden der Patienten durch die progressionsfreie Zeit beeinflusst werden, wie in verschiedenen Studien zur emotionalen Belastung von onkologisch erkrankten Patienten gezeigt werden konnte (Herschbach 2004; Hulin 2017; Kolsteren 2022).

Aufgrund des laut EMA hohen Stellenwerts des PFS zur Bewertung der patientenrelevanten Kategorien Mortalität und Morbidität in RCT zum MM, wird das PFS regelhaft als einer der primären Endpunkte gefordert (EMA 2023). Begründet sieht die EMA die hohe Patientenrelevanz in der Tatsache, dass eine dokumentierte PD im Allgemeinen mit einer Verschlechterung von Symptomen und Lebensqualität, der Notwendigkeit weiterer Behandlungen sowie einer verkürzten Lebenserwartung einhergeht (EMA 2023). Die EMA erachtet die Erhebung des PFS insbesondere als Maß für den Patientennutzen als geeignet, wenn im Rahmen der Patientennutzen-Risiko-Bewertung die Toxizität und Verträglichkeit der Studienmedikation Berücksichtigung finden, wie es im Kontext der DREAMM-7 der Fall war (EMA 2023). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie die DGHO stufen das PFS neben dem OS als klinisch relevanten, umfassenden und integrativen Endpunkt ein, der sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit umfasst, und daher ein primäres und patientenrelevantes Therapieziel darstellt (DGHO 2024; Enzmann 2013).

Ansprechen

Operationalisierung

In der Studie DREAMM-7 wurde das Ansprechen gemäß den international anerkannten IMWG-Kriterien definiert und durch ein verblindetes IRC sowie den Prüfarzt evaluiert (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Kriterien des Ansprechens gemäß der IMWG (Kumar 2016)

Ansprechen	**Kriterien des Ansprechens[a]**
sCR	Stringentes vollständiges Ansprechen gemäß nachstehender Definition plus normales Verhältnis an FLC und Abwesenheit klonaler Zellen in der Knochenmarksbiopsie bestimmt durch Immunhistochemie (κ/λ-Verhältnis ≤ 4:1 bzw. ≥ 1:2 für κ- und λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen)[b]
CR	Negative Immunfixierung im Serum und Urin und Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und < 5% Plasmazellen in Knochenmarkaspiraten
VGPR+	M-Protein im Serum und Urin durch Immunfixation nachweisbar, aber nicht in der Elektrophorese, oder ≥ 90%ige Verringerung des M-Proteins im Serum und M-Protein-Spiegel im Urin < 100 mg pro 24 h
PR	• ≥ 50%ige Reduktion des M-Proteins im Serum plus Senkung des M-Proteins im Urin um ≥ 90% oder auf <200 mg pro 24 Stunden; • Wenn das M-Protein im Serum und im Urin nicht messbar ist, ist anstelle der M-Protein-Kriterien eine ≥ 50%ige Verringerung des Unterschieds zwischen beteiligter und unbeteiligter FLC-Werten erforderlich; • Wenn das M-Protein im Serum und Urin nicht messbar ist und der serumfreie Light-Assay ebenfalls nicht durchführbar ist, ist eine ≥ 50%ige Verringerung der Plasmazellen anstelle von M-Protein erforderlich, vorausgesetzt, der prozentuale Anteil der Plasmazellen im Knochenmark betrug ≥ 30%. • Zusätzlich zu diesen Kriterien ist, falls zu Beginn der Studie vorhanden, eine ≥ 50%ige Größenreduktion aus der Summe der Produkte aus dem jeweils größten Längs- und Querdurchmesser (Sum of Products of Diameters, SPD)[c] von Weichteilplasmozytome erforderlich.
MR	≥ 25%, aber ≤ 49% Verringerung des M-Proteins im Serum und Verringerung des M-Proteins im 24-Stunden-Urin um 50–89%. Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien, falls bei Studienbeginn vorhanden, eine ≥ 50%ige Verringerung der Größe (SPD)[c] von Weichteilplasmozytomen ist ebenfalls erforderlich.
SD	Nicht zur Verwendung als Indikator für das Ansprechen empfohlen; die Stabilität der Krankheit lässt sich am besten durch die Angabe der geschätzten Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit beschreiben. Nicht-erfüllen der Kriterien für vollständiges Ansprechen, sehr gutes partielles Ansprechen, partielles Ansprechen, minimales Ansprechen oder progrediente Erkrankung
PD	Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: • Anstieg von 25% gegenüber dem niedrigsten bestätigten Ansprechwert bei einem oder mehrerer der folgenden Kriterien: o Serum-M-Protein (absoluter Anstieg muss ≥ 0–5 g/dL sein); o Anstieg des M-Proteins im Serum um ≥ 1 g/dL, wenn der niedrigste M-Anteil ≥ 5 g/dL war; o M-Protein im Urin (absoluter Anstieg muss ≥ 200 mg/24 h sein) • Bei Patienten ohne messbare Serum- und Urin-M-Proteinwerte: die Differenz zwischen betroffenen und nicht betroffenen FLC-Werten (absoluter Anstieg muss > 10 mg/dL sein); • Bei Patienten ohne messbare Serum- und Urin-M-Proteinwerte und ohne messbare beteiligte FLC-Werte: der prozentuale Anteil der Plasmazellen im Knochenmark, unabhängig vom Ausgangszustand (absoluter Anstieg muss ≥ 10% sein); • Auftreten einer neuen Läsion(en), ≥ 50%ige Zunahme des SPD[c] von > 1 Läsion gegenüber dem Nadir, oder ≥ 50%ige Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion > 1 cm in der kurzen Achse;

Ansprechen	Kriterien des Ansprechens[a]
	• ≥ 50% Zunahme der zirkulierenden Plasmazellen (mindestens 200 Zellen pro µL), wenn dies das einzige Maß für die Erkrankung ist.

a: Für alle Ansprechkategorien sind 2 aufeinanderfolgende Beurteilungen erforderlich, die zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Beginn einer neuen Therapie vorgenommen werden müssen.

b: Das Vorhandensein/Abwesenheit klonaler Zellen in der Immunhistochemie basiert auf dem κ/λ/L-Verhältnis. Für ein abnormales κ/λ-Verhältnis durch Immunhistochemie sind mindestens 100 Plasmazellen für die Analyse erforderlich. Ein abnormales Verhältnis, das auf das Vorhandensein eines abnormalen Klons hinweist, ist κ/λ von > 4:1 oder < 1:2.

c: Plasmozytom-Messungen sollten aus dem CT-Teil der PET/CT-Untersuchung oder MRT-Scans oder ggf. speziellen CT-Scans entnommen werden. Bei Patienten, bei denen nur die Haut betroffen ist, sollten die Hautläsionen mit einem Lineal gemessen werden. Die Messung der Tumorgröße wird vom SPD festgelegt.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: Kumar 2016

Zur Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte hinsichtlich des Ansprechens wurden folgende Endpunkte, bewertet durch ein verblindetes IRC entsprechend der IMWG-Kriterien (Kumar 2016), herangezogen:

- ORR, definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten PR oder besser (d. h. VGPR oder CR oder sCR)
- CRR, definiert als Anteil der Patienten mit einem CR oder besser (d. h. CR oder sCR)
- VGPRR+, definiert als der Anteil an Patienten mit einem bestätigten VGPR oder besser (VGPR+) (d. h. VGPR, CR oder sCR)
- CBR, definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten minimalen Ansprechen (Minmal Response, MR) oder besser (d. h. MR, PR, VGPR, CR oder sCR)
- Anteil der Patienten mit bestem Ansprechen (sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD oder nicht evaluierbar) (deskriptiv)
- TTR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Nachweis eines Ansprechens (PR oder besser) bei Patienten mit bestätigter PR oder besser
- TTBR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Nachweis des besten Ansprechens bei Patienten mit bestätigter PR oder besser
- DoR, definiert als Zeit ab dem ersten dokumentierten Nachweis von einem Ansprechen (PR oder besser) bis zum Auftreten einer PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt
- DoR, definiert als Zeit ab dem ersten dokumentierten Nachweis von einem Ansprechen (PR oder besser) bis zum Auftreten einer PD oder bis zum Tod aufgrund der PD

In der Studie DREAMM-7 wurde die Bewertung des Ansprechens entsprechend der IMWG-Kriterien während der Behandlung bis zur letzten Bewertung des letzten Patienten in der Studie (einschließlich des Behandlungsendes und der PFS-Follow-up Periode) alle 3 Wochen durchgeführt.

Validität

Beim Ansprechen handelt es sich um objektiv messbare Endpunkte, die in der Studie DREAMM-7 von einem verblindeten IRC gemäß den international zur Tumorbewertung anerkannten und validierten IMWG-Kriterien bewertet wurden (Kumar 2016). Folglich werden diese gesamthaft als valide eingestuft.

Patientenrelevanz

Gemäß der DGHO ist das erste Ziel einer Behandlung eines Patienten mit symptomatischem MM eine bestmögliche Remission mit zügiger Kontrolle der Symptome, um eine Normalisierung myelombedingter Komplikationen zu erreichen (AWMF 2022; DGHO 2024). Das Erreichen der Remission spiegelt sich dabei in dem objektiv bewertbaren Endpunkt ORR wider, welcher somit das erste Behandlungsziel darstellt und als patientenrelevant einzustufen ist. Das Therapieansprechen kann zu einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome und dadurch bedingt, einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität der Patienten führen (Delforge 2022; Dubois 2006; Jordan 2014). Das Ansprechen auf die Therapie, insbesondere die Tiefe des Ansprechens, ist beim MM einer der stärksten prognostischen Marker in Bezug auf das OS (DGHO 2024; Lonial 2014). Die Beurteilung des Ansprechens in der Studie DREAMM-7 erfolgte anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien, mittels Evaluierung der Reduktion von Myelomzellen im Knochenmark über verschiedene, spezifische Marker. Die Evaluierung des Therapieansprechens auf Basis dieser Kriterien ermöglicht eine frühzeitige Bewertung der Wirksamkeit der Therapie, informiert über die weitere Prognose und ermöglicht es, gezielte Entscheidungen hinsichtlich der Folgetherapie zu treffen (Kumar 2016). Dies wurde auch in der Studie DREAMM-7 so umgesetzt, indem die Patienten im Falle einer PD vom Prüfarzt ausgewählte patientenindividuelle Folgetherapien erhielten. Daher stellen die Endpunkte zum Ansprechen entsprechend den IMWG-Kriterien grundsätzliche Therapieziele in der Behandlung des MM dar und sind als besonders patientenrelevant einzustufen.

MRD-Negativitätsrate, anhaltende MRD-Negativitätsrate, Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate

Operationalisierung

Die MRD-Negativitätsrate wurde in der Studie DREAMM-7 definiert als Anteil der Patienten, die mindestens 1-mal eine MRD-Negativität, ermittelt durch Knochenmarksuntersuchungen mittels Next-Generation Sequencing (NGS) (mit einem Schwellenwert von mindestens 10^{-5}), innerhalb des Zeitraums eines bestätigten CR oder besser basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien nachweisen konnten. Die MRD-Negativität wurde zum Zeitpunkt des Screenings und des Erreichens eines VGPR+ besser (d. h. Erreichen von CR ohne vorherige VGPR) getestet. Der Test wurde alle 6 Monate (±1 Monat) nach Erreichen des besten Ansprechens (VGPR oder besser) wiederholt bis zu einer PD oder Verdacht auf CR. Im

Falle einer Verbesserung des Ansprechens von VGPR zu Verdacht auf CR sollte die MRD-Testung zum Zeitpunkt des Erreichens des Verdachts auf CR durchgeführt und alle 6 Monate durchgeführt werden, bis zu einer PD. Die Untersuchungen erfolgten durch ein Zentrallabor. Bei Patienten mit einer MRD-Negativität nach NGS (bei 10^{-5} Sensitivitätsschwelle) wurde zur Bestätigung eine Positron-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) innerhalb von 42 Tagen nach Bestätigung der MRD-Negativität durchgeführt. Patienten, die ein bestätigtes CR oder besseres Ansprechen aufwiesen und bei denen keine MRD-Negativität nachweisbar war (einschließlich fehlender oder nicht eindeutiger Bewertungen), sowie auch Patienten, die kein bestätigtes CR oder besseres Ansprechen aufwiesen, wurden dem MRD-Status entsprechend als MRD-positiv eingestuft.

Zur Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte hinsichtlich der MRD-Negativität, bewertet durch ein verblindetes IRC entsprechend den IMWG-Kriterien, wurden folgende Endpunkte herangezogen:

- MRD-Negativitätsrate, definiert als der Anteil der Patienten mit sCR/CR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität basierend auf einem Schwellenwert von 10^{-5} anhand von NGS

- MRD-Negativitätsrate, definiert als der Anteil der Patienten mit sCR/CR/VGPR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität basierend auf einem Schwellenwert von 10^{-5} anhand von NGS

- Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate, definiert als Anteil der Patienten mit sCR/CR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität gemessen anhand von NGS sowie einem Schwellenwert von 10^{-5} und die keine Evidenz für eine Erkrankung im Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Computertomographie (CT) zeigten

- Anhaltende MRD-Negativitätsrate, definiert als der Anteil der Patienten mit sCR/CR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität, die anhand von NGS mit einem Schwellenwert von 10^{-5} mindestens 2-mal im Abstand von mindestens einem Jahr nachgewiesen wurde und bei der keine MRD-Positivität zwischendurch auftrat

Für die Endpunkte MRD-Negativitätsrate, Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate und anhaltende MRD-Negativitätsrate wurden im Rahmen der Nutzenbewertung binäre Analysen dargestellt.

Validität

Bei der MRD-Negativitätsrate handelt es sich um einen objektiv messbaren Endpunkt, der in der Studie DREAMM-7 mit der etablierten Methode NGS nachgewiesen wurde. Folglich wurde dieser gesamthaft als valide eingestuft.

Patientenrelevanz

Die MRD erfasst residuale klonale Tumorzellen, die trotz kompletter Remission nach IMWG-Kriterien unterhalb der Nachweisgrenze konventioneller diagnostischer Verfahren persistieren. Als hochsensitiver Biomarker bildet die MRD die entscheidende Schnittstelle zwischen biologischer Krankheitsaktivität und klinischem Therapieansprechen und ermöglicht eine präzise Charakterisierung der Remissionstiefe (Davies 2017; Kumar 2016). Der Nachweis von MRD erfolgt heute mittels hochsensitiver Methoden wie Next-Generation Flow (NGF) oder Next-Generation Sequencing (NGS) im Knochenmark, ergänzt durch bildgebende Verfahren zur Erfassung extramedullärer Erkrankung. International, einschließlich der aktuellen regulatorischen Leitlinien, gilt eine Sensitivität von mindestens 10^{-5} als etablierter Standard zur Definition der MRD-Negativität (EMA 2022; FDA 2020, 2026). Der MRD-Negativitätsstatus dient insbesondere in klinischen Studien zunehmend als Messgröße für die Tiefe des Ansprechens und als relevanter Marker für den weiteren Therapieverlauf. Zahlreiche Studien und Meta-Analysen zeigen eine konsistente und starke Assoziation zwischen MRD-Negativität und klinisch relevanten Endpunkten, insbesondere PFS und OS (Avet-Loiseau 2017; Ding 2021; Oliva 2020). Von besonderer Bedeutung ist dabei die anhaltende (sustained) MRD-Negativität, die üblicherweise als bestätigte MRD-Negativität in zwei zeitlich getrennten Messungen ($\geq$ 12 Monate) definiert wird. Die anhaltende MRD-Negativität weist eine hohe prognostische Aussagekraft auf und erlaubt eine robuste Differenzierung langfristiger Krankheitsverläufe (Kumar 2016; Perrot 2025). Real-World-Daten und Langzeitbeobachtungen zeigen konsistent, dass Patienten mit über mehrere Jahre anhaltender MRD-Negativität außergewöhnlich günstige Langzeitverläufe aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass unter modernen Therapiestandards bei einem relevanten Anteil der Patienten eine langanhaltende Krankheitskontrolle erreicht werden kann (Chen 2025; Engelhardt 2024; Munshi 2020). Auch aus regulatorischer Sicht gewinnt MRD zunehmend an Bedeutung (EMA 2022; FDA 2020). Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat in ihrem Reflection Paper die Relevanz der MRD-Negativität als frühen Wirksamkeitsendpunkt hervorgehoben. Darüber hinaus hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA im Jahr 2025 im Rahmen eines Qualifikationsverfahrens positiv bestätigt, dass MRD-negative CR als früher (intermediärer) primärer Endpunkt zur Unterstützung einer Marktzulassung im frühen Setting des Multiplen Myeloms herangezogen werden kann. Damit erkennt auch die EMA MRD-basierte Endpunkte ausdrücklich als zulassungsrelevant an (IMF 2025; Wahner 2025). In Übereinstimmung damit berücksichtigt auch die US-amerikanische FDA MRD-Negativität bereits als relevanten Biomarker und Endpunkt bei der Bewertung neuer Therapieansätze und hat MRD-Negativität bei einer Sensitivität von $\geq 10^{-5}$ als potenziellen primären Endpunkt zur Unterstützung beschleunigter Zulassungsverfahren im Multiplen Myelom benannt (FDA 2024, 2026).

Die aktuelle Datenlage sowie die regulatorische Einordnung durch EMA und FDA legen daher nahe, MRD-Negativität als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt zu bewerten.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes, patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatienten (Aaronson 1993). Es handelt sich um einen 30-Item-Fragebogen, der sowohl Einzel- als auch Mehrfachmessungen von Items enthält und zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome von Patienten mit Krebserkrankung dient. Die Auswertung der Symptomskalen wird dabei für die Bewertung der Morbidität herangezogen (Aaronson 1993).

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 3 Symptomskalen (Erschöpfung, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen) und 6 Symptomeinzelitems (Verstopfung, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Dyspnoe und Appetitlosigkeit sowie finanzielle Schwierigkeiten) in der Nutzenkategorie Morbidität. Die Patienten bewerten dabei die Fragen zu den Symptomskalen und den einzelnen Symptomitems auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“). Die Ergebnisse für jede Skala und jedes Einzelitem werden gemittelt und linear in einen Wert von 0–100 umgewandelt. Höhere Werte stehen hierbei für eine stärker ausgeprägte Symptomatik (Jordan 2014).

In der Studie DREAMM-7 wurde der EORTC QLQ-C30 zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12.

Dargestellt wurden jeweils die Ereigniszeitanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“. Als Schwellenwert für den minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) gegenüber Studienbeginn wurde ein Unterschied von ≥ 10 Punkten angesetzt.

Für die Studie DREAMM-7 wurde zudem die mittlere Veränderung der Symptomskalen und Symptomeinzelitems gegenüber Baseline zu allen Visiten anhand eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt.

In diese Analysen flossen alle Daten ein, die bis zum Zeitpunkt des Endes der Behandlungsphase und während der Nachbeobachtungsphasen (einschließlich der PFS-Follow-up-Periode und der OS-Follow-up-Periode) erhoben wurden. Da die Zeitpunkte (Visiten) der Datenerhebung für einen patientenberichteten Endpunkt von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein können (abhängig von der letzten Dosis der Studienbehandlung, dem Zeitpunkt der PD oder dem Beginn einer alternativen Krebstherapie), werden alle erhobenen Daten, unabhängig davon, bei welcher Visite sie erhoben worden sind, gemäß ihrem zeitlichen Abstand zum ersten Tag mit Studienmedikation den entsprechenden Analysevisiten zugeordnet. Dies gilt insbesondere für die Daten, die zum Behandlungsende (End-of-Treatment, EOT) und während der Nachbeobachtungsphasen erhoben wurden.

Die MMRM-Analyse verwendete Analysevisiten, Behandlung, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysevisiten, Baselinewerte und die Interaktion zwischen Baselinewerten und Analysevisiten als Kovariaten. Alle 5 Kovariaten wurden als feste Effekte angewendet, wobei der Patient als zufälliger Effekt behandelt wurde. Visiten, in denen verwendbare Daten für ≤ 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zum jeweiligen Zeitpunkt vorlagen, wurden aus dem Modell ausgeschlossen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Sensitivität und Validität des EORTC QLQ-C30 wurde für verschiedene onkologische Indikationen, einschließlich dem MM, bereits mehrfach bestätigt und wurde von G-BA und IQWIG in bisherigen Verfahren zum MM anerkannt (Aaronson 1993; Cocks 2023; G-BA 2023c, 2023d, 2023e; Groenvold 1997; IQWiG 2022, 2024; Jordan 2014; Wisløff 1996). Der Schwellenwert von ≥ 10 Punkten wurde auch in bisherigen Verfahren zum MM sowohl vom G-BA wie auch vom IQWIG anerkannt (G-BA 2023c, 2023d, 2023e; IQWiG 2024).

Patientenrelevanz

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellen aufgrund der Selbstauskunft des Patienten über die Symptomatik einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Reduzierung der Symptomatik gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen ist (BMJV 2025). Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunktes in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet mehrfach bestätigt (G-BA 2023c, 2023d, 2023e).

EORTC-IL52 (EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptom-Skala)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-MY20 ist eine Ergänzung des EORTC QLQ-C30-Instruments, welcher als myelomspezifisches Modul bei Patienten mit MM eingesetzt wird (Aaronson 1993; Cocks 2007). Das Modul umfasst 20 Fragen, die sich auf 4 myelomspezifische Domänen beziehen: Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung (Morbidität) sowie Zukunftsperspektive und Körperbild (Gesundheitsbezogene Lebensqualität). 3 der 4 QLQ-MY20-Domänen sind Multi-Item-Skalen: Krankheitssymptome (beinhaltet Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Hüftschmerzen, Arm- oder Schulterschmerzen, Brustschmerzen und Schmerzen, die mit zunehmender Aktivität zunehmen); Nebenwirkungen der Behandlung (beinhaltet Schläfrigkeit, Durst, Krankheitsgefühl, trockener Mund, Haarausfall, Niedergeschlagenheit durch Haarausfall, kribbelnde Hände oder Füße, Ruhelosigkeit/Unruhe, Verdauungsstörungen/Sodbrennen und brennende oder wunde Augen); und Zukunftsperspektive (beinhaltet Sorge um Tod und Gesundheit in der Zukunft und Denken an Krankheit). Die Körperbildskala ist eine Einzelskala, die sich mit der physischen Attraktivität befasst. Wie beim EORTC QLQ-C30 werden auch beim EORTC QLQ-MY20 vom Patienten die Antwortoptionen auf einer Likert-Skala bewertet (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“). Die Domänenwerte

werden gemittelt und linear in einen Wert von 0-100 umgewandelt. In der Studie DREAMM-7 wurde nur die Domäne zu den Krankheitssymptomen (EORTC-IL52) ausgewertet. Ein hoher Wert in der Krankheitssymptom-Skala stellt ein hohes Maß an Symptomatik oder Problemen dar (Jordan 2014).

In der Studie DREAMM-7 wurde der Teilfragebogen EORTC-IL52 (ausschließlich die Domäne Krankheitssymptome) zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12.

Der EORTC-IL52 wurde der Domäne Morbidität zugeordnet und entsprechend dargestellt. Dargestellt wurden jeweils die Ereigniszeitanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“. Als Schwellenwert für den MCID gegenüber Studienbeginn wurde ein Unterschied von ≥ 10 Punkten angesetzt. Für die Studie DREAMM-7 wurde zudem die mittlere Veränderung der Symptomskala EORTC-IL52 gegenüber Baseline – wie für den EORTC QLQ-C30 beschrieben – anhand eines MMRM ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt.

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 bzw. EORTC-IL52 wurde speziell zur Erhebung der Symptomatik und krankheitsspezifischen Lebensqualität beim MM entwickelt und entsprechend validiert (Cocks 2007). Auch vom G-BA und IQWIG wurde die Validität des Fragebogens dadurch bestätigt, dass er in früheren Verfahren zum MM anerkannt wurde (G-BA 2023c, 2023d; IQWiG 2021).

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-MY20 bzw. EORTC-IL52 wird auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellt aufgrund der Selbstauskunft über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Reduzierung der Symptomatik gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen ist (BMJV 2025). Der G-BA sowie das IQWiG haben die Patientenrelevanz des Endpunktes in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet bestätigt (G-BA 2023c, 2023d; IQWiG 2021).

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Bei der EQ-5D VAS wird der subjektive Gesundheitszustand des Patienten anhand einer 20 cm langen visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) gemessen, mit den Endpunkten „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ und „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“, die bei 100 bzw. 0 verankert sind. Die Patienten werden gebeten anzugeben, wie sie ihren eigenen Gesundheitszustand einschätzen, indem sie eine Linie von einem Ankerfeld zu dem Punkt auf der EQ-5D VAS ziehen, der ihren eigenen Gesundheitszustand an diesem Tag am besten repräsentiert.

In der Studie DREAMM-7 wurde die EQ-5D VAS zu Baseline sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6 und 12.

Dargestellt wurden jeweils die Ereigniszeitanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“. Als Schwellenwert für den MCID gegenüber Studienbeginn wurde ein Unterschied von ≥ 15 Punkten (≥ 15% Skalenspannweite) angesetzt (IQWiG 2025). Für die Studie DREAMM-7 wurde zudem die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline - wie für den EORTC QLQ-C30 beschrieben - anhand eines MMRM ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt.

Validität

Die EQ-5D VAS wurde bereits in verschiedenen onkologischen Indikationen, einschließlich des MM, validiert und angewendet (Salek 2022; Schwenkglenks 2016; Szende 2014). Auch vom G-BA und IQWiG wurde die Validität der EQ-5D VAS dadurch bestätigt, dass sie in früheren Verfahren zum MM anerkannt wurde (G-BA 2023c, 2023d, 2023e; IQWiG 2022, 2024).

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS ist ein standardisiertes, etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung von Veränderungen des Gesundheitszustands bzw. des aktuellen Befindens (Szende 2014). Da der Patient mit der EQ-5D VAS Auskunft über seinen subjektiven Gesundheitszustand gibt, handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Der G-BA hat die Patientenrelevanz bereits in zahlreichen Verfahren zum MM in der Nutzenbewertung bestätigt (G-BA 2023c, 2023d, 2023e).

PGI-Items

Operationalisierung

Der PGI ist ein indikations- und symptomübergreifendes, patientenberichtetes Instrument. Der Patient bewertet mit dem PGI of Severity (PGIS) die Schwere seiner Symptome anhand einer 5-stufigen Skala von „keine Symptome“ (0 Punkte) bis „sehr schwere Symptome“ (4 Punkte) zu Baseline und späteren Zeitpunkten. Im PGI of Change (PGIC) wird eine 5-stufige Skala von „viel besser“ bis „viel schlechter“ vom Patienten beantwortet, wobei der Patient die Veränderung der Symptome im Studienverlauf vergleicht.

In der Studie DREAMM-7 wurden der PGIS und der PGIC zu Baseline sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen.

Für den PGIS wurden jeweils die Ereigniszeitanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ dargestellt. Als

Schwellenwert für den MCID gegenüber Studienbeginn wurde ein Unterschied von ≥ 1 Punkt (der Unterschied um ≥ 1 Punkt entspricht einem Unterschied um ≥ 0,6 Punkte = ≥ 15% Skalenspannweite) angesetzt. Die Veränderungen von Baseline zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden unter Verwendung des Generalized Linear Mixed Model (GLMM) basierend auf der höchsten Wahrscheinlichkeit mit Adaptive Quadrature (QUAD) und der logit/komulativen logit Link- Funktion bewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt.

Für den PGIC wird die „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ bzw. „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ bewertet. Es wurde die im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungs-gesetzes (AMNOG) etablierte Definition der positiven und negativen Responder für die Nutzenbewertung herangezogen:

- Positive Responder (oder Patienten mit Verbesserung) wurden definiert als Patienten mit der positiven Antwort „viel besser“ oder „etwas besser“.

- Negative Responder (oder Patienten mit Verschlechterung) wurden definiert als Patienten mit der negativen Antwort „viel schlechter“ oder „etwas schlechter“.

Validität

Die PGI-Items sind etablierte Erhebungsinstrumente, eingeführt von dem nationalen Institut der psychischen Gesundheit (National Institute of Mental Health, NIMH) der U.S.A., um patientenberichtete Ergebnisse zu bewerten. Dadurch stellen PGI-Items eine Ergänzung zur Clinical Global Impression (CGI)-Skala aus Patientensicht dar, welche vom NIMH im Jahr 1976 veröffentlicht wurde. Sie wurden seitdem konsistent in onkologischen Studien verschiedener Indikationen, einschließlich dem MM, validiert und mit hoher Reliabilität angewendet (Charalampous 2024; Dimopoulos 2023; Mercadante 2019). Auch vom G-BA und IQWIG wurde die Validität der PGI-Items bestätigt, sodass sie in früheren Verfahren zu onkologischen Indikationen, einschließlich MM, anerkannt wurden (G-BA 2023d, 2023e, 2024c).

Patientenrelevanz

Der PGIS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der den Gesamteindruck des Schweregrades der Symptome zu Beginn der Studie und zu späteren Zeitpunkten bewertet. Der PGIC dient der Bewertung der Gesamtveränderung der Symptome zu nachfolgenden Zeitpunkten aus Patientensicht. Da der Patient selbst den jeweiligen Fragebogen beantwortet und dieser unmittelbar die Schwere der Symptome bzw. die Verbesserung/Verschlechterung der Symptome wiedergibt, ist die Patientenrelevanz im Sinne des § 35a SGB V gegeben.

Die Einschätzung des Gesundheitszustandes eines Patienten wurde entsprechend auch vom G-BA in der Domäne Morbidität als patientenrelevant eingestuft, wobei der G-BA die Bewertung des Gesundheitszustandes eines Patienten durch die Erhebung von PGIS und PGIC grundsätzlich als geeignet erachtet (G-BA 2023b, 2023d).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes, patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatienten (Aaronson 1993). Es handelt sich um einen 30-Item-Fragebogen, der sowohl Einzel- als auch Mehrfachmessungen von Items enthält und zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome von Patienten mit Krebserkrankung dient. Für die Erfassung des Gesundheitszustands und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird die Auswertung der Funktionsskalen herangezogen (Aaronson 1993).

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 5 funktionale Skalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale und soziale Funktion) und eine allgemeine Gesundheitszustand/Lebensqualitäts-Skala in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Patienten bewerten dabei die Fragen zu den Funktionsskalen auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“). Der Gesundheitszustand und die Lebensqualität wird auf einer Likert-Skala mit 7 Antwortoptionen bewertet (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“). Die Ergebnisse für jede Skala und jedes Einzelitem werden gemittelt und linear in einen Wert von 0–100 umgewandelt. Ein hoher Wert in den funktionalen Skalen und in der allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualitäts-Skala steht für eine bessere Funktionsfähigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität (Jordan 2014).

In der Studie DREAMM-7 wurde EORTC QLQ-C30 zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12.

Dargestellt wurden jeweils die Ereigniszeitanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“. Als Schwellenwert für den MCID gegenüber Studienbeginn wurde ein Unterschied von ≥ 10 Punkten angesetzt. Für die Studie DREAMM-7 wurde zudem die mittlere Veränderung der Funktionsskalen und der allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualitäts-Skala gegenüber Baseline – wie für den EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik beschrieben – anhand eines MMRM ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Sensitivität und Validität des EORTC QLQ-C30 wurde für verschiedene onkologische Indikationen, einschließlich dem MM, bereits mehrfach bestätigt und wurde vom IQWiG und G-BA in bisherigen Verfahren zum MM anerkannt (Aaronson 1993; Cocks 2023; G-BA 2023c, 2023d, 2023e; Groenvold 1997; IQWiG 2022, 2024; Jordan 2014; Wisløff 1996). Der Schwellenwert

von ≥ 10 Punkten wurde auch in bisherigen Verfahren zum MM sowohl vom IQWiG wie auch vom G-BA anerkannt (G-BA 2023c, 2023d, 2023e; IQWiG 2024).

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-C30 wird auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellt aufgrund der Selbstauskunft des Patienten über die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunktes in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet mehrfach bestätigt (G-BA 2023c, 2023d, 2023e).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden im Dossier berücksichtigt:

- UE jeglichen Schweregrades
- Milde bis moderate UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- Jegliche, schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptiv)
- Jegliche, milde bis moderate, schwere und schwerwiegende UESI
- Ergänzend wurden Analysen zu den EAIR für die folgenden Endpunkte berechnet:
    - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
    - SUE
    - UE, die zum Therapieabbruch führen
    - Schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT
    - Schwere und schwerwiegende UESI

Für die Auswertungen der Studie DREAMM-7 wurden alle UE und SUE ab Therapiebeginn bis mindestens 70 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben. Alle Analysen basieren somit auf Treatment Emergent Adverse Events (TEAE), sofern nicht anders angegeben. Die

exakte, endpunktspezifische Definition des dafür relevanten Erhebungszeitraums findet sich in den jeweiligen Beschreibungen der Operationalisierung für den jeweiligen Endpunkt im Abschnitt 4.3.1.3.1. UE wurden gemäß MedDRA kodiert und der Schweregrad durch den Prüfarzt nach dem National Cancer Institute (NCI)-Standard der CTCAE (Version 5.0 für DREAMM-7) klassifiziert. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses dargestellt. Gemäß Studienprotokoll wurden UE für alle randomisierten Patienten erhoben, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Angesichts der unterschiedlichen medianen Behandlungszeiten zwischen den Studienarmen wurde ergänzend eine Expositions-adjustierte Analyse mittels EAIR durchgeführt, welche auch im Rahmen des klinischen Studienberichts für die Studie DREAMM-7 Anwendung fand. Dies ermöglicht in dieser Situation eine validere Einschätzung des Sicherheitsprofils und erhöht die Transparenz hinsichtlich potenzieller Verzerrungen durch ungleiche Expositionszeiten. Hierzu wurden die EAIR anhand der absoluten Anzahl an Patienten mit einem Ereignis durch die Gesamtzahl der Personenjahre (pro 100 Personenjahre) dividiert. Die Gesamtzahl der Personenjahre entspricht der Summe der individuellen Expositionszeiten aller Patienten (letzte Dosis - 1. Dosis + 1)/365,25).

Validität

In der Studie DREAMM-7 wurden die UE objektiv, kontinuierlich und detailliert entsprechend den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP), dem International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use (ICH) E6 sowie internationalen Standards (NCI-CTCAE-Kriterien Version 5.0 und MedDRA-Kodierung Version 22.0) erfasst und berichtet, somit können diese als valide eingestuft werden.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist unmittelbar patientenrelevant und ist gemäß AM-NutzenV für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Arzneimitteln zu berücksichtigen (BMJV 2025).

PRO-CTCAE

Operationalisierung

Der PRO-CTCAE enthält eine Sammlung aus 124 Items, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren (Basch 2014). Für jedes Item wird die Häufigkeit, die Schwere und die Beeinträchtigung mit 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt bzw. das Vorhandensein / die Abwesenheit erfasst (siehe Tabelle 4-87). In der DREAMM-7 wurde, entsprechend den Empfehlungen des NCI, eine Auswahl relevanter Items aus der PRO-CTCAE Version 1.0 angewendet. Die Auswahl war präspezifiziert und basierte auf präklinischen Daten und behandlungsspezifischen Informationen zum Wirkstoff und dem zu erwartenden Profil der symptomatischen UE (NCI 2024). Die Erhebung des PRO-CTCAE erfolgte in der Studie DREAMM-7 zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende.

Tabelle 4-5: Antwortbogen PRO-CTCAE

	Kategorien				
Antwortskala	0	1	2	3	4
Häufigkeit	Niemals	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast durchgehend
Schwere	Keine	Mild	Moderat	Schwer	Sehr schwer
Beeinträchtigung	Überhaupt nicht	Etwas	Geringfügig	Ziemlich stark	Sehr stark
Vorhandensein/ Abwesenheit	Nein	Ja	–	–	–

Im Dossier wurden deskriptive Statistiken verwendet, um den maximalen PRO-CTCAE-Wert nach Baseline für jedes Item-Attribut und die Compliance zusammenzufassen. Zudem wurde der Anteil der Patienten mit einem maximalen Score von mehr als 0 und der Anteil der Patienten mit einem maximalen Score von 3 oder 4 für jedes Item-Attribut gemeldet. Die proportionalen Anteile wurden dabei auf Basis der Anzahl der Patienten in der Safety-Population mit mindestens einer Antwortskala eines Item-Attributs nach Baseline berechnet.

Validität

PRO-CTCAE ist ein von Patienten berichtetes Ergebnismaß, das zur Bewertung der symptomatischen Toxizität bei Patienten in klinischen Krebsstudien entwickelt wurde, begleitend zu den CTCAE, dem internationalen Standard der GCP für die Erfassung von UE (Basch 2014). PRO-CTAE ist ein etabliertes und validiertes patientenberichtetes Erhebungsinstrument in klinischen Studien, einschließlich Studien zu MM (G-BA 2023d; Kluetz 2016; Salek 2022).

Patientenrelevanz

Der Standardansatz für die Dokumentation von symptomatischen UE in klinischen Krebsstudien umfasst die Berichterstattung der Prüfärzte unter Verwendung der CTCAE des NCI. Da bei diesem Ansatz symptomatische UE untererfasst werden können, hat das NCI in Ergänzung zum CTCAE ein Instrument zur Messung und Evaluation von symptomatischer Toxizität bei Patienten mit Krebserkrankungen in klinischen Studien, genannt PRO-CTCAE, entwickelt, das relevante Informationen zur Bewertung des Ausmaßes des UE Endpunktes liefert (Basch 2014). Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt zur Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen handelt, ist der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten.

OSDI

Operationalisierung

Der OSDI ist ein 12-Item-Fragebogen zur Beurteilung sowohl der Häufigkeit der Symptome in Form eines trockenen Auges als auch deren Auswirkungen auf die sehkraftbezogene Funktion

(Dougherty 2011; Schiffman 2000). Für den OSDI werden der Gesamtscore sowie die Werte für die 3 Subskalen („Okuläre Symptome“: Item 1–3; „Sehkraftbezogene Funktion“: Item 4–9; und „Umweltbedingte Auslöser“: Item 10–12) berechnet. Ein Wert von 100 entspricht einer vollständigen Beeinträchtigung, definiert als die Beantwortung aller Fragen mit „immer”. Demgegenüber steht ein Wert von 0, der keine Beeinträchtigung indiziert, definiert als die Beantwortung aller Fragen mit „nie”. Folglich bedeutet ein niedrigerer Wert im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung. Dargestellt wurden jeweils die Ereigniszeitanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“. Die definierten Schwellenwerte für den MCID gegenüber Studienbeginn wurden für die jeweiligen Skalen in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: MCID (≥ 15% der Skalenspannweite) für OSDI Gesamtscore und Subskalen

Gesamtscore	Okuläre Symptomea	Sehkraftbezogene Funktion	Umweltbedingte Auslöser
15 Punkte	16,67 Punkte	15 Punkte	15 Punkte
a: Der präspezifizierte Wert von ≥ 16,67 Punkten liegt über dem 15%-Kriterium.			

Der Endpunkt wurde aufgrund der Erfassung von symptomatischer Augennebenwirkungen der Studienmedikation in der Studie DREAMM-7 in der Domäne Sicherheit als relevant eingestuft und entsprechend im Dossier dargestellt. In der Studie DREAMM-7 wurde der OSDI im B-Vd-Arm zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen bis zum 6. Zyklus (d. h. bis Woche 16) erhoben und danach alle 6 Wochen bis zum Behandlungsende. Sofern zum Behandlungsende keine Auffälligkeiten bei den Augenuntersuchungen auftraten, wurde der OSDI nicht weiter erhoben. Bei Patienten im B-Vd-Arm, bei denen Auffälligkeiten bei den Augenuntersuchungen zum Behandlungsende vorhanden waren, wurde der OSDI alle 12 Wochen bis zur Verbesserung (zu Grad 1 oder Baseline) oder für bis zu 12 Monate erhoben, je nachdem, was früher auftrat. Im D-Vd-Arm wurde der OSDI zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen bis zum 6. Zyklus (d. h. bis Woche 16) erhoben und danach alle 12 Wochen bis zum Behandlungsende. In der PFS-/OS-Follow-up-Periode wurde bei Patienten im D-Vd Behandlungsarm der OSDI nicht erhoben.

Die Analyse des OSDI wurde auf Basis der Safety-Population durchgeführt.

Für die Studie DREAMM-7 wurde zudem die mittlere Veränderung des Gesamtscores und der jeweiligen Subskalen gegenüber Baseline – wie für den EORTC QLQ-C30 beschrieben – anhand eines MMRM ausgewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt.

Validität

Der OSDI hat eine gute Reliabilität, Validität, Sensitivität und Spezifität und kann als Ergänzung zu anderen klinischen und subjektiven Messungen des Syndroms des trockenen Auges durch eine quantifizierbare Bewertung der Häufigkeit der Symptome und deren Auswirkungen auf die sehkraftbezogenen Funktionen genutzt werden (Schiffman 2000).

Patientenrelevanz

Der OSDI erfasst die durch Patienten berichteten Augenreizungen, deren Häufigkeit und Auswirkungen auf die Sehkraft. Der OSDI wurde vom G-BA sowohl in der Beratung vom 13. Juli 2023 (G-BA 2023b), als auch in einer anderen Nutzenbewertung zu Belantamab-Mafodotin, als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert (G-BA 2023d).

FACT-GP5

Operationalisierung

Der FACT-G ist eine umfassende Zusammenstellung allgemeiner Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten (Cella 1993). Der FACT-G ist ein 27 Punkte umfassender, patientenberichteter Fragebogen zur Messung von 4 Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten: Körperliches, soziales, emotionales und funktionelles Wohlbefinden. In der Studie DREAMM-7 wurde das FACT-GP5-Item eingesetzt, um die allgemeine Verträglichkeit der Behandlung aus Patientenperspektive zu bewerten. Der Abfragezeitraum umfasst jeweils die letzten 7 Tage. Jedes Item weist eine 5-Punkte-Likert-Skala auf, die von „0 = überhaupt nicht“ bis „4 = sehr viel“ reicht. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung. Der Fragebogen wurde in der Studie DREAMM-7 zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende erhoben. Außerdem erfolgte eine Erhebung im PFS-Follow-up alle 3 Wochen.

Dargestellt für den FACT-GP5 wurde die Ereigniszeitanalyse mit der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“. Als Schwellenwert für den MCID gegenüber Studienbeginn wurde ein Unterschied von ≥ 1 Punkt (der Unterschied um ≥ 1 Punkt entspricht einem Unterschied um ≥ 0,6 Punkte = ≥ 15% Skalenspannweite) angesetzt. Die Veränderungen von Baseline zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden unter Verwendung des GLMM, basierend auf der höchsten Wahrscheinlichkeit mit QUAD und der Logit bzw. kumulativen Logit Link-Funktion, bewertet.

Validität

Das Messinstrument FACT-G eignet sich für Teilnehmer mit jeder Form von Krebs und wurde auch bei anderen chronischen Erkrankungen (z. B. Aids und Multiple Sklerose) und in der Allgemeinbevölkerung (unter Verwendung einer leicht modifizierten Version) verwendet und validiert (Cella 1993). Die Validität und der Nutzen des FACT-GP5 allein ist auch als Maß für Belastung der symptomatischen Nebenwirkungen aus der Perspektive der Patienten belegt (Griffiths 2022; Pearman 2018; Peipert 2024).

Patientenrelevanz

Das FACT-GP5-Item ist ein einzelnes Item aus dem FACT-G aus dem Bereich des funktionellen Wohlbefindens, mit dem beurteilt wird, wie belastend die symptomatischen Nebenwirkungen der Behandlung aus der Perspektive der Krebspatienten sind. Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt zur Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen handelt, ist der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten. Auch gemäß § 3 Kapitel 5 der

VerfO ist die Reduzierung von therapeutisch bedingten Belastungen ein patientenrelevanter Endpunkt (G-BA 2025b).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da mit der Studie DREAMM-7 lediglich eine nutzenbewertungsrelevante Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von B-Vd im relevanten AWG vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Im Rahmen des Dossiers für die Studie DREAMM-7 wurden für den Wirksamkeitsendpunkt zur Morbidität, PFS, folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Auf Grundlage der modified Itention to Treat (mITT)-Population das IRC-bewertete Ansprechen auf Basis der IMWG-Kriterien. Die mITT-Population umfasst Patienten, die alle nachfolgenden Kriterien erfüllten:
    - Mindestens eine vorherige Therapielinie
    - Eine messbare Erkrankung zum Studienbeginn
    - Randomisiert
    - Mindestens eine erhaltene Dosis der geplanten Studienbehandlung
    - Randomisierte Patienten im B-Vd-Arm, die stattdessen D-Vd erhielten, sowie randomisierten Patienten im D-Vd-Arm, die B-Vd erhielten, wurden aus der mITT-Analyse ausgeschlossen. Patienten, die randomisiert wurden, aber nie behandelt wurden, wurden ebenfalls nicht in der mITT-Population berücksichtigt.
- IRC-bewertetes Ansprechen auf Basis der IMWG-Kriterien und alternativer Zensierungsregeln 1–4 (Tabelle 4-7) (ITT-Population)

Tabelle 4-7: Zensierungsregeln für den Endpunkt PFS

#	Situation	Zeitpunkt des Ereignisses (Progression/Tod) oder Zensierung	Bewertung des Ereignisses (Progression/ Tod) oder zensiert
1	Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbewertung[a] und der Patient ist nicht verstorben	Randomisierung	Zensiert
2	Keine adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung und der Patient ist nicht verstorben	Randomisierung	Zensiert
3	Progression, die bei den planmäßigen Visiten dokumentiert wurde, und Progression, die ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit dokumentiert wurde[b]	Datum der dokumentierten Progression	Ereignis
4	Progression, die zwischen den planmäßigen Visiten dokumentiert wird, und Progression, die ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit dokumentiert wird[b]	Datum der dokumentierten Progression	Ereignis
		(S1) min (Datum der nächsten geplanten Visite, Datum des Todes)	(S1) Ereignis
5	Adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vorhanden und keine Progression (oder Tod)	Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[c]	Zensiert
6	Keine adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie (vor einer dokumentierten PD oder Tod)	Randomisierung	Zensiert
		(S2) Datum des Beginns einer neuen Anti-Myelom-Therapie	(S2) Ereignis
7	Adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vorhanden und Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie (vor einer dokumentierten PD oder Tod)[d]	Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[b] (bei oder vor Beginn der neuen Anti-Myelom-Therapie)	Zensiert
		(S2) Datum des Beginns einer neuen Anti-Myelom-Therapie	(S2) Ereignis
8	Tod vor der ersten planmäßigen Tumorbewertung (oder Tod zu Baseline oder keine adäquate Tumorbewertung)	Datum des Todes	Ereignis
9	Tod zwischen Visiten zur Tumorbewertung	Datum des Todes	Ereignis
10	Tod ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit[b]	Datum des Todes	Ereignis
11	Tod oder Progression nach einer verlängerten Lost-to-Follow-up-Zeit[b] und keine Post-Baseline-Tumorbewertung oder Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens (vor versäumten Bewertungen)	Datum der Randomisierung wenn keine Bewertung nach der Baseline erfolgte oder Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[c] vor der Progression oder dem Tod (wenn die Zeit zwischen der Progression / dem Tod nicht mehr als 49 Tage beträgt)	Zensiert
		(S3) Datum des Todes oder der Progression	(S3) Ereignis
12	(S4) Behandlungsabbruch wegen klinischer Progression[e] vor Progression oder Tod	(S4) Datum des Behandlungsabbruchs	(S4) Ereignis

a: Eine adäquate Baseline-Bewertung ist definiert als ein Patient, der zu Beginn der Behandlung mindestens einen der folgenden Messwerte aufweist: a) M-Protein im Serum ≥ 0,5 g/dL (≥ 5 g/L) oder b) M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24h oder c) Serum-FLC-Assay: Beteiligter FLC-Spiegel 10 mg/dL (100 mg/L) und ein abnormales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum (< 0,26 oder > 1,65).

b: Verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit = 6 Wochen + 7-Tage-Zeitfenster = 49-Tage-Zeitfenster; keine verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit ist definiert als: ≤ 49 Tage; nach einer verlängerten Lost-to-Follow-up-Zeit ist definiert als: > 49 Tage. Für Patienten, die 2 oder mehr geplante Tumorbewertungen versäumen und auf die folglich eine dokumentierte PD oder Tod folgt, wird das PFS bei der letzten adäquaten Bewertung vor PD oder Tod zensiert. Wenn die geplante Tumorbewertung alle 3 Wochen erfolgt, wird ein Zeitfenster von 49 Tagen (6 Wochen + 7-Tage-Fenster) verwendet, um festzustellen, ob es eine längere Zeit ohne angemessene Bewertung gab. D. h. wenn die Zeit zwischen PD/Tod und der letzten adäquaten Bewertung mehr als 49 Tage beträgt, wird das PFS bei der letzten adäquaten Bewertung vor PD/Tod zensiert. Liegt zwischen PD/Tod und dem Randomisierungsdatum keine adäquate Bewertung vor und beträgt die Zeit zwischen PD/Tod und dem Randomisierungsdatum mehr als 49 Tage, dann wird das PFS am Randomisierungsdatum zensiert.

c: Eine adäquate Bewertung ist definiert als eine Bewertung mit Response sCR, CR, VGPR, PR, MR oder SD.

d: Treten PD oder Tod und der Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie am selben Tag auf, wird angenommen, dass die Progression oder der Tod zuerst dokumentiert wurde (d. h. das Ergebnis Progression oder Tod, während das Datum des Ereignisses das Datum der dokumentierten Progression oder des Todes ist). Wird die neue Anti-Myelom-Therapie vor einer adäquaten Tumorbewertung begonnen, sollte das Zensierungsdatum das Datum der Randomisierung sein.

e: Behandlungsabbruch von jeglichem Wirkstoff auf Grundlage der Entscheidung des Prüfarztes à unbestätigte Progression

Quelle: GSK 2023

- Durch den Prüfarzt bewertetes PFS auf Basis der IMWG-Kriterien (ITT-Population)
- Eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (Restricted Mean Survival Time, RMST) des durch das IRC-bewertete PFS auf Basis der IMWG-Kriterien (ITT-Population)
- Durch das IRC bewertete PFS auf Basis der IMWG-Kriterien, Verwendung von Stratifizierungsfaktoren des electronic Case Report Form (eCRF) (Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein), Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. R-ISS II/III)) (ITT-Population)

Zudem wurden Sensitivitätsanalysen zu weiteren Wirksamkeitsendpunkten durchgeführt:

- RMST des OS (ITT-Population)
- OS, Verwendung von Stratifizierungsfaktoren des eCRF (Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein), Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. R-ISS II/III)) (ITT-Population)
- Durch das IRC bewertetes Ansprechen auf Basis der IMWG-Kriterien (Beachtung von Tod aufgrund jeglicher Ursache), Restricted Mean Duration of Response (RMDoR) (ITT-Population)

- Durch den Prüfarzt bewertetes Ansprechen auf Basis der IMWG-Kriterien (Beachtung von Tod aufgrund jeglicher Ursache), RMDoR (ITT-Population)

- Durch den Prüfarzt bewertetes bestes Ansprechen mit Bestätigung auf Basis der IMWG-Kriterien (ITT-Population)

- Durch den Prüfarzt bewertete MRD-Negativitätsrate (sCR/CR und sCR/CR/VGPR)

Zusätzlich wurden für das Dossier weitere Sensitivitätsanalysen zu den patientenberichteten Fragebögen (EQ-5D VAS, EORTC-IL52, EORTC QLQ-C30, OSDI, FACT-GP5, PGIS, PGIC) durchgeführt. Da Daratumumab ab Woche 25 alle 4 Wochen verabreicht wurde, während die Erhebung der patientenberichteten Fragebögen alle 3 bzw. 6 Wochen erfolgte, wurden als Sensitivitätsanalysen die Ereigniszeitanalyse von den patientenberichteten Fragebögen (d. h. Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung) wiederholt, wobei nur Bewertungen zu Zeitpunkten berücksichtigt wurden, zu denen in beiden Behandlungsarmen der erste Tag eines Zyklus geplant war. Zudem wurden pro Patienten nur die Bewertungen in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt, zu deren Erhebungszeitpunkt auch tatsächlich Tag 1 eines Zyklus stattgefunden hat.

Die Sensitivitätsanalysen werden im Anhang 4-G dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen zum OS aus der Survival Analyse 1 werden mit der Stellungnahme eingereicht.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalysen und zeigen dementsprechend eine hohe Robustheit der Ergebnisse.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend der VerfO des G-BA wurden im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens folgende Subgruppenkategorien für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 vs. 65–<7 5 vs. ≥ 75 Jahre)
- Krankheitsschwere bzw. -stadium (R-ISS Stadium: I vs. II/III)
- Zentrums- und Ländereffekte (Region: Europa vs. Nicht-Europa)

Aufgrund der Vielzahl an beteiligten Zentren und Ländern wurde stellvertretend für die laut VerfO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die Krankheitsschwere wurde anhand des Krankheitsstatus bzw. des Stadiums der Erkrankung zu Baseline abgebildet.

Die Wahl der Trennpunkte für die Kategorisierung von quantitativen Merkmalen der Subgruppen für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte wurden wie folgt begründet:

- Alter (< 65 vs. 65–< 75 vs. ≥ 75 Jahre): Der gesetzte Trennpunkt für den Faktor Alter von 65 Jahren und 75 Jahren ist üblich und wird von der EMA empfohlen, um unterschiedliche Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Studienpopulation abschätzen zu können (EMA 1994).

- Krankheitsschwere bzw. -stadium (R-ISS Stadium: I vs. II/III): Um auszuschließen, dass B-Vd nur für bestimmte Patienten einen Therapieeffekt erzielt, wurde eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsstatus zu Baseline durchgeführt. Dabei wurden alle Status berücksichtigt, die in das neu zugelassene AWG eingeschlossen sind.

- Zentrums- und Ländereffekte (Region: Europa vs. Nicht-Europa): Die Einteilung der Regionen wurde so gewählt, um unterschiedliche Lebensumstände und Versorgungssituationen der Patienten je nach Region zu berücksichtigen.

Zusätzlich wurden für die Hauptanalysen die folgenden präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Anzahl vorangegangener Therapielinien 1: 1 vs. 2/3 vs. ≥ 4

- Vorangegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja vs. Nein

Die Trennpunkte der quantitativen Subgruppenmerkmale wurden gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll gewählt. Bei den Merkmalen Anzahl vorangegangener Therapielinien, vorangegangene Behandlung mit Bortezomib und Erkrankungsstadium, handelt es sich um Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Des Weiteren wurden für die Hauptanalysen die folgenden Subgruppenanalysen post hoc definiert und dargestellt:

- Anzahl vorangegangener Therapielinien 2: 1–3 vs. ≥ 4

Die dargestellten Subgruppenanalysen für alle Endpunkte, bis auf PFS, basierten auf der Studienauswertung zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024, welche die Datenbasis für das vorliegende Dossier lieferte. Die Subgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 02. Oktober 2023 werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Davon abweichend basierten die Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS auf der Interimsanalyse 1 (zum Datenschnitt vom 02. Oktober 2023), da die PFS-Signifikanz zur Interimsanalyse 1 bereits erfüllt war und dementsprechend PFS innerhalb der Interimsanalyse 2 nicht ausgewertet wurde. Die Subgruppenanalysen der Survival Analyse 1 (zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026) liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor und werden mit der Stellungnahme eingereicht.

Das Bestehen einer potenziellen Effektmodifikation durch einen Subgruppenfaktor wurde entsprechend den Anforderungen des G-BA mithilfe eines Interaktionstests (basierend auf dem RR oder HR) im Rahmen einer Regressionsanalyse untersucht. Hierbei wurden generell die gleichen Methoden und Modelle wie für die Hauptanalyse verwendet. Dabei wurden die p-Werte und Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt, mit Ausnahme von UE nach SOC und SOC und PT. Für UE nach SOC und SOC und PT wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn der Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation signifikant war. Für Subgruppen, die als Stratifikationsfaktoren dienten, wurden die Stratifikationsfaktoren in der Subgruppenanalyse ausgeschlossen. Wenn sich eine geringe Anzahl an Ereignissen pro Stratum zeigte, wurde die Subgruppenanalyse ohne Beachtung der Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Subgruppenanalyen wurden nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasste, bzw. bei binären Endpunkten mindestens 10 Patienten mit Ereignis in einer Subgruppenkategorie beobachtet wurden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera;*

[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

Abschnitt 4.3.1.3.2.1 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
DREAMM-7 (NCT04246047)	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 6 Jahre (voraussichtlich bis 19.06.2026) 1. Datenschnitt: 02.10.2023 (primäre Analyse) 2. Datenschnitt: 07.10.2024 3. Datenschnitt: 09.01.2026	- Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
DREAMM-7 China-Subpopulation (NCT06868654)	Nein[a]	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 5 Jahre (voraussichtlich bis 19.06.2026) 1. Datenschnitt: 03.04.2024 (primäre Analyse)	- Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
DREAMM-7 Japan Expansions-kohorte (NCT06868667)	Nein[b]	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 5 Jahre (voraussichtlich bis 19.06.2026) 1. Datenschnitt: 03.04.2024 (primäre Analyse)	- Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

a: Die Studie zur China-Subpopulation (NCT06868654) der Studie DREAMM-7 (NCT04246047) wird in 13 Zentren in China durchgeführt und umfasst 72 randomisierte chinesische Patienten. Die Studie zur China-Subpopulation der Studie DREAMM-7 wurde nicht im Rahmen des europäischen Zulassungsantrags bei der EMA, sondern nur im Rahmen der Zulassung von B-Vd bei der chinesischen Zulassungsbehörde National Medical Products Administration (NMPA) eingereicht. Die Studie zur China-Subpopulation war dementsprechend nicht im Abschnitt 5.3.5 des europäischen Zulassungsdossiers enthalten.

b: Die Studie zur Japan-Expansionskohorte (NCT06868667) der Studie DREAMM-7 (NCT04246047) wird in 16 Zentren in Japan durchgeführt und umfasst 24 randomisierte japanische Patienten. Die Studie zur Japan-Expansionskohorte der Studie DREAMM-7 wurde nicht im Rahmen des europäischen Zulassungsantrags bei der EMA, sondern nur im Rahmen der Zulassung von B-Vd bei der japanischen Zulassungsbehörde Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) eingereicht. Die Studie zur Japan-Expansionskohorte war dementsprechend nicht im Abschnitt 5.3.5 des europäischen Zulassungsdossiers enthalten.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 12. Januar 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
DREAMM-7 China-Subpopulation (NCT06868654)	- Die China-Subpopulation umfasst 72 Patienten (19 Patienten aus der globalen Kohorte der Studie DREAMM-7 (NCT04246047) und zusätzliche 53 Patienten aus der China-Expansionskohorte). Der Anteil der 72 Patienten in der China-Subpopulation, bezogen auf die Gesamtpopulation der globalen Kohorte der Studie DREAMM-7 mit 494 Patienten, liegt bei nur 14,6% und ist dementsprechend als gering und als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung zu werten. - Die Randomisierung der zusätzlichen chinesischen Patienten in der China-Expansionskohorte startete später als in der globalen Kohorte. - Die China-Subpopulation hatte keine Relevanz im europäischen Zulassungsprozess und wurde dementsprechend von der EMA nicht betrachtet. - Die Ergebnisse der China-Subpopulation wurden separat zur globalen Kohorte erfasst und ausgewertet. Dementsprechend liegen separate Studiendokumente vor.
DREAMM-7 Japan-Expansionskohorte (NCT06868667)	- Die Japan-Expansionskohorte umfasst 24 Patienten. Der Anteil der 24 Patienten in der Japan-Expansionskohorte, bezogen auf die Gesamtpopulation der globalen Kohorte der Studie DREAMM-7 mit 494 Patienten, liegt bei nur 4,9% und ist dementsprechend als gering und als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung zu werten. - Die Randomisierung der Japan-Expansionskohorte startete später als in der globalen Kohorte. - Die Japan-Expansionskohorte hatte keine Relevanz im europäischen Zulassungsprozess und wurde dementsprechend von der EMA nicht betrachtet. - Die Ergebnisse der Japan-Expansionskohorte wurden separat zur globalen Kohorte erfasst und ausgewertet. Dementsprechend liegen separate Studiendokumente vor.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

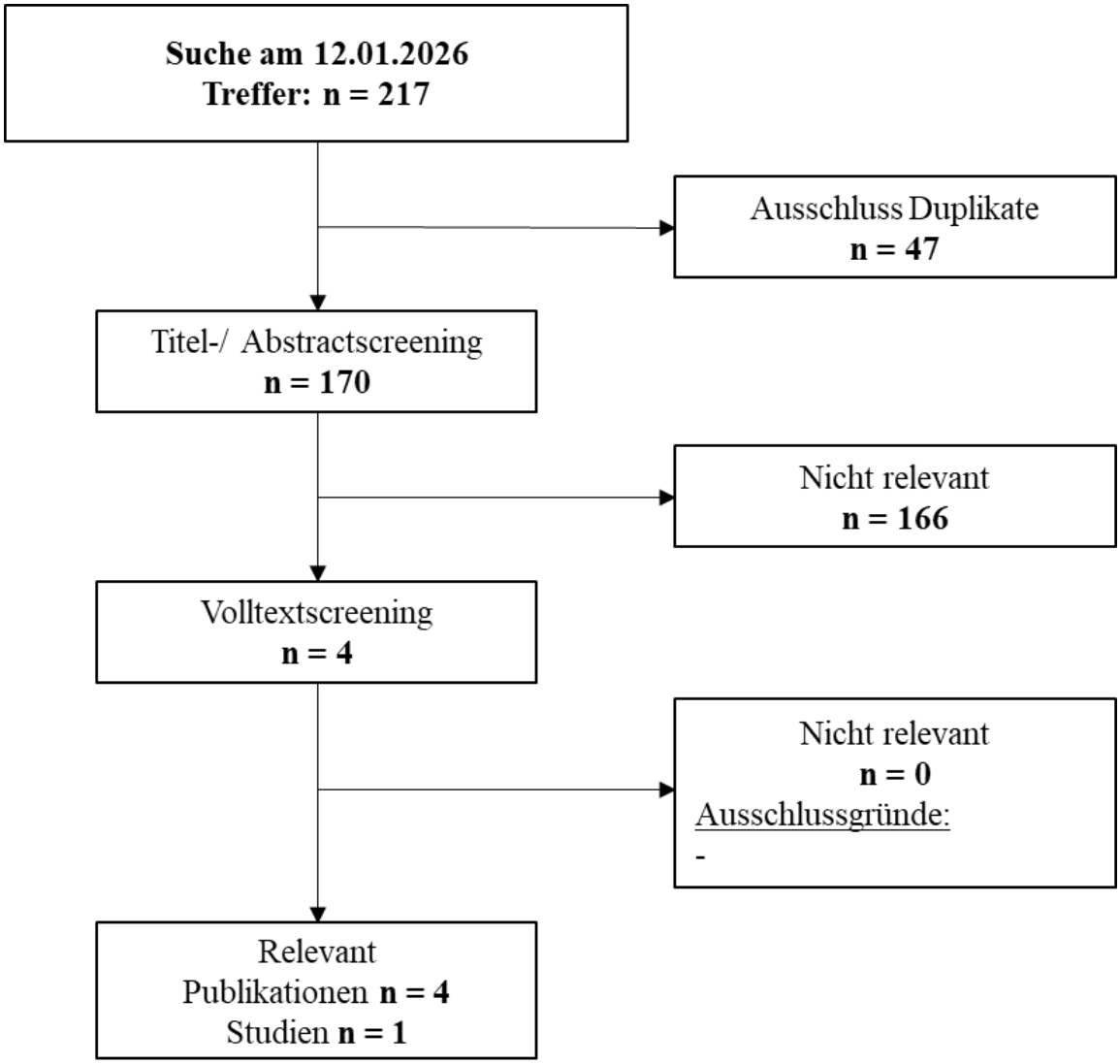

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
DREAMM-7	Clinicaltrials.gov NCT04246047 (ClinicalTrials.gov 2024) EU-Clinical Trials Register 2018-003993-29 (EU-Clinical Trials Register 0000) Clinical Trials Information System 2023-510537-28 (Clinical Trials Information System 0000)	Ja	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-10 ist der 12. Januar 2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen[a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA identifizierte keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien. Der Stand der Informationen in Tabelle 4-11 ist der 12. Januar 2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DREAMM-7	Ja	Ja	Nein	Ja (GSK 2024, 2025d)	Ja (Clinical Trials Information System 0000; ClinicalTrials.gov 2024; EU-Clinical Trials Register 0000)	Ja (Hungria 2024; Hungria 2025b; Hungria 2025a; Mateos 2025)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-12 ist der 12. Januar 2026.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DREAMM-7	Offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungs-verhältnis 1:1 (B-Vd:D-Vd)	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mit mindestens einer Therapie vorbehandelt wurden und unter oder nach der letzten Therapie eine PD zeigten, mit ECOG-PS ≤ 2	Interventionsgruppe B-Vd (n = 243) Kontrollgruppe D-Vd (n = 251)	Screening-Phase: 28 Tage vor der ersten Dosis Behandlungsphase: Tag 1 des ersten Zyklus bis zum Progress, einer inakzeptablen Toxizität, dem Tod oder der Rücknahme der Einverständnis-erklärung Follow-up-Phase: bis Tod, Rücknahme der Einverständnis-erklärung oder Studienende 1. Datenschnitt: 02.10.2023 (primäre Analyse) 2. Datenschnitt: 07.10.2024 3. Datenschnitt: 09.01.2026	Studienzentren: 142 Zentren in 20 Ländern: Europa (Deutschland, Frankreich, Tschechische Republik, Griechenland, Italien, Spanien, Belgien, Polen, Russland, UK, Niederlande), Australien, Brasilien, China, Israel, Japan, Südkorea, Neuseeland, USA, Kanada Zeitraum: Studienbeginn: 21.05.2020 Studienende: laufende Studie, voraussichtlich bis Juni 2026	Primärer Endpunkt: PFS Wichtigste sekundäre Endpunkte: OS DoR MRD-Negativitätsrate Sekundäre Endpunkte: Ansprechen (ORR, CRR, TTR, CBR) Progress (PFS2, TTP) Krankheitssymptome (EORTC QLQ-C30, EORTC-IL52) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) Sicherheit und Verträglichkeit (UE, PRO-CTCAE, Augenbefunde)

	Explorative Endpunkte: Ansprechen (VGPRR+, TTBR, Anhaltende MRD-Negativitätsrate, Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate) Krankheitssymptome (EQ-5D-3L VAS, PGI-Items) Sicherheit und Verträglichkeit (OSDI, FACT-GP5)
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2025a	

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

Studie	**B-Vd**	**D-Vd**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
DREAMM-7	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, i.v., an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Eine Abweichung von bis zu +/- 3 Tagen war akzeptabel, sofern mindestens 21 Tage bis zur nächsten Gabe eingehalten wurden + Bortezomib 1,3 mg/m^2 KOF, s.c., an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der 21-Tage-Zyklen 1–8, 1 Stunde nach Beendigung der Belantamab-Mafodotin Infusion[a] + Dexamethason 20 mg, p.o. oder i.v., an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 21-Tage-Zyklen 1–8[b,c] Dosisreduktion für Belantamab-Mafodotin auf 1,9 mg/kg KG war erlaubt	Daratumumab 16 mg/kg KG, i.v., an Tag 1, 8 und 15 der 21-Tage-Zyklen 1–3, an Tag 1 der 21-Tage-Zyklen 4–8 und alle 4 Wochen ab Zyklus 9. Die 1. Dosis (16 mg/kg) in Woche 1 konnte optional in 2 Infusionen von 8 mg/kg aufgeteilt und an aufeinander-folgenden Tagen verabreicht werden. + Bortezomib 1,3 mg/m^2 KOF, s.c., an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der 21-Tage-Zyklen 1–8, 1 Stunde nach Beendigung der Daratumumab Infusion[a] + Dexamethason 20 mg, p.o. oder i.v., an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 21-Tage-Zyklen 1–8[b,c] Dosisreduktion für Daratumumab war nicht erlaubt	Begleitmedikation: Patienten sollen alle angezeigten Begleitmedikationen und Interventionen erhalten, sofern diese nicht unter den nicht erlaubten Begleitmedikationen aufgeführt sind. Dies schließt die empfohlene Begleitmedikation zu Daratumumab sowie Bisphosphonate mit ein. Nicht erlaubte Begleitmedikation: • Chronische Einnahme oraler Steroide mit Ausnahme derer, die für die Studienintervention vorgesehenen (erlaubt sind niedrigdosiertes Prednisolon bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, Kurzzeitgabe von Steroiden zur Behandlung eines UE, Steroide zur Behandlung von IRR, sowie inhalative, intranasale, topische und topische ophthalmische Steroide). • Lebend und lebendattenuierte Impfstoffe • Plasmapherese • Jede andere zugelassene oder in der Erprobung befindliche Anti-Myelom-Therapie, die nicht im Studienprotokoll aufgeführt ist • Andere Prüfsubstanzen als B-Vd oder D-Vd • P-gp- und OATP-Inhibitoren • CYP3A4 Induktoren • Johanniskraut

a: Die Dosierung von Bortezomib konnte beim Auftreten von UE von 2-mal wöchentlich auf 1-mal wöchentlich reduziert werden.

b: An Tagen, an denen auch Belantamab-Mafodotin bzw. Daratumumab gegeben wurde, sollte die Dexamethasongabe vorher erfolgen.

c: 10 mg Startdosis bei Patienten > 75 Jahren, BMI < 18,5, Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit der höheren Dosierung.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025a

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (über alle Komponenten) in der Studie DREAMM-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Charakteristika	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
Exposition mit der Studienmedikation		
Gesamtdauer der Exposition (Monate)[a]		
MW (SD)	20,51 (16,32)	17,46 (14,50)
Median (Min; Max)	15,90 (0,69; 52,27)	12,85 (0,23; 48,79)
Datenschnitt vom 07.10.2024 a: Gesamtdauer der Exposition = [(Datum Behandlungsende) - (Datum Behandlungsbeginn) +1] Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026		

Tabelle 4-16: Dosisreduktionsplan für B-Vd gemäß Fachinformation

	Dosierung[a]
Empfohlener Anfangsdosierungsplan	2,5 mg/kg alle 3 Wochen
Reduzierte Dosisstufe 1	1,9 mg/kg alle 3 Wochen
a: Gemäß Fachinformation kann die Dosierung von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen patientenindividuell angepasst werden. Während der Studie wurden verlängerte Dosierungsintervalle beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.3). Quelle: GSK 2025b		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-7 (demographische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

DREAMM-7			
Gruppe	**B-Vd (N=243)**	**D-Vd (N=251)**	**Gesamt (N=494)**
Demographische Charakteristika			
Geschlecht			
Weiblich, n (%)	115 (47)	107 (43)	222 (45)
Männlich, n (%)	128 (53)	144 (57)	272 (55)
Alter (Jahre)[a]			
Mittelwert (SD)	64,5 (9,47)	63,6 (10,11)	64,0 (9,80)
Median (Spanne)	65,0 (34; 86)	64,0 (32; 89)	64,5 (32; 89)

DREAMM-7			
Gruppe	**B-Vd (N=243)**	**D-Vd (N=251)**	**Gesamt (N=494)**
Altersgruppe			
< 65 Jahre, n (%)	121 (50)	126 (50)	247 (50)
65–< 75 Jahre, n (%)	85 (35)	95 (38)	180 (36)
≥ 75 Jahre, n (%)	37 (15)	30 (12)	67 (14)
Ethnische Zugehörigkeit			
N	243	249	492
Hispanisch oder Latino, n (%)	30 (12)	41 (16)	71 (14)
Nicht-hispanisch oder Latino, n (%)	213 (88)	208 (83)	421 (85)
Herkunft			
N	242	249	491
Asiatisch, n (%)	28 (12)	33 (13)	61 (12)
Afroamerikanisch, n (%)	8 (3)	12 (5)	20 (4)
Kaukasisch, n (%)	206 (85)	203 (81)	409 (83)
Gemischt, n (%)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Region			
Nordamerika, n (%)	10 (4)	18 (7)	28 (6)
Europa, n (%)	126 (52)	120 (48)	246 (50)
Nord-Ostasien, n (%)	26 (11)	28 (11)	54 (11)
Rest der Welt, n (%)	81 (33)	85 (34)	166 (34)
Körpergröße (cm)			
N	243	248	491
Mittelwert (SD)	165,7 (10,90)	167,0 (10,46)	166,4 (10,69)
Median (Spanne)	164,0 (128; 199)	167,0 (138; 193)	166,0 (128; 199)
Körpergewicht (kg)			
N	243	250	493
Mittelwert (SD)	76,25 (16,63)	78,15 (16,29)	77,21 (16,47)
Median (Spanne)	73,10 (43,7; 133,0)	79,30 (42,9; 136,9)	77,00 (42,9; 136,9)
BMI (kg/m^2)			
N	243	248	491
Mittelwert (SD)	27,68 (5,09)	27,84 (4,75)	27,76 (4,92)
Median (Spanne)	27,13 (18,6; 47,5)	27,25 (18,3; 50,9)	27,18 (18,3; 50,9)

a: Das Alter wurde imputiert, wenn das vollständige Geburtsdatum nicht vorlag.

Hinweis: Es gab 2 Patienten in der ITT-Population, die randomisiert aber nicht behandelt, erneut gescreent und randomisiert wurden. Diese wurden als 4 einzelne Patienten in der Tabelle gezählt.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

DREAMM-7			
Gruppe	**B-Vd (N=243)**	**D-Vd (N=251)**	**Gesamt (N=494)**
Quelle: GSK 2024, 2026			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-7 (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

DREAMM-7			
Gruppe	**B-Vd (N=243)**	**D-Vd (N=251)**	**Gesamt (N=494)**
Krankheitsspezifische Charakteristika			
R-ISS zu Studienbeginn, n (%)			
I	102 (42)	103 (41)	205 (41)
II	130 (53)	132 (53)	262 (53)
III	9 (4)	14 (6)	23 (5)
Unbekannt	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)
Rezidivierte oder refraktäre Erkrankung (kategorisiert nach IMWG, basierend auf Prüfarztbewertung), n (%)			
N	242	251	493
Rezidiviert[a]	131 (54)	137 (55)	268 (54)
Refraktär[b]	104 (43)	107 (43)	211 (43)
Unbekannt[c]	7 (3)	7 (3)	14 (3)
ECOG-PS[d]			
N	242	246	488
0, n (%)	121 (50)	112 (46)	233 (48)
1, n (%)	111 (46)	123 (50)	234 (48)
2, n (%)	10 (4)	11 (4)	21 (4)
Anzahl Vortherapielinien zu Studienbeginn, n (%)			
1 Therapielinie	124 (51)	125 (50)	249 (50)
2 Therapielinie	55 (23)	63 (25)	118 (24)
3 Therapielinie	34 (14)	36 (14)	70 (14)
4 Therapielinie	18 (7)	13 (5)	31 (6)
5 Therapielinie	5 (2)	9 (4)	14 (3)
6 Therapielinie	5 (2)	3 (1)	8 (2)
7 Therapielinie	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)

DREAMM-7			
Gruppe	**B-Vd (N=243)**	**D-Vd (N=251)**	**Gesamt (N=494)**
Anzahl Vortherapielinien zu Studienbeginn			
Mittelwert (SD)	2,0 (1,29)	1,9 (1,25)	2,0 (1,27)
Median (Spanne)	1,0 (1; 7)	2,0 (1; 7)	1,0 (1; 7)
Extramedulläre Erkrankung, n (%)			
Nein	230 (95)	226 (90)	456 (92)
Ja	13 (5)	25 (10)	38 (8)
Hochrisiko Zytogenetik, n (%)[e, f]			
t(4;14)	41 (17)	42 (17)	83 (17)
t(14;16)	8 (3)	6 (2)	14 (3)
17p13del	30 (12)	35 (14)	65 (13)
Andere zytogenetische Anomalien, n (%)[e, f]			
del 13	18 (7)	28 (11)	46 (9)
del 1p	22 (9)	31 (12)	53 (11)
Hyperdiploid	33 (14)	28 (11)	61 (12)
t(11;14)	13 (5)	15 (6)	28 (6)
t(14;20)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)
1q21+	94 (39)	79 (31)	173 (35)
Andere	30 (12)	24 (10)	54 (11)
Zytogenetische Risikokategorien, n (%)			
Hochrisiko[g]	67 (28)	69 (27)	136 (28)
Double-Hit Multiples Myelom[h]	11 (5)	13 (5)	24 (5)
Standard[i]	175 (72)	175 (70)	350 (71)
Fehlt oder nicht bewertbar	1 (< 1)	7 (3)	8 (2)
Lytische Knochenläsion, n (%)			
Nein	62 (26)	66 (26)	128 (26)
Ja	181 (74)	185 (74)	366 (74)
Myelom Immunglobulin-Typ, n (%)[e, f]			
IgA	55 (23)	50 (20)	105 (21)
IgD	2 (< 1)	4 (2)	6 (1)
IgE	0	0	0
IgG	161 (66)	159 (63)	320 (65)
IgM	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)
Nicht vorhanden	23 (9)	34 (14)	57 (12)
Fehlend	1 (< 1)	2 (< 1)	3 (< 1)

DREAMM-7			
Gruppe	**B-Vd (N=243)**	**D-Vd (N=251)**	**Gesamt (N=494)**
Myelom Leichtketten, n (%)			
Ja: Kappa-Leichtkette	151 (62)	172 (69)	323 (65)
Ja: Lambda-Leichtkette	92 (38)	77 (31)	169 (34)
Keine myelome Leichtkette	0	2 (< 1)	2 (< 1)
Myelom-Typ, n (%)			
Nicht-sekretorisch	0	0	0
Sekretorisch	243 (100)	251 (100)	494 (100)
Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)			
Nein	79 (33)	78 (31)	157 (32)
Ja	164 (67)	173 (69)	337 (68)
Zeit bis zum Rezidiv nach Behandlungsende der ersten Therapielinie, n (%)[j]			
≤ 12 Monate	49 (20)	50 (20)	99 (20)
> 12 Monate	194 (80)	201 (80)	395 (80)
Tatsächliche Zeit seit Erstdiagnose zu Studienbeginn (Jahre)			
Median (1. Quartil; 3. Quartil)	4,28 (2,52; 6,71)	3,94 (2,71;6,17)	4,09 (2,64; 6,42)
Min.	0,2	0,1	4,09
Max.	26,0	23,4	26,0

a: Erhoben im CRF als PD nach > 60 Tagen nach Behandlungsende (beinhaltet eCRF-Kategorien: rezidiviert < 6, 6 bis 12 und > 12 Monate)

b: Erhoben im CRF als PD während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsende (beinhaltet eCRF-Kategorien: rezidiviert < 60 Tagen, refraktär, primärrefraktär, rezidiviert und refraktär)

c: Beinhaltet CRF-Kategorien: rezidiviert (unbekannter Zeitpunkt)

d: Analyse basiert auf Safety-Population

e: Patienten konnten in mehr als eine Kategorie eingeschlossen werden

f: Nur positive Ergebnisse sind zusammengefasst.

g: Wenn der Patient mindestens eine Hochrisiko-Anomalie aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del

h: Wenn der Patient mindestens 2 Hochrisiko-Anomalien aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del

i: Wenn der Patient negative Ergebnisse für alle 3 Hochrisiko-Anomalien aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del

j: Die Zeit bis zum Rezidiv wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der 1. Therapielinie bis zum PD-Datum unter dieser Therapie. Wenn kein Datum der PD zur Verfügung stand, wurde das Startdatum der 2. Therapielinie verwendet. Wenn weder ein Datum für die PD noch für die 2. Therapielinie verfügbar war, wurde das Datum der Randomisierung verwendet.

Hinweis: Es gab 2 Patienten in der ITT-Population, die randomisiert aber nicht behandelt und dann erneut gescreent und randomisiert wurden. Diese wurden als 4 einzelne Patienten in der Tabelle gezählt.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2024, 2026

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.2.1.1 Studie DREAMM-7

4.3.1.2.1.1.1 Studiendesign

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd vs. D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, untersucht. Die Studie wird seit Mai 2020 an 142 Studienzentren in 20 Ländern durchgeführt.

Abbildung 4-2 gibt eine Übersicht über das Studiendesign. Die Studie DREAMM-7 besteht aus einer Screening Periode, einem Hauptteil (Studienbehandlungsdauer) und einem Follow-up. Ein Cross-over war nicht erlaubt und nicht mehr als 50% der Patienten mit ≥ 2 vorausgegangenen Therapielinien wurden eingeschlossen. Die Behandlung wurde in beiden Behandlungsarmen bis zur PD (nach IMWG-Kriterien), Tod, inakzeptabler Toxizität, Prüfarztentscheidung, Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende, je nachdem, was früher eintrat, fortgesetzt. Bei Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als der PD oder dem Tod beendeten, wurde alle 3 Wochen (±3 Tage) eine Krankheitsbeurteilung durchgeführt, bis zur bestätigten und dokumentierten PD, Tod, Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder Studienende. Im Falle einer PD wurden die Patienten weiterbeobachtet, um die Anti-Myelom-Folgetherapie, das PFS2 und den

Überlebensstatus alle 12 Wochen (±14 Tage) bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder Studienende festzustellen.

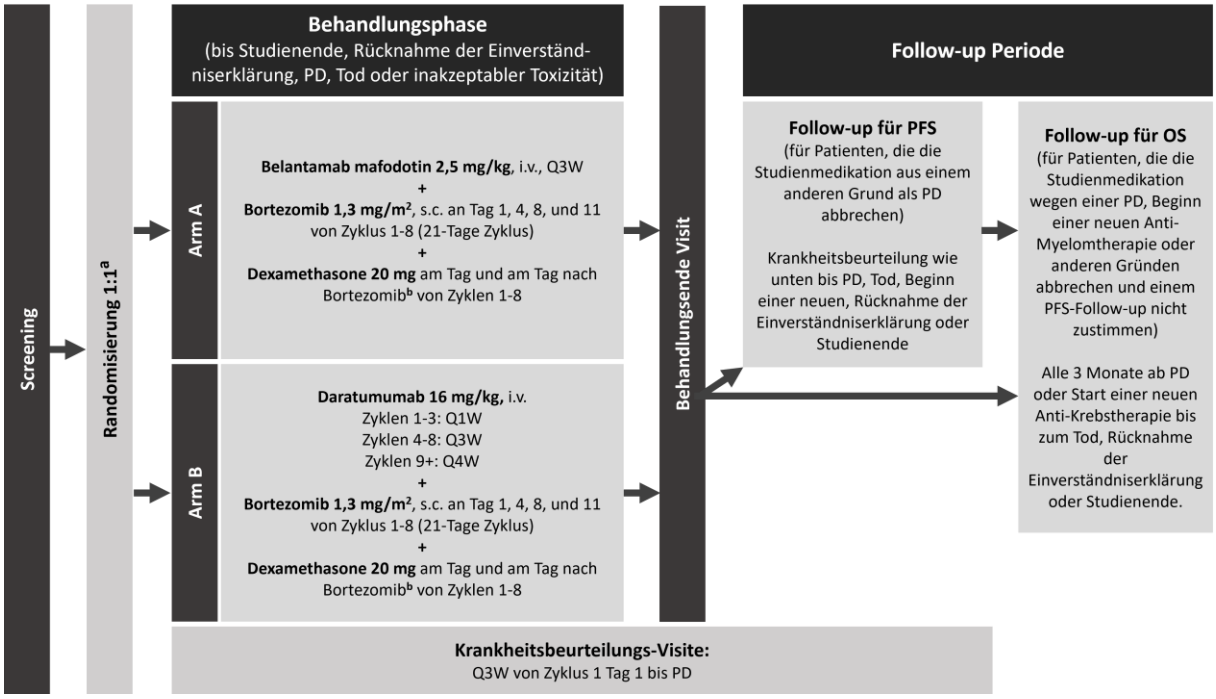

Abbildung 4-2: Studiendesign DREAMM-7

a: Stratifizierung: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein), Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. R-ISS II/III)

b: Reduktion der Start-Dosierung von Dexamethason auf 10 mg für Patienten über 75 Jahre und einem BMI von < 18,5 kg/m^2, die zuvor inakzeptable Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Glukokortikoidtherapie gehabt haben oder die nicht in der Lage sind die Start-Dosierung zu tolerieren

Quelle: Adaptiert nach GSK 2025a

Für den Hauptteil der Studie wurden die Patienten, basierend auf einem zentralen interaktiven-Response Technologie (IRT)-System, in einem Verhältnis von 1:1, einem der beiden Behandlungsarme B-Vd oder D-Vd zugeordnet, stratifiziert nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4), vorausgegangener Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und dem Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. R-ISS II/III). Es wurden 494 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 243 Patienten wurden dem B-Vd-Arm zugeordnet und 251 Patienten dem D-Vd-Arm.

4.3.1.2.1.1.2 Patientenpopulation

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit MM, die mindestens eine Therapie von Anti-Myelom-Therapien erhalten haben und unter oder nach der letzten Therapie eine PD zeigten. Die Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend ECOG von 0–2 aufweisen.

Die demographischen Merkmale waren zwischen dem B-Vd-Arm und dem D-Vd-Arm ausgewogen. Die Patienten waren überwiegend kaukasisch (B-Vd: 85% und D-Vd: 81%) mit

einem medianen Alter von 65,0 Jahren unter B-Vd bzw. 64,0 Jahren unter D-Vd. Patienten ≥ 75 Jahre machten 15% bzw. 12% der Patienten im B-Vd- bzw. D-Vd-Arm aus. Insgesamt 3 Patienten des B-Vd-Arms und 4 Patienten des D-Vd-Arms waren ≥ 85 Jahre alt (GSK 2024). Die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn entsprachen den Erwartungen für eine Patientenpopulation im vorliegenden AWG. Der Ausgangswert und die Krankheitsmerkmale waren in den Behandlungsarmen im Allgemeinen ähnlich, mit Ausnahme der extramedullären Erkrankung, die im D-Vd-Arm (10%) im Vergleich zum B-Vd-Arm (5%) etwas höher war. Im B-Vd- und D-Vd-Arm wurden 4% bzw. 6% der Patienten mit einem MM des R-ISS Stadium III in die Studie eingeschlossen; 28% (B-Vd-Arm) bzw. 27% (D-Vd-Arm) der Patienten hatten eine Hochrisiko-Zytogenetik. Die Hälfte der Patienten hatte eine vorausgegangene Therapie. Die mediane Anzahl vorausgegangener Therapielinien wurden mit 1,0 (B-Vd-Arm) und 2,0 (D-Vd-Arm) berechnet, sollten aber angesichts der nahezu gleichen Verteilung der Therapielinien zwischen den Gruppen nicht als unterschiedlich angesehen werden. Die meisten Patienten hatten zu Studienbeginn einen ECOG-Leistungsstatus von entweder 0 (50% bzw. 46% im B-Vd- bzw. D-Vd-Arm) oder 1 (46% bzw. 50%) (siehe Tabelle 4-18).

4.3.1.2.1.1.3 Studienmedikation

B-Vd-Arm

Belantamab-Mafodotin wurde in der Dosis 2,5 mg/kg KG 1-mal alle 3 Wochen am ersten Tag jedes Zyklus i.v. über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht. Eine Abweichung von bis zu ±3 Tagen war akzeptabel, sofern mindestens 21 Tage bis zur nächsten Gabe eingehalten wurden.

Dosisanpassungen im B-Vd-Arm

Die Fachinformation definiert für die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin eine Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Eine feste Erhaltungsdosierung ist nicht vorgeschrieben. Abschnitt 4.2 der Fachinformation weist darauf hin, dass bei nahezu allen Patienten Dosisanpassungen während der Behandlung notwendig werden. Diese Anpassungen in Form von Dosisreduktionen und Dosisverzögerungen sollen den patientenindividuellen Therapieverlauf optimal unterstützen (GSK 2025b).

Gemäß Studienprotokoll waren daher Dosisanpassungen in Form von Dosisreduktionen und Intervallverlängerungen von Belantamab-Mafodotin vorgesehen, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu gewährleisten. Zum einen war eine Dosisreduktion von Belantamab-Mafodotin von 2,5 mg/kg KG auf 1,9 mg/kg KG beim Auftreten potenziell behandlungsbedingter Nebenwirkungen vorgesehen (siehe Tabelle 4-16). Zum anderen wurden Intervallverlängerungen beim Auftreten von bestimmten Nebenwirkungen empfohlen. In der Studie DREAMM-7 betrug die mittlere Dosis pro Patient 2,19 mg/kg KG (Median: 2,13 mg/kg KG) und die mittlere Zeit zwischen den Dosen 7,48 Wochen (Median: 5,89 Wochen) (siehe Tabelle 4-19). Die Intervalle zwischen den Gaben wurden im Durchschnitt von 4,78 Wochen (Median: 3,60 Wochen) in den ersten 6 Monaten auf 6,84 Wochen (Median: 4,73 Wochen) im Zeitraum von 6–12 Monaten, 10,31 Wochen

(Median: 8,88 Wochen) im Zeitraum von 12–24 Monaten, 11,56 Wochen (Median: 9,88 Wochen) im Zeitraum von 24–36 Monaten bis auf 10,07 Wochen (Median: 7,50 Wochen) nach 3 Jahren verlängert (siehe Abbildung 4-3). Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 69% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 88% der Patienten (GSK 2026).

Insgesamt waren die augenbezogenen Nebenwirkungen unter Belantamab-Mafodotin mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichend Nachbeobachtungszeitraum in der Regel handhabbar und reversibel. Die patientenindividuellen Dosisanpassungen erlauben eine wirksame Behandlung bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen und somit möglichst geringer Therapiebelastung des Patienten (GSK 2025b; Mateos 2025). Das Ansprechen blieb bei einem Großteil der Patienten in der Studie DREAMM-7 (92%) während der ersten verlängerten Dosisverzögerung erhalten oder verstärkte sich (Hájek 2025). Somit zeigt die Studie trotz Dosisanpassungen eine hohe Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin.

Diese in der Studie dokumentierten Anpassungen wurden auch im Zulassungsverfahren durch die EMA berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4.2) (EMA 2025). Die Zulassung von Belantamab-Mafodotin basiert somit ausdrücklich auf einem patientenindividuellen Behandlungsansatz, der Anpassungen im Therapieverlauf ermöglicht. Zusammenfassend ergibt sich ein Therapieschema, das sich an den Bedürfnissen der Patienten orientiert und über den Behandlungsverlauf hinweg patientenindividuell gestaltet werden kann.

Tabelle 4-19: Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin in der Studie DREAMM-7

	Dosisverzögerung	**Dosisreduktion**
Anteil Patienten	88%	69%
	Zeit zwischen Dosen, in Wochen[a] Durchschnitt (Median)	**Dosis pro Gabe**[a] Durchschnitt (Median)
Gesamt	7,48 (5,89)	2,19 mg/kg (2,13)
Monat 0–6	4,78 (3,6)	2,34 mg/kg (2,36)
Monat 6–12	6,84 (4,73)	2,04 mg/kg (1,90)
Monat 12–24	10,31 (8,88)	1,96 mg/kg (1,90)
Monat 24–36	11,56 (9,88)	1,92 mg/kg (1,90)
Monat 36+	10,07 (7,50)	1,95 mg/kg (1,90)

Datenschnitt: 07.10.2024

a: Die Ergebnisse beziehen sich auf die durchschnittlichen bzw. medianen Angaben pro Patient über den gesamten Studienzeitraum.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025b, 2025d, 2026; Mateos 2025

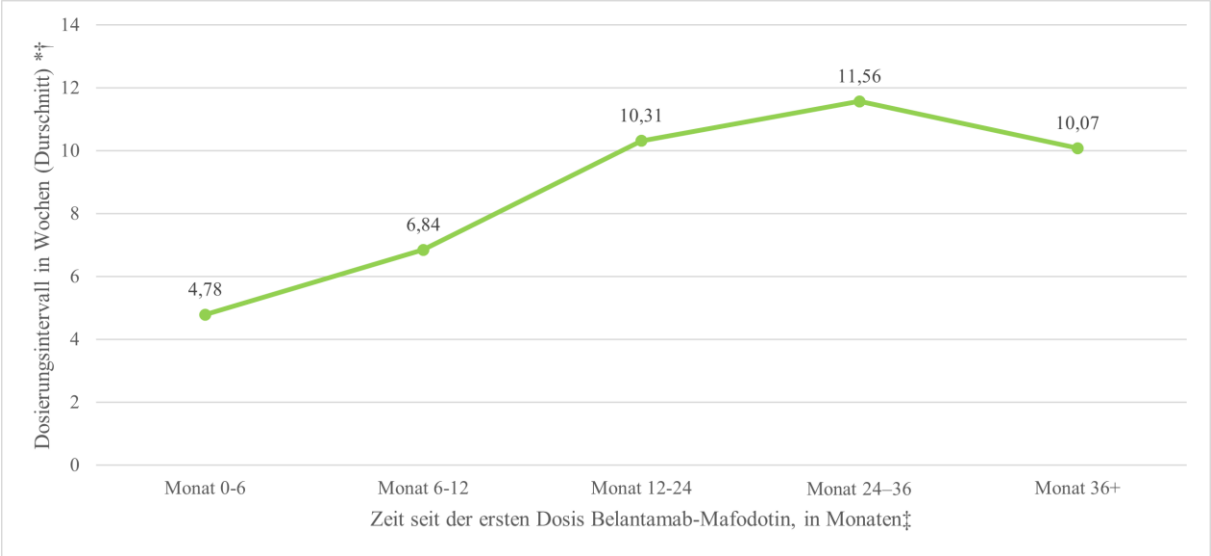

Abbildung 4-3: Durchschnittliche Anzahl der Wochen zwischen den Dosen seit der ersten Belantamab-Mafodotin-Dosis

*Nur Patienten mit 20/25 oder besser in einem oder beiden Augen zu Baseline sind berücksichtigt; †Durchschnittliches Dosierungsintervall in Wochen pro Patienten pro Zeitintervall; ‡ zu Monat 36 trunkiert, aufgrund der geringen Patientenzahl unter Behandlung nach Monat 36 (Monat > 36 bis ≤ 39, n = 8 und Monat > 39 bis ≤ 42, n = 3).

Bortezomib wurde in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 KOF, subkutan, an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen 1 Stunde nach Beendigung der Belantamab-Mafodotin Infusion verabreicht.

Dexamethason wurde in einer Dosierung von 20 mg, oral oder intravenös, an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen verabreicht. An Tagen, an denen auch Belantamab-Mafodotin gegeben wurde, sollte die Dexamethasongabe vorher erfolgen.

D-Vd-Arm

Daratumumab wurde in der Dosis 16 mg/kg KG, intravenös, an Tag 1, 8 und 15 der 21-Tage-Zyklen 1–3, an Tag 1 der 21-Tage-Zyklen 4–8 und alle 4 Wochen ab Zyklus 9 gegeben. Die 1. Dosis (16 mg/kg KG) in Woche 1 konnte optional in 2 Infusionen von 8 mg/k KG aufgeteilt und an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden. Bortezomib wurde in einer Dosis von 1,3 mg/m^2 KOF, subkutan, an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der 21-Tage-Zyklen 1–8 1 Stunde nach Beendigung der Daratumumabinfusion verabreicht. Dexamethason wurde in einer Dosierung von 20 mg (10 mg Startdosis bei Patienten > 75 Jahren, mit BMI < 18,5, mit Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit der höheren Dosierung), oral oder intravenös (intravenös vor der 1. Daratumumabgabe), an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 21-Tage-Zyklen 1–8 gegeben. An Tagen, an denen auch Daratumumab gegeben wurde, sollte die Dexamethasongabe vorher erfolgen.

In beiden Behandlungsarmen konnte die Dosierung von Bortezomib beim Auftreten von UE von 2-mal wöchentlich auf 1-mal wöchentlich reduziert werden. Für Dexamethason betrug die

Startdosis 10 mg bei Patienten > 75 Jahren, mit einem BMI < 18,5 sowie mit Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit bei der höheren Dosierung.

Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen bis zur PD, inakzeptabler Toxizität, Tod oder dem Entzug der Einwilligung fortgeführt.

4.3.1.2.1.1.4 **Eignung der Vergleichstherapie**

Für das vorliegende AWG der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, hat der G-BA eine individualisierte Therapie als zVT festgelegt (siehe Modul 3 A und Abschnitt 4.2.1) (G-BA 2024b). Die Auswahl der Vergleichstherapie soll dabei den Allgemeinzustand des Patienten, die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und DoR auf die jeweiligen vorherigen Therapien berücksichtigen.

Die Dreifachkombination D-Vd stellt eine adäquate Vergleichstherapie in der Studie DREAMM-7 als Vertreter der vom G-BA festgelegten individualisierten Therapie im AWG des rezidivierten oder refraktären MM dar. D-Vd wird gemäß der deutschen Leitlinie aufgrund seiner hohen Wirksamkeit ab dem ersten Rezidiv für Patienten, die noch keine vorherige Anti-CD38-Antikörpertherapie erhalten haben, empfohlen und stellt aufgrund der statistisch signifikanten Verbesserungen im OS, PFS und Ansprechen eine weit verbreitete Standardtherapie im vorliegenden AWG dar (AWMF 2022; DGHO 2024; GSK 2024). D-Vd ist somit im deutschen Versorgungskontext als eine relevante Therapieoption zu betrachten.

Die häufigsten letzten Vortherapien vor Beginn der Studienmedikation waren im D-Vd-Arm vorrangig Dreifachkombinationstherapien aus Bortezomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason (9%), Bortezomib mit Dexamethason und Lenalidomid (6%), Bortezomib mit Dexamethason und Thalidomid (7%) oder Cyclophosphamid mit Dexamethason und Thalidomid (5%) sowie Zweifachkombinationstherapien aus Dexamethason mit Lenalidomid (10%) oder mit Pomalidomid (4%), welche keine gezielten Wirkstoffkombinationen darstellen (siehe Tabelle 4-20). Der Anteil der jeweiligen letzten Vortherapien im B-Vd-Arm war zum D-Vd-Arm vergleichbar. Keiner der Patienten hatte zuvor eine Therapie mit der relevanten Vergleichstherapiekombination D-Vd erhalten (GSK 2026).

Tabelle 4-20: Letzte Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation in der Studie DREAMM-7

DREAMM-7	**B-Vd (N = 243)**	**D-Vd (N = 251)**
Letzte Vortherapie, n (%)[a]		
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	32 (13)	23 (9)
Bortezomib + Dexamethason + Lenalidomid	12 (5)	16 (6)
Bortezomib + Dexamethason + Thalidomid	13 (5)	18 (7)
Cyclophosphamid + Dexamethason + Thalidomid	12 (5)	13 (5)
Dexamethason + Lenalidomid	26 (11)	26 (10)
Dexamethason + Pomalidomid	11 (5)	11 (4)

Datenschnitt vom 07.10.2024
a: Es werden die letzten Vortherapien dargestellt, die mindestens 5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm erhalten haben.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Kombinationstherapien mit Bortezomib werden leitliniengerecht zur Induktion vor und zur Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation, welche 69% der Patienten im D-Vd-Arm erhalten hatten (siehe Tabelle 4-18) sowie nach einem Rezidiv eingesetzt (DGHO 2024). Die Behandlung mit Bortezomib ist eine universelle Therapiestrategie, welche generell über 9 Zyklen statt bis zur Progression gegeben wird und stellt dementsprechend keine Dauertherapie dar. Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Bortezomib oder Daratumumab waren, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen (GSK 2025a). Über alle Vortherapien hinweg hatten von den Patienten im D-Vd-Arm, die eine Vortherapie mit Daratumumab und/oder Bortezomib erhalten hatten, 98% eine Vortherapie mit Bortezomib und keine Vortherapie mit Daratumumab erhalten. Der Anteil der Patienten mit Daratumumab-Vortherapie lag dementsprechend bei 2% (siehe Tabelle 4-21). Von den Patienten, die eine Vortherapie mit Daratumumab und/oder Bortezomib hatten, zeigten 90% ein tiefes Ansprechen auf diese Therapie mit einem PR oder besser. Aufgrund des tiefen Ansprechens auf die Vortherapie, gilt gemäß des aktuellen klinischen Versorgungsstandards ein erneutes Ansprechen bei einer Re-Therapie mit der gleichen Behandlung als wahrscheinlich (DGHO 2024; G-BA 2024a).

Tabelle 4-21: Vortherapien mit Daratumumab oder Bortezomib im Vergleichsarm D-Vd in der Studie DREAMM-7

DREAMM-7	**D-Vd** **N = 251**
Vortherapie mit Daratumumab und/oder Bortezomib, n (%)[a]	
Ja	211 (84)
Nein	40 (16)
Mindestens eine Vortherapie mit Daratumumab und keine Vortherapie mit Bortezomib, n (%)[b]	
Ja	0
Nein	211 (100)
Mindestens eine Vortherapie mit Bortezomib und keine Vortherapie mit Daratumumab, n (%)[b]	
Ja	207 (98)
Nein	4 (2)
Mindestens eine Vortherapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, n (%)[b]	
Ja	3 (1)
Nein	208 (99)
Mindestens eine Vortherapie mit Daratumumab und mindestens eine Vortherapie mit Bortezomib ohne Kombination, n (%)[b]	
Ja	1 (0)
Nein	210 (100)
Vortherapie mit Daratumumab und/oder Bortezomib mit PR oder besser, n (%)[b]	
Ja	190 (90)
Nein	21 (10)

Datenschnitt vom 07.10.2024

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im D-Vd-Arm in der ITT-Population (N = 251).

b: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im D-Vd-Arm in der ITT-Population, die Daratumumab und/oder Bortezomib in mindestens einer Vortherapie erhalten haben (N = 211).

c: Wenn Patienten Daratumumab und/oder Bortezomib in mehr als einer Vortherapie erhalten haben, wurde die frühere Vortherapie mit dem besten Ansprechen für die Bewertung herangezogen. Die Dauer der Vortherapie wurde für Patienten mit einem Ansprechen von PR oder besser auf die entsprechende Vortherapie berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Insgesamt lässt sich anhand des deutschen Versorgungsstandards, der Empfehlungen der deutschen Leitlinie sowie der erhaltenen Vortherapien ableiten, dass die im Vergleichsarm verabreichte Therapie D-Vd für die eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienstarts eine adäquate und geeignete zVT als Vertreter der vom G-BA festgelegten individualisierten Therapie war. Die zVT wurde demnach adäquat umgesetzt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2).

4.3.1.2.1.1.5 Folgetherapien

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07. Oktober 2024 haben in der Studie DREAMM-7 haben 36% der Patienten im B-Vd-Arm und 52% der Patienten im D-Vd-Arm eine nachfolgende Anti-Myelom-Therapie begonnen.

Insgesamt begann ein höherer Anteil der Patienten im D-Vd-Arm als im B-Vd-Arm mit Immunmodulatoren (B-Vd: 25% vs. D-Vd: 37%), Proteasom-Inhibitoren (B-Vd: 19% vs. D-Vd: 32%) und Steroiden (B-Vd: 32% vs. D-Vd: 43%) als nachfolgende Anti-Myelom-Therapie. Nach der Behandlung mit B-Vd erhielten 26% der Patienten monoklonale Antikörper, 4% bispezifische Antikörper, weniger als 1% ein ADC und weniger als 1% eine genetisch modifizierte T-Zellen oder natürliche Killerzellen (NK-Zellen)-Therapie. Bei Patienten, die mit D-Vd behandelt wurden, erhielten 10% der Patienten monoklonale Antikörper, 7% bispezifische Antikörper, 9% ein ADC und 1% eine genetisch modifizierte T-/NK-Zellen-Therapie. Als erste nachfolgende Anti-Myelom-Therapie haben die Patienten in der Studie DREAMM-7 vor allem Dexamethason (B-Vd: 74%; D-Vd: 76%), Lenalidomid (B-Vd: 20%; D-Vd: 31%), Carfilzomib (B-Vd: 17%; D-Vd: 30%), Pomalidomid (B-Vd: 30%; D-Vd: 19%) und Daratumumab (B-Vd: 34%; D-Vd: 5%) erhalten (siehe Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation in der Studie DREAMM-7

DREAMM-7	**B-Vd (N = 243)**	**D-Vd (N = 251)**
Behandlungsstatus, n (%)		
Laufend	60 (25)	38 (15)
Abgebrochen oder verstorben[a]	182 (75)	208 (83)
Nicht behandelt	1 (< 1)	5 (2)
Nachfolgende Anti-Myelom-Therapie, n (%)		
Ja	87 (36)	130 (52)
Nein	156 (64)	121 (48)
Art der nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie, n (%)		
Steroide	77 (32)	107 (43)
Immunmodulatoren	60 (25)	92 (37)
Proteasom-Inhibitoren	46 (19)	80 (32)
Monoklonale Antikörper	63 (26)	25 (10)
Chemotherapie	25 (10)	39 (16)
Bispezifische Antikörper	10 (4)	18 (7)
Andere	14 (6)	13 (5)
ADC	2 (< 1)	22 (9)
Stammzelltransplantation	3 (1)	2 (< 1)
Genetisch modifizierte T-/NK-Zellen-Therapie	1 (< 1)	3 (1)
Fehlend	4 (2)	1 (< 1)

DREAMM-7	**B-Vd (N = 243)**	**D-Vd (N = 251)**
Erste nachfolgende Anti-Myelom-Therapie, n (%)[b]		
Dexamethason	64 (74)	99 (76)
Lenalidomid	17 (20)	40 (31)
Carfilzomib	15 (17)	39 (30)
Pomalidomid	26 (30)	25 (19)
Daratumumab	30 (34)	7 (5)
Cyclophosphamid	8 (9)	21 (16)
Bortezomib	12 (14)	14 (11)
Belantamab-Mafodotin	1 (1)	16 (12)
Isatuximab	16 (18)	0
Ixazomib	5 (6)	10 (8)
Thalidomid	3 (3)	8 (6)
Cisplatin	2 (2)	4 (3)
Elotuzumab	1 (1)	5 (4)
Etoposid	2 (2)	4 (3)
Prednison	3 (3)	3 (2)
Doxorubicin	0	5 (4)
Melphalan	1 (1)	4 (3)
Mezigdomid	2 (2)	2 (2)
Ixazomib Citrat	1 (1)	2 (2)
Nirogacestat	0	3 (2)
Autologe Stammzelltransplantation	1 (1)	1 (< 1)
Car T-Zelltherapien	1 (1)	1 (< 1)
Elranatamab	1 (1)	1 (< 1)
Fludarabin	1 (1)	1 (< 1)
Tnb 383b	0	2 (2)
Bendamustin	1 (1)	0
Carmustin	0	1 (< 1)
Cevostamab	1 (1)	0
Cytarabin	0	1 (< 1)
Dexamethason Acetat	1 (1)	0
Dexamethason Sodium Phosphat	0	1 (< 1)
Epirubicin	0	1 (< 1)
Forimtamig	0	1 (< 1)
Hpn217	0	1 (< 1)

DREAMM-7	B-Vd (N = 243)	D-Vd (N = 251)
Iberdomid	1 (1)	0
Antineoplastische Prüfmedikamente	1 (1)	0
Magrolimab	0	1 (< 1)
Methotrexat	0	1 (< 1)
Methylprednisolon	1 (1)	0
Selinexor	1 (1)	0
Teclistamab	0	1 (< 1)
Tqb3602	1 (1)	0
Vincristin	0	1 (< 1)
Vincristin Sulfat	0	1 (< 1)

Datenschnitt vom 07.10.2024

a: Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben oder die vor EOT verstorben sind, wurden mitgezählt.

b: Es wurden nur Patienten in die Auswertung einbezogen, die mindestens eine nachfolgende Anti-Myelom-Therapie erhalten haben.

Hinweis: Es gab 2 Patienten in der ITT-Population, die randomisiert aber nicht behandelt, erneut gescreent und randomisiert wurden. Diese wurden als 4 einzelne Patienten in der Tabelle gezählt.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

4.3.1.2.1.1.6 Studienziele und Endpunkte

Ziel der Studie DREAMM-7 war der Vergleich der Wirksamkeit von B-Vd vs. D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM. Dazu wurde als primärer Endpunkt das IRC-bewertete PFS (nach den IMWG-Kriterien) erhoben. Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden das OS, die DoR, und die MRD-Negativitätsrate analysiert. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden zusätzliche Endpunkte zum Ansprechen (ORR, CRR, TTR, CBR), zum Progress (PFS2, TTP) zu den Krankheitssymptomen (EORTC QLQ-C30, EORTC-IL52), zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und zur Sicherheit und Verträglichkeit (UE, PRO-CTCAE) erhoben. Als explorative Endpunkte wurden darüber hinaus u. a. weitere Endpunkte zum Ansprechen (VGPR, TTBR, anhaltende MRD-Negativitätsrate, Bildgebung plus MRD-Negativitätsrat), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), zu den Krankheitssymptomen (PGIS und PGIC) und zur Sicherheit (OSDI, FACT-GP5) untersucht.

Für die Studie DREAMM-7 liegen aktuell 2 Datenschnitte für die Analyse der oben genannten Endpunkte, mit Ausnahme von PFS, vor:

- Datenschnitt zum 02. Oktober 2023: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse 1 des primären Endpunktes nach ca. 250 PFS-Ereignissen
- Datenschnitt zum 07. Oktober 2024: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse 2 nach ca. 178 OS-Ereignissen

Für das OS liegt zudem ein weiterer Datenschnitt vor:

- Datenschnitt zum 09. Januar 2026: Präspezifizierte Survival Analyse 1 (ca. 5 Jahre nach LSFV)

Die erste Interimsanalyse war geplant, wenn ca. 250 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Wenn das PFS zu diesem Zeitpunkt keine statistische Signifikanz zeigen sollte, wurde die Interimsanalyse 2 zum Zeitpunkt von ca. 280 PFS-Ereignissen geplant. Da das PFS jedoch zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 1 eine statistische Signifikanz zeigte, erfolgte die Interimsanalyse 2 gemäß der alternativen Planung nach etwa 178 OS-Ereignissen. Es erfolgte dementsprechend keine weitere Auswertung des PFS im Rahmen der Interimsanalyse 2.

Für die Studie DREAMM-7 sind 3 weitere Datenschnitte zum OS geplant:

- SA2: ca. 6 Jahre nach LSFV
- SA3: ca. 7 Jahre nach LSFV (diese Analyse kann ggf. durch die finale Analyse ersetzt werden)
- Ereignisgetriebene finale Analyse: ca. 8 Jahre nach LSFV bzw. 355 OS-Ereignissen oder wenn alle Teilnehmer die Studie beendet haben

Die entsprechenden Ereignisse wurden zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht erreicht. Die Studie DREAMM-7 ist dementsprechend noch nicht abgeschlossen.

4.3.1.2.1.1.7 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Auf Grundlage der demographischen Daten und der Patientencharakteristika zu Studienbeginn lassen sich die Studienergebnisse der DREAMM-7 hinreichend auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Zunächst entspricht die Intervention in der eingeschlossenen Studie der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das AWG abgedeckt. Zudem wurde die Hälfte der Patienten in europäischen Studienzentren rekrutiert und der überwiegende Anteil an Patienten war kaukasischer Herkunft (siehe Tabelle 4-17). Die Daten stammen somit aus deutschen und westlichen Industrieländern, deren Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Auch lag in der Gesamtschau keine relevante Effektmodifikation bezüglich der Region vor. Darüber hinaus entsprachen die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn denen im vorliegenden AWG. Zusammenfassend liegen keine Einflussfaktoren vor, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie DREAMM-7 auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DREAMM-7	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte unter Verwendung des zentralen interaktiven Response-Technologie-Systems RAMOS NG zur Erstellung einer computergenerierten Randomisierungssequenz. Dabei wurde jedem Patienten eine eindeutige Randomisierungsnummer zugewiesen und die Patienten wurden gleichmäßig im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen zugeordnet. Die Randomisierungsliste wurde zentral unter Verwendung eines Randomisierungsplans erzeugt, der von der klinischen Statistikabteilung der GSK in RandALL NG erstellt wurde. Dies gewährleistet, dass die Randomisierungssequenz gemäß den Vorgaben generiert wurde und auch eine verdeckte Zuordnung der Behandlungsarme erfolgte.

Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Im Rahmen der Studie DREAMM-7 erfolgt die Begründung einer potenziellen Verzerrung durch das Wissen der Patienten und Prüfärzte, um die Zuordnung zum Behandlungsarm auf Endpunktebene. Dies ist dadurch begründet, dass die mögliche Auswirkung des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten unterschiedlich ist.

Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar, da die durchgeführten Analysen im Voraus im SAP und Studienprotokoll definiert wurden. Eventuelle nachträgliche Modifikationen stellen lediglich verschiedene Darstellungen, der präspezifizierten Angaben zur PD und Ansprechen dar. Dadurch kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden.

Um auch die potenzielle Auswirkung des offenen Studiendesigns auf die Wirksamkeitsendpunkte, die anhand der Angaben zum Ansprechen und zur PD beurteilt wurden, zu minimieren, wurden in der Studie DREAMM-7 die Angaben anhand der IMWG-Kriterien von einem IRC bewertet.

Für die Nutzenbewertung wurde die ITT-Population für die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Safety-Population für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit (sowie zu Sicherheit und Verträglichkeit zugehörige patientenberichtete Fragebögen) herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde dementsprechend eingehalten.

Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie DREAMM-7 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morta-lität	Morbidität							Lebens-qualität	Sicherheit			
	OS	PFS	Ansprechen	MRD-Negativität	EORTC QLQ-C30[a]	EORTC QLQ-IL52[a]	EQ-5D VAS[a]	PGI-S und PGI-C[a]	EORTC QLQ-C30[a]	UE	PRO-CTCAE[a]	OSDI[a]	FACT-GP5[a]
DREAMM-7	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

a: Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten und des hohen Verzerrungspotenzials, sind die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-IL52, EQ-5D VAS, PGI-S, PGI-C, PRO-CTCAE, OSDI und FACT-GP5 für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten werden dennoch transparent dargestellt.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

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

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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

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

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes OS – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Das OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. **Erhebungszeitpunkte:** Der Status zum Überleben wurde kontinuierlich erhoben. Nach Ende der Behandlung erfolgte das Follow-up zum Überlebensstaus der Patienten alle 12 Wochen (±14 Tage) bis zum Tod, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder zum Studienende, je nachdem, was früher eintrat. Der Überlebensstatus wurde, wenn nötig, ebenfalls auf Basis öffentlich verfügbarer Daten erhoben unter Berücksichtigung der örtlichen gesetzlichen Vorschriften. Dies wurde auch nach Studienabbruch berücksichtigt. **Datenanalyse:** Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 sowie auf dem Datenschnitt vom 09.01.2026 und der ITT-Population. Das HR, inklusive 95%-KI und p-Wert, wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mit dem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den folgenden Randomisierungsfaktoren: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit sowie die Überlebensrate nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten, bzw. für den Datenschnitt vom 09.01.2026 zusätzlich nach 42 und 48 Monaten, wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet. Patienten, die am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Lebenddatum zensiert. Für Patienten, deren letztes Kontaktdatum / letztes bekanntes Lebenddatum oder Todesdatum nach dem Datum des Datenschnitts lag, wurde das Datum des Datenschnitts als letztes Kontaktdatum / letztes bekanntes Lebenddatum verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf die Erhebung des Ereignis Tod und führt somit nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar, da der Endpunkt OS einen objektiv bewertbaren Endpunkt darstellt. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt OS als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für den Endpunkt OS betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 40,21 Monate und im D-Vd-Arm 38,21 Monate. Zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026 betrug die mediane Beobachtungsdauer im B-Vd-Arm 54,18 Monate und im D-Vd-Arm 39,72 Monate.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Datenschnitt vom 07. Oktober 2024						
OS	68 (28)	NBB [NBB; NBB]	103 (41)	NBB [41,0; NBB]	0,58 [0,43; 0,79]	0,00046
Datenschnitt vom 09. Januar 2026						
OS	83 (34)	NBB [63,0; NBB]	115 (46)	58,3 [41,4; NBB]	0,62 [0,46; 0,82]	0,00085

Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07 Oktober 2024 28% der Patienten im B-Vd-Arm und 41% der Patienten im D-Vd-Arm verstorben. Das mediane OS wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko zu versterben unter B-Vd um 42% reduziert (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,79]; p = 0,00046).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 09. Januar 2026 waren 34% der Patienten im B-Vd-Arm und 46% der Patienten im D-Vd-Arm verstorben. Das mediane OS wurde im B-Vd-Arm nicht erreicht und lag im D-Vd-Arm bei 58,3 Monaten. Für den Endpunkt OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko zu versterben unter B-Vd um 38% reduziert (HR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,82]; p = 0,00085).

Insgesamt führte somit die Behandlung mit B-Vd zu einem **erheblichen** Rückgang der Sterblichkeit.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Überlebensrate für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Zeitpunkt**	**B-Vd** **N = 243** **Überlebensrate (%)[a]** **[95%-KI]**	**D-Vd** **N = 251** **Überlebensrate (%)[a]** **[95%-KI]**
Datenschnitt vom 07. Oktober 2024		
Nach 6 Monaten	0,91 [0,87; 0,94]	0,89 [0,84; 0,92]
Nach 12 Monaten	0,87 [0,81; 0,90]	0,81 [0,75; 0,85]
Nach 18 Monaten	0,84 [0,79; 0,88]	0,73 [0,67; 0,78]
Nach 24 Monaten	0,79 [0,73; 0,84]	0,67 [0,61; 0,73]
Nach 36 Monaten	0,74 [0,68; 0,79]	0,60 [0,54; 0,66]
Datenschnitt vom 09. Januar 2026		
Nach 6 Monaten	0,91 [0,87; 0,94]	0,89 [0,84; 0,92]
Nach 12 Monaten	0,87 [0,81; 0,90]	0,81 [0,75; 0,85]
Nach 18 Monaten	0,84 [0,79; 0,88]	0,73 [0,67; 0,78]
Nach 24 Monaten	0,79 [0,73; 0,84]	0,67 [0,61; 0,73]
Nach 36 Monaten	0,74 [0,68; 0,79]	0,60 [0,54; 0,66]
Nach 42 Monaten	0,71 [0,65; 0,77]	0,57 [0,50; 0,63]
Nach 48 Monaten	0,68 [0,62; 0,74]	0,54 [0,48; 0,60]

Analysepopulation: ITT-Population
a: Kaplan-Meier-Schätzer für ausgewählte Zeitpunkte
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Der Anteil überlebender Patienten in der ITT-Population war zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm zu jedem analysierten Zeitpunkt höher als im D-Vd-Arm (siehe Tabelle 4-28). Die Überlebensrate im B-Vd-Arm lag bis einschließlich Monat 36 über

70% (Monat 6: 91%, Monat 12: 87%, Monat 18: 84%, Monat 24: 79%, Monat 36: 74%). Im D-Vd-Arm hingegen lag die Überlebensrate bereits zu Monat 24 unter 70% (Monat 6: 89%, Monat 12: 81%, Monat 18: 73%, Monat 24: 67%, Monat 36: 60%).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 09. Januar 2026 war der Anteil überlebender Patienten in der ITT-Population ebenfalls zu jedem analysierten Zeitpunkt höher als im D-Vd-Arm (siehe Tabelle 4-28). Die Überlebensrate im B-Vd-Arm lag bis einschließlich Monat 42 über 70% (Monat 6: 91%, Monat 12: 87%, Monat 18: 84%, Monat 24: 79%, Monat 36: 74%, Monat 42: 71%, Monat 48: 68%). Im D-Vd-Arm hingegen lag die Überlebensrate bereits zu Monat 24 unter 70% (Monat 6: 89%, Monat 12: 81%, Monat 18: 73%, Monat 24: 67%, Monat 36: 60%, Monat 42: 57%, Monat 48: 54%).

In Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS dargestellt.

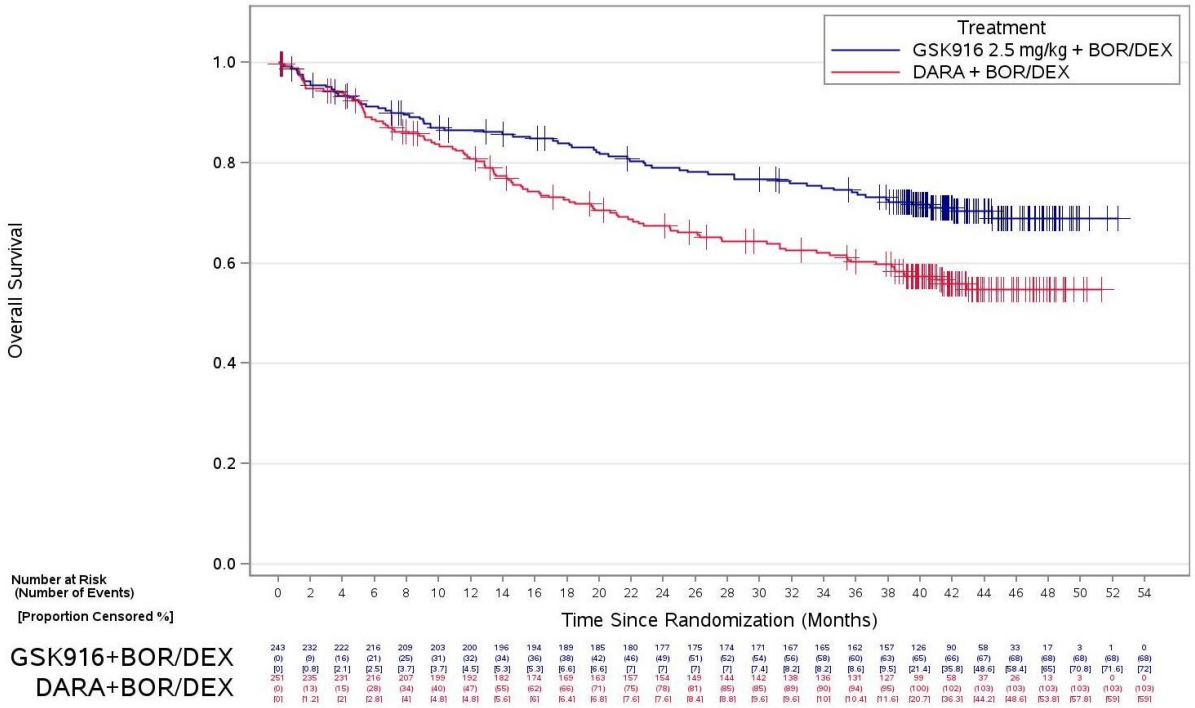

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt zum 07 Oktober 2024) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

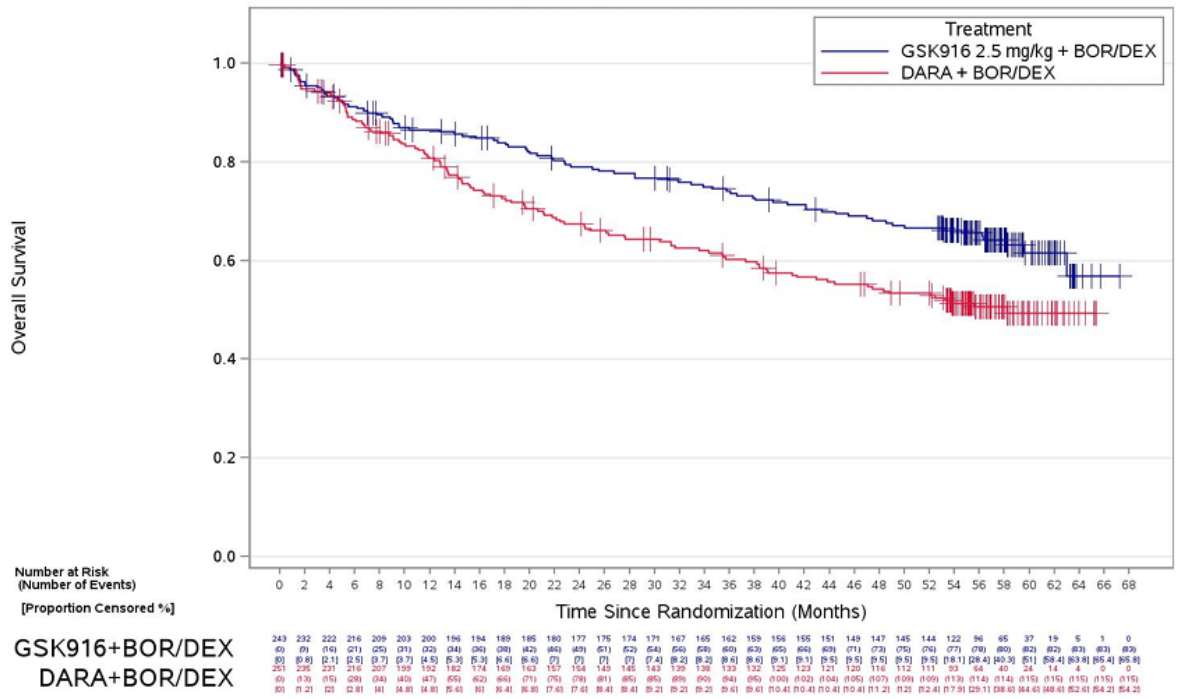

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS (Datenschnitt zum 09 Januar 2026) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes PFS – RCT

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>DREAMM-7</td><td>Das PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum einer dokumentierten PD nach IMWG-Kriterien oder dem Tod durch jegliche Ursache. Ein Progress wurde durch ein verblindetes IRC anhand der IMWG-Kriterien bewertet. Die PD umfasst laut IMWG-Kriterien sowohl einen klinischen Progress als auch einen relevanten Anstieg tumorrelevanter biochemischer Laborparameter (Übersicht der Kriterien siehe Tabelle 4-4).

Erhebungszeitpunkte: Die Tumorbewertung gemäß IMWG-Kriterien erfolgte alle 3 Wochen ab Woche 4 während der Behandlung sowie zu Behandlungsende. Bei Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als PD abgebrochen haben, erfolgte die Tumorbewertung anschließend zu den PFS-Follow-up-Visiten, die alle 3 Wochen (±3 Tage) stattfanden. Die Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD gemäß IMWG, Tod, Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder dem Studienende, je nach dem, was zuerst eintrat.

Datenanalyse: Da mit der Interimsanalyse 1 die Signifikanzkriterien für PFS erreicht wurden, wurde keine weitere Auswertung für PFS in der Interimsanalyse 2 durchgeführt. Die Analyse basierte daher auf dem Datenschnitt vom 02.10.2023 und der ITT-Population.
Das HR, inklusive 95%-KI, wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Stratifiziert wurde nach den folgenden Randomisierungsfaktoren: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.
Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven, die mediane PFS sowie die PFS-Rate nach 6, 12 und 18 Monaten wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt.
In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.
Die in der folgenden Tabelle dargestellten primären Zensierungsregeln wurden für interkurrente Ereignisse angewendet.
<table>
<tr><th>Situation</th><th>Datum des Ereignisses (Progression/Tod) oder Zensierung</th><th>Outcome des Ereignisses (Progression/Tod) oder zensiert</th></tr>
<tr><td>Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbewertung[a] und der Patient ist nicht verstorben</td><td>Randomisierung</td><td>Zensiert</td></tr>
<tr><td>Keine adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung und der Patient ist nicht verstorben</td><td>Randomisierung</td><td>Zensiert</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Progression, die bei den planmäßigen Visiten dokumentiert wurde, und Progression, die ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit dokumentiert wurde[b]	Datum der dokumentierten Progression	Ereignis
	Progression, die zwischen den planmäßigen Visiten dokumentiert wurde, und Progression, die ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit dokumentiert wurde[b]	Datum der dokumentierten Progression	Ereignis
	Adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vorhanden und keine Progression (oder Tod)	Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[c]	Zensiert
	Keine adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie (vor einer dokumentierten PD oder Tod)	Randomisierung	Zensiert
	Adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vorhanden und Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie (vor einer dokumentierten PD oder Tod)[d]	Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[b] (bei oder vor Beginn der neuen Anti-Myelom-Therapie)	Zensiert
	Tod vor der ersten planmäßigen Tumorbewertung (oder Tod zu Baseline oder keine adäquate Tumorbewertung)	Datum des Todes	Ereignis
	Tod zwischen Visiten zur Tumorbewertung	Datum des Todes	Ereignis
	Tod ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit[b]	Datum des Todes	Ereignis
	Tod oder Progression nach einer verlängerten Lost-to-Follow-up-Zeit[b] und keine Post-Baseline-Tumorbewertung oder Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens (vor versäumten Bewertungen)	Datum der Randomisierung wenn keine Bewertung nach der Baseline erfolgte oder Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[c] vor der Progression oder dem Tod (wenn die Zeit zwischen der Progression/dem Tod nicht mehr als 49 Tage beträgt)	Zensiert
	a: Eine adäquate Baseline-Bewertung ist definiert als ein Patient, der zu Beginn der Behandlung mindestens einen der folgenden Messwerte aufweist: a) M-Protein im Serum ≥ 0,5 g/dL (≥ 5 g/L) oder b) M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24h oder c) Serum-FLC-Assay: Beteiligter FLC-Spiegel 10 mg/dL (100 mg/L) und ein abnormales Verhältnis der FLC im Serum (< 0,26 oder >1,65) b: Verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit = 6 Wochen + 7-Tage-Zeitfenster = 49-Tage-		

	Zeitfenster; keine verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit ist definiert als: ≤ 49 Tage; nach einer verlängerten Lost-to-Follow-up-Zeit ist definiert als: > 49 Tage. c: Eine adäquate Bewertung ist definiert als eine Bewertung mit Response sCR, CR, VGPR, PR, MR oder SD. d: Traten PD oder Tod und der Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie am selben Tag auf, wurde angenommen, dass die Progression oder der Tod zuerst dokumentiert wurde (d. h. das Ergebnis Progression oder Tod, während das Datum des Ereignisses das Datum der dokumentierten Progression oder des Todes ist). Wurde die neue Anti-Myelom-Therapie vor einer adäquaten Tumorbewertung begonnen, sollte das Zensierungsdatum das Datum der Randomisierung sein. Quelle: GSK 2023	
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Definition des Endpunktes PFS basiert auf dem frühsten der beiden folgenden Zeitpunkte: Tod durch jegliche Ursache – ein objektiv bewertbares Ereignis – oder eine dokumentierte PD. Die Bewertung des Endpunktes PFS anhand einer PD basierte auf den international anerkannten, klar definierten und objektiven IMWG-Kriterien und erfolgte durch ein verblindetes IRC. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt PFS als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für den Endpunkt PFS betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 02. Oktober 2023 im B-Vd-Arm 21,29 Monate und im D-Vd-Arm 10,48 Monate.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**		**D-Vd N = 251**		**B-Vd vs. D-Vd**	
	n (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI]**	**Log-Rank p-Wert[c]**
PFS	91 (37)	36,6 [28,4; NBB]	158 (63)	13,4 [11,1; 17,5]	0,41 [0,31; 0,53]	< 0,00001

Datenschnitt: 02.10.2023, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 waren 37% der Patienten im B-Vd-Arm und 63% der Patienten im D-Vd-Arm verstorben oder zeigten eine PD. Das mediane PFS betrug im B-Vd-Arm 36,6 Monate (95%-KI: [28,4; NBB]) und im D-Vd-Arm 13,4 Monate (95%-KI: [11,1; 17,5]). Für den Endpunkt PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um 59% reduziert (HR [95%-KI]: 0,41 [0,31; 0,53]; $p < 0,00001$). Insgesamt führte somit die Behandlung mit B-Vd zu einem **erheblichen** Rückgang der PD oder Sterblichkeit.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die progressionsfreie Überlebensrate für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Zeitpunkt**	**B-Vd** **N = 243** **Progressionsfreie Überlebensrate (%)[a]** **[95%-KI]**	**D-Vd** **N = 251** **Progressionsfreie Überlebensrate (%)[a]** **[95%-KI]**
Nach 6 Monaten	0,88 [0,83; 0,91]	0,77 [0,71; 0,82]
Nach 12 Monaten	0,78 [0,72; 0,83]	0,53 [0,47; 0,60]
Nach 18 Monaten	0,69 [0,62; 0,75]	0,43 [0,36; 0,49]
Datenschnitt: 02.10.2023, Analysepopulation: ITT-Population a: Kaplan-Meier-Schätzer für ausgewählte Zeitpunkte Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026		

Der Anteil progressionsfrei überlebender Patienten in der ITT-Population war im B-Vd-Arm zu jedem analysierten Zeitpunkt höher als im D-Vd-Arm (siehe Tabelle 4-32). Die progressionsfreie Überlebensrate im B-Vd-Arm lag zu Monat 18 knapp unter 70% (Monat 6: 88%, Monat 12: 78%, Monat 18: 69%). Im D-Vd-Arm hingegen lag die progressionsfreie Überlebensrate bereits zu Monat 12 unter 70% (Monat 6: 77%, Monat 12: 53%, Monat 18: 43%).

In Abbildung 4-6 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS dargestellt.

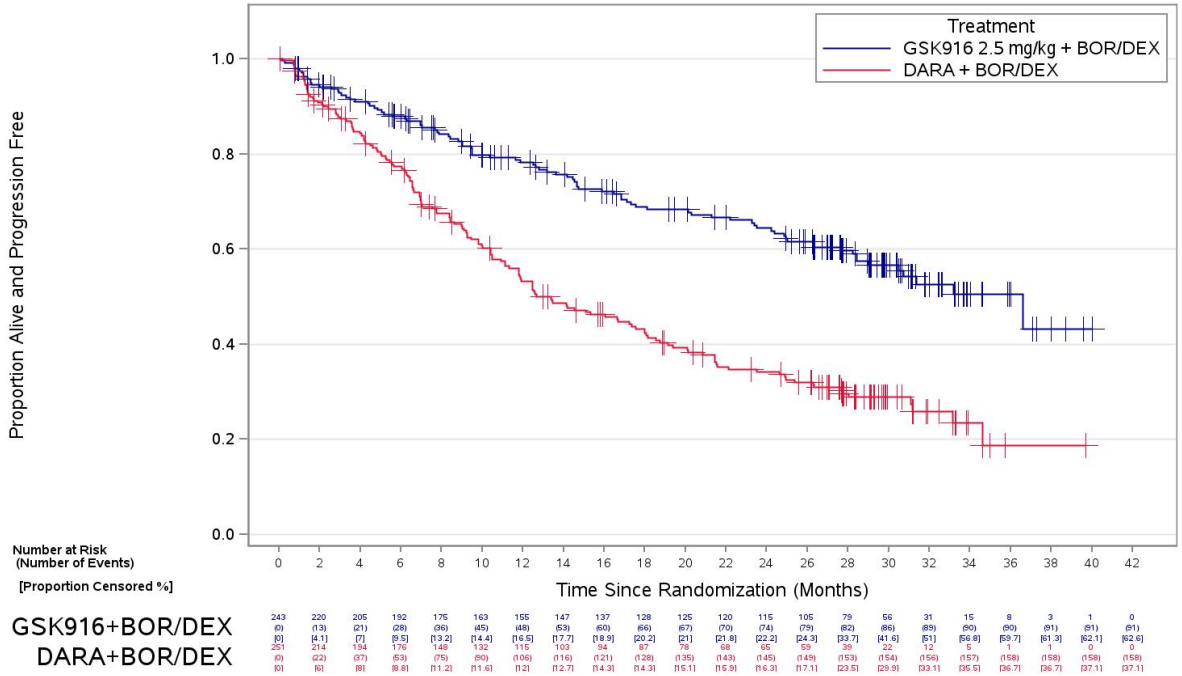

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben 2 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von dem Endpunkt PFS2 – RCT

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>DREAMM-7</td><td>
Das PFS2 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur PD nach Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Ein Progress wurde durch den Prüfarzt anhand der IMWG-Kriterien bewertet. Wenn die PD nach Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie nicht gemessen werden konnte, wurde ein PFS2-Ereignis definiert als der Zeitpunkt des Abbruchs der neuen Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die PD umfasst laut IMWG-Kriterien sowohl einen klinischen Progress als auch einen relevanten Anstieg tumorrelevanter biochemischer Laborparameter (Übersicht der Kriterien siehe Tabelle 4-4).

Erhebungszeitpunkte: Patienten mit einer PD in der Behandlungsphase oder während des PFS Follow-up wurden alle 12 Wochen auf Überleben oder den Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie geprüft. Die Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie gemäß IMWG, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-follow-up oder dem Studienende, je nach dem, was zuerst eintrat.

Datenanalyse: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 und der ITT-Population.

Das Hazard-Ratio inklusive 95%-KI, wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Stratifiziert wurde nach den Randomisierungsfaktoren: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven, die mediane progressionsfreie Zeit 2 sowie die PFS2-Rate nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt.
In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Hilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.
Die in der folgenden Tabelle dargestellten primären Zensierungsregeln wurden für interkurrente Ereignisse angewendet.
<table>
<tr><th>Situation</th><th>Datum des Ereignisses (Progression/Tod) oder Zensierung</th><th>Outcome des Ereignisses (Progression/Tod) oder zensiert</th></tr>
<tr><td>Tod vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie</td><td>Datum des Todes</td><td>Ereignis</td></tr>
<tr><td>PD2[a] wurde beobachtet</td><td>Datum von PD2</td><td>Ereignis</td></tr>
<tr><td>Es wurde kein PD2[a] beobachtet und der Patient starb nach Beginn der ersten neuen Anti-Myelom-Therapie</td><td>Enddatum der ersten neuen Anti-Myelom-Therapie[b,c] oder Datum des Todes, je nach dem, was zuerst eintrat</td><td>Ereignis</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Es wurde kein PD2[a] oder Tod beobachtet UND die erste neue Anti-Myelom-Therapie wurde beendet (wenn die erste neue Anti-Myelom-Therapie bis zur PD behandelt wird) oder vor Abschluss der gesamten geplanten Behandlung beendet (wenn die erste neue Anti-Myelom-Therapie für eine feste Anzahl von Dosen behandelt wird)	Enddatum der ersten neuen Anti-Myelom-Therapie[b]	Ereignis
	Kein PD2[a] oder Tod wurde beobachtet UND die erste neue Anti-Myelom-Therapie wurde abgeschlossen (wenn die erste neue Anti-Myelom-Therapie für eine festgelegte Anzahl von Dosen behandelt wird) UND die zweite neue Anti-Myelom-Therapie wurde begonnen	1 Tag vor dem Startdatum der zweite neuen Anti-Myelom-Therapie	Ereignis
	Andernfalls	Letztes bekanntes Datum am Leben	Zensiert
	a: PD2: PD während der Exposition gegenüber der ersten neuen Anti-Myelom-Therapie und gegebenenfalls vor Beginn der zweiten neuen Anti-Myelom-Therapie. b: Startdatum der zweiten neuen Anti-Myelom-Therapie - 1 Tag wurde verwendet, wenn das Enddatum der 1. neuen Anti-Myelom-Therapie fehlt und die zweite neue Anti-Myelom-Therapie begonnen hat c: Startdatum der zweiten neuen Anti-Myelom-Therapie - 1 Tag wurde stattdessen verwendet, wenn die erste neue Anti-Myelom-Therapie für eine festgelegte Anzahl von Dosen behandelt wurde, z. B. bei einer Zelltherapie Quelle: GSK 2023		
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Definition des Endpunktes PFS2 basiert auf dem frühsten der beiden folgenden Zeitpunkte: Tod durch jegliche Ursache – ein objektiv bewertbares Ereignis – oder eine dokumentierte PD nach Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie. Die Bewertung des Endpunktes PFS2 anhand einer PD basierte auf den international anerkannten, klar definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt PFS2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**		**D-Vd N = 251**		**B-Vd vs. D-Vd**	
	n (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI]**	**Log-Rank p-Wert[c]**
PFS2	93 (38)	NBB [45,6; NBB]	126 (50)	33,4 [26,7; 44,9]	0,59 [0,45; 0,77]	0,00011

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 waren 38% der Patienten im B-Vd-Arm und 50% der Patienten im D-Vd-Arm verstorben oder zeigten eine PD nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie. Das mediane PFS2 betrug im D-Vd-Arm 33,4 Monate (95%-KI: [26,7; 44,9]). Im B-Vd-Arm wurde der Median nicht erreicht. Für den Endpunkt PFS2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um 41% reduziert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,77]; p = 0,00011). Insgesamt führte somit die Behandlung mit B-Vd zu einem **erheblichen** Rückgang der PD oder Sterblichkeit nach Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie.

In Abbildung 4-7 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 dargestellt.

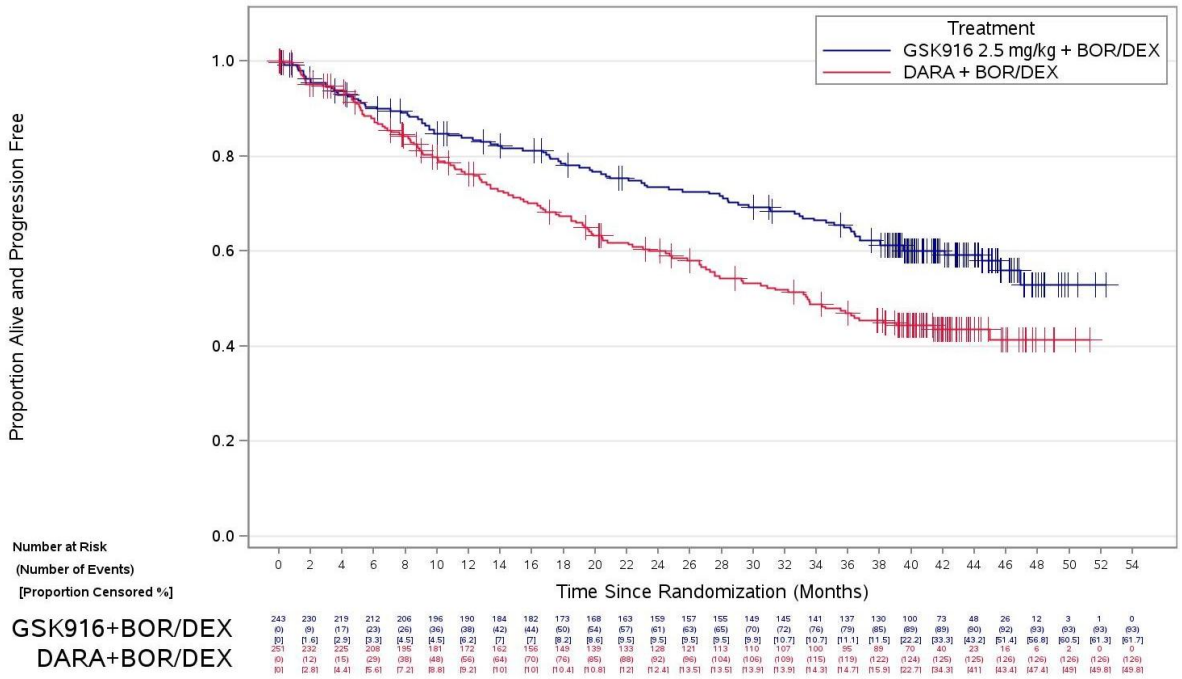

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur Progression – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes TTP – RCT

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>DREAMM-7</td><td>Die TTP ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühestmöglichen Zeitpunkt einer dokumentierten PD nach IMWG-Kriterien oder Tod aufgrund von PD, je nachdem, was früher eintritt. Ein Progress wurde durch ein verblindetes IRC anhand der IMWG-Kriterien bewertet. Die PD umfasst laut IMWG-Kriterien sowohl einen klinischen Progress als auch einen relevanten Anstieg tumorrelevanter biochemischer Laborparameter (Übersicht der Kriterien siehe Tabelle 4-4).

Erhebungszeitpunkte: Die Tumorbewertung gemäß IMWG-Kriterien erfolgte alle 3 Wochen ab Woche 4 während der Behandlung sowie zu Behandlungsende. Bei Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als PD abgebrochen haben, erfolgte die Tumorbewertung anschließend zu den PFS-Follow-up-Visiten, die alle 3 Wochen (±3 Tage) stattfanden. Die Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD gemäß IMWG, Tod, Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder dem Studienende, je nach dem, was zuerst eintrat.

Datenanalyse: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Das HR inklusive 95%-KI, wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Stratifiziert wurde nach den folgenden Randomisierungsfaktoren: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.
Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven und die mediane Zeit bis zur Progression wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt.
In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.
Die in der folgenden Tabelle dargestellten primären Zensierungsregeln wurden für interkurrente Ereignisse angewendet.
<table>
<tr><th>Situation</th><th>Datum des Ereignisses (Progression/Tod) oder Zensierung</th><th>Outcome des Ereignisses (Progression/Tod) oder zensiert</th></tr>
<tr><td>Keine (oder unzureichende) Baseline-Tumorbewertung[a] und der Patient ist nicht aufgrund einer PD verstorben</td><td>Randomisierung</td><td>Zensiert</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Keine adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung und der Patient ist nicht aufgrund einer PD verstorben	Randomisierung	Zensiert
	Progression, die bei oder zwischen den planmäßigen Visiten dokumentiert wurde, ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit[b]	Datum der dokumentierten Progression	Ereignis
	Adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vorhanden und keine Progression (oder Tod aufgrund einer PD)	Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[c]	Zensiert
	Keine adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vor Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie	Randomisierung	Zensiert
	Adäquate Post-Baseline-Tumorbewertung vorhanden und Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie (vor einer dokumentierten PD)[d]	Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[b] (bei oder vor Beginn der neuen Anti-Myelom-Therapie)	Zensiert
	Tod aufgrund einer PD vor einer planmäßigen Tumorbewertung (oder Tod aufgrund einer PD zu Baseline oder keine adäquate Tumorbewertung)	Datum des Todes	Ereignis
	Tod aufgrund einer PD zwischen Visiten zur Tumorbewertung	Datum des Todes	Ereignis
	Tod nicht aufgrund einer PD ohne verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit[b]	Datum des Todes	Zensiert
	Tod aufgrund einer PD oder Progression nach mindestens 2 fehlenden, planmäßigen Tumorbewertungen	Randomisierung, wenn Post-Baseline-Tumorbewertung vorhanden ist ODER Datum der letzten adäquaten Bewertung des Ansprechens[c] vor der Progression oder dem Tod (vor den versäumten Bewertungen), wenn die Zeit zwischen der Progression/dem Tod nicht mehr als 49 Tage beträgt	Zensiert
	a: Eine adäquate Baseline-Bewertung ist definiert als ein Patient, der zu Beginn der Behandlung mindestens einen der folgenden Messwerte aufweist: a) M-Protein im Serum ≥ 0,5 g/dL (≥ 5 g/L) oder b) M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24h oder c) Serum-FLC-Assay: Beteiligter FLC-Spiegel 10 mg/dL (100 mg/L) und ein abnormales Verhältnis der FLC im Serum (< 0,26 oder > 1,65)		

	b: Verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit = 6 Wochen + 7-Tage-Zeitfenster = 49-Tage-Zeitfenster; keine verlängerte Lost-to-Follow-up-Zeit ist definiert als: ≤ 49 Tage; nach einer verlängerten Lost-to-Follow-up-Zeit ist definiert als: > 49 Tage. c: Eine adäquate Bewertung ist definiert als eine Bewertung mit Response sCR, CR, VGPR, PR, MR oder SD. d: Treten PD und der Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie am selben Tag auf, wurde angenommen, dass die Progression zuerst dokumentiert wurde (d. h. das Ergebnis Progression oder Tod, während das Datum des Ereignisses das Datum der dokumentierten Progression oder des Todes ist). Quelle: GSK 2023	
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TTP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Definition des Endpunktes TTP basiert auf dem frühsten der beiden folgenden Zeitpunkte: Tod aufgrund einer PD – ein objektiv bewertbares Ereignis – oder eine dokumentierte PD. Die Bewertung des Endpunktes TTP anhand einer PD basierte auf den international anerkannten, klar definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das

ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt TTP als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**		**D-Vd N = 251**		**B-Vd vs. D-Vd**	
	n (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95%-KI][a] inn**	**HR[b] [95%-KI]**	**Log-Rank p-Wert[c]**
TTP	82 (34)	45,8 [33,8; NBB]	148 (59)	16,0 [12,5; 19,4]	0,37 [0,28; 0,49]	< 0,00001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten 34% der Patienten im B-Vd-Arm und 59% der Patienten im D-Vd-Arm eine PD. Die mediane TTP betrug im B-Vd-Arm 45,8 Monate (95%-KI: [33,8; NBB]) und im D-Vd-Arm 16,0 Monate (95%-KI: [12,5; 19,4]). Für den Endpunkt TTP zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um 63% reduziert (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,49]; p < 0,00001).

In Abbildung 4-8 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTP dargestellt.

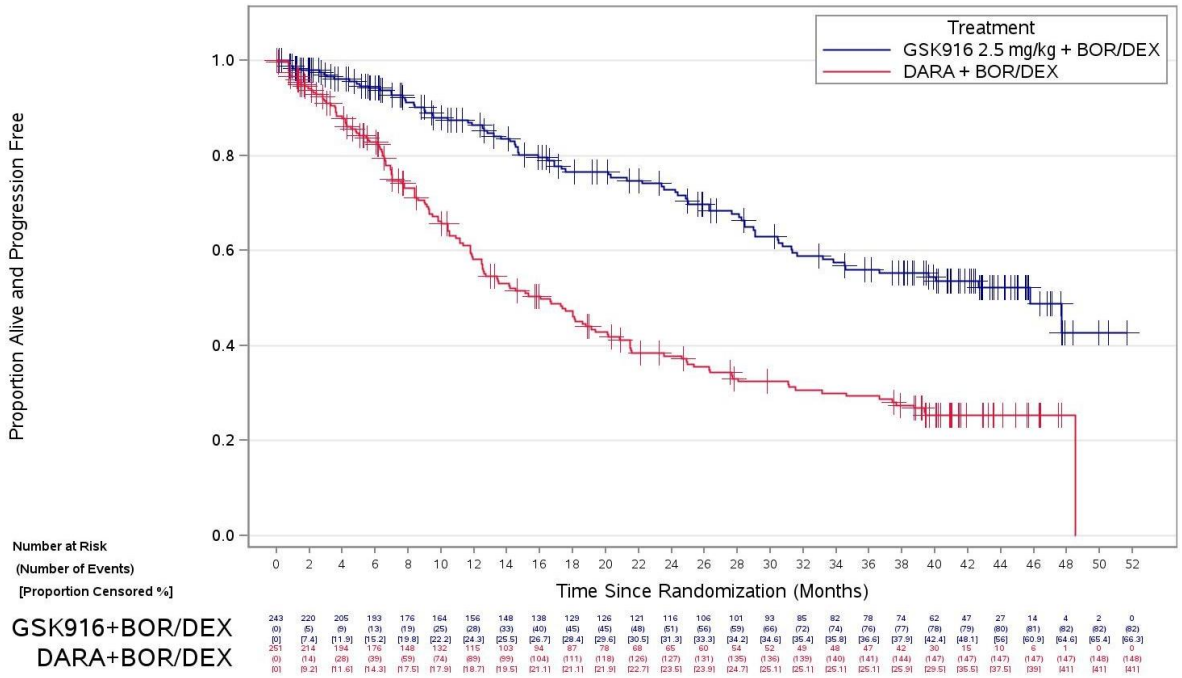

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.4 Ansprechen – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Ansprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Unter diesem Abschnitt sind alle auf Ansprechen basierenden Endpunkte aufgeführt. Diese sind ORR, CRR, VGPRR+, CBR, TTR, TTBR, DoR. Das Ansprechen wurde basierend auf den IMWG-Kriterien (Kumar 2016) durch ein verblindetes IRC festgelegt. Gesamtansprechrate: Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten PR oder besser (d. h. VGPR oder CR oder sCR). Das Datum der ersten der beiden aufeinanderfolgenden Beurteilungen wurde als Datum des bestätigten Ansprechens verwendet. Sollten Patienten keine messbare Erkrankung zu Baseline haben, konnten diese Patienten nur hinsichtlich eines vollständigen Ansprechens (siehe nachfolgender Endpunkt) oder einer progressiven Erkrankung bewertet werden, gemäß IMWG. Vollständige Ansprechrate: Die CRR ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder besser (d. h. CR, sCR). Sehr gute partielle Ansprechrate: Die VGPRR+, oder besser ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer bestätigten VGPR oder besser (d. h. VGPR, CR, sCR). Klinische Verbesserungsrate: Die CBR ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten MR oder besser. Bestes Ansprechen: Das beste Ansprechen ist definiert als Anteil der Patienten mit bestem bestätigtem Ansprechen (sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD oder nicht evaluierbar). Zeit bis zum Ansprechen: Die TTR ist definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besser) von den Patienten, die ein Ansprechen (d. h. bestätigte PR oder besser) zeigen. Zeit bis zum besten Ansprechen: Die Zeit bis zum besten Ansprechen ist definiert als der Zeitintervall zwischen der Randomisierung und dem ersten Datum, an dem das beste Ansprechen bei den Patienten erreicht wurde, die ein Ansprechen (d. h. bestätigte PR oder besser) erzielen.

DoR:

Die DoR ist definiert als Zeit ab dem ersten dokumentierten Nachweis von PR oder besser bis zum Auftreten einer PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Dauer des Ansprechens (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund PD):

Die DoR ist definiert als Zeit ab dem ersten dokumentierten Nachweis von PR oder besser bis zum Auftreten einer PD oder Tod aufgrund einer PD, je nachdem, was zuerst eintrat.

Erhebungszeitpunkte: Die Tumorbewertung gemäß IMWG-Kriterien erfolgte alle 3 Wochen ab Woche 4 während der Behandlung sowie zu Behandlungsende. Danach zu den PFS-Follow-up-Visiten, die alle 3 Wochen (±3 Tage) stattfanden bei Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als PD abgebrochen haben. Die Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD gemäß IMWG, Tod, Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder dem Studienende, je nach dem, was zuerst eintrat.

Datenanalyse: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population.

Für die binären Analysen zu den Endpunkten ORR, CRR, VGPR+ und CBR wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit jeweiligem Ansprechen (Response) pro Behandlungsarm dargestellt, sowie das inverse RR, inverse OR und die ARD, inklusive der zugehörigen 95%-KI und 2-seitigen p-Werte. Zur Berechnung des inversen RR inklusive 95%-KI und 2-seitigem p-Wert wurde ein stratifiziertes modifiziertes Poission-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern angewendet, um den Behandlungsunterschied zu schätzen. Das inverse OR inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert wurde mithilfe eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells berechnet. Stratifiziert wurde nach den folgenden Randomisierungsfaktoren: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III).

Für die Endpunkte zum besten Ansprechen wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis deskriptiv dargestellt.

Patienten mit unbekanntem oder fehlendem Ansprechen wurden als Non-Responder behandelt, d. h. diese Patienten wurden bei der Berechnung des prozentualen Anteils des Ansprechens in den Nenner einbezogen.

Für die Ereigniszeitanalysen zu den Endpunkten TTR, TTBR und DoR wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten mit PR oder besser dargestellt. Für DoR wurden dabei nur die Patienten mit einem Ansprechen (d. h. bestätigte PR oder besser) berücksichtigt. Das inverse HR bzw. das HR inklusive 95%-KI wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Stratifiziert wurde nach den folgenden Randomisierungsfaktoren: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt.

In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Ansprechen basierte auf den international anerkannten, klar definierten und objektiven IMWG-Kriterien und erfolgte durch ein verblindetes IRC. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt Ansprechen als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**	**D-Vd N = 251**	**B-Vd vs. D-Vd**		
	n (%)	**n (%)**	**Inverses RR[a] [95%-KI] p-Wert**	**Inverses OR[b] [95%-KI] p-Wert**	**ARD[a] [95%-KI]**
ORR	202 (83)	179 (71)	0,86 [0,78; 0,94] 0,00146	0,49 [0,31; 0,76] 0,00154	0,14 [0,06; 0,21]
CRR	87 (36)	44 (18)	0,49 [0,36; 0,67] 0,00001	0,38 [0,25; 0,57] 0,00001	0,19 [0,12; 0,26]
VGPRR+	161 (66)	116 (46)	0,70 [0,60; 0,82] 0,00001	0,42 [0,29; 0,62] 0,00001	0,25 [0,16; 0,33]
CBR	210 (86)	190 (76)	0,88 [0,81; 0,95] 0,00209	0,48 [0,30; 0,77] 0,00227	0,11 [0,04; 0,18]

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: Inverses RR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) und ARD (inkl. 95%-KI) berechnet mittels modifizierten Poisson-Regressionsmodells mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Wenn das Modell nicht konvergierte, wurden das inverse RR und ARD unadjustiert, basierend auf der Vierfeldertafel, berechnet.

b: Inverses OR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das inverse OR unadjustiert, basierend auf der Vierfeldertafel, berechnet.

Ein inverses RR bzw. inverses OR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Gesamtansprechrate

In der Studie DREAMM-7 lag bei 83% der Patienten im B-Vd-Arm und 71% der Patienten im D-Vd-Arm ein Ansprechen vor. Für den Endpunkt ORR zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,94]; p = 0,00146).

Vollständige Ansprechrate

In der Studie DREAMM-7 lag bei 36% der Patienten im B-Vd-Arm und 18% der Patienten im D-Vd-Arm ein CR vor. Für den Endpunkt CRR zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,67]; p = 0,00001).

Sehr gute partielle Ansprechrate, oder besser

In der Studie DREAMM-7 lag bei 66% der Patienten im B-Vd-Arm und 46% der Patienten im D-Vd-Arm ein VGPR+ vor. Für den Endpunkt VGPRR+ zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,70 [0,60; 0,82]; p = 0,00001).

Klinische Verbesserungsrate

In der Studie DREAMM-7 lag bei 86% der Patienten im B-Vd-Arm und 76% der Patienten im D-Vd-Arm eine CBR vor. Für den Endpunkt CBR zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,88 [0,81; 0,95]; p = 0,00209).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt bestes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243 n (%)**	**D-Vd N = 251 n (%)**
sCR	35 (14)	14 (6)
CR	52 (21)	30 (12)
VGPR	74 (31)	72 (29)
PR	41 (17)	63 (25)
MR	8 (3)	11 (4)
SD	24 (10)	37 (15)
PD	4 (2)	12 (5)
Nicht bewertbar (NE)	5 (2)	12 (5)
Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026		

In der Studie DREAMM-7 erreichten 14% der Patienten im B-Vd-Arm ein sCR, gegenüber 6% im D-Vd-Arm. Ein CR erreichten 21 % der Patienten im B-Vd-Arm gegenüber 12% im D-Vd-Arm. Ein VGPR zeigten 31% der Patienten im B-Vd-Arm und 29% im D-Vd-Arm. Ein PR lag im B-Vd-Arm bei 17% und im D-Vd-Arm bei 25% der Patienten vor. Ein MR zeigten 3% im B-Vd-Arm und 4% im D-Vd-Arm und eine SD lag bei 10% der Patienten im B-Vd-Arm und bei 15% der Patienten im D-Vd-Arm vor.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**		**D-Vd N = 251**		**B-Vd vs. D-Vd**	
	n (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**Inverses HR[b] [95%-KI]**	**Log-Rank p-Wert[c]**
TTR	202 (83)	1,4 [1,4; 1,5]	179 (71)	1,4 [1,0; 1,4]	0,95 [0,78; 1,17]	0,59107

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten 83% der Patienten im B-Vd-Arm und 71% der Patienten im D-Vd-Arm ein PR oder besser. Die mediane TTR im B-Vd-Arm betrug 1,4 Monate (95%-KI: [1,4; 1,5]) und im D-Vd-Arm ebenfalls 1,4 Monate (95%-KI: [1,0; 1,4]). Für den Endpunkt TTR zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,95 [0,78; 1,17]; p = 0,59107).

In Abbildung 4-9 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR dargestellt.

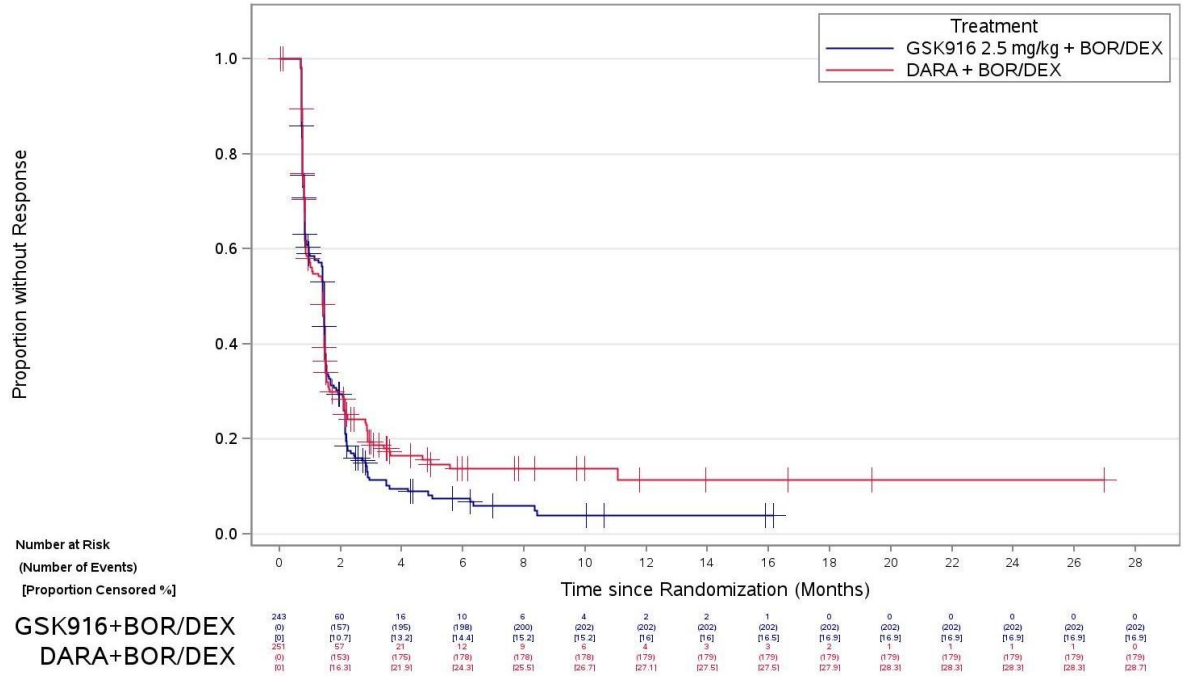

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt TTBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
TTBR	202 (83)	4,9 [4,2; 5,6]	179 (71)	3,2 [2,8; 3,8]	1,16 [0,94; 1,43]	0,18556

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten 83% der Patienten im B-Vd-Arm und 71% der Patienten im D-Vd-Arm ein PR, VGPR, CR oder sCR als bestes Ansprechen. Die mediane TTBR im B-Vd-Arm betrug 4,9 Monate (95%-KI: [4,2; 5,6]) und im D-Vd-Arm 3,2 Monate (95%-KI: [2,8; 3,8]). Für den Endpunkt TTBR zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,16 [0,94; 1,43]; p = 0,18556).

In Abbildung 4-10 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTBR dargestellt.

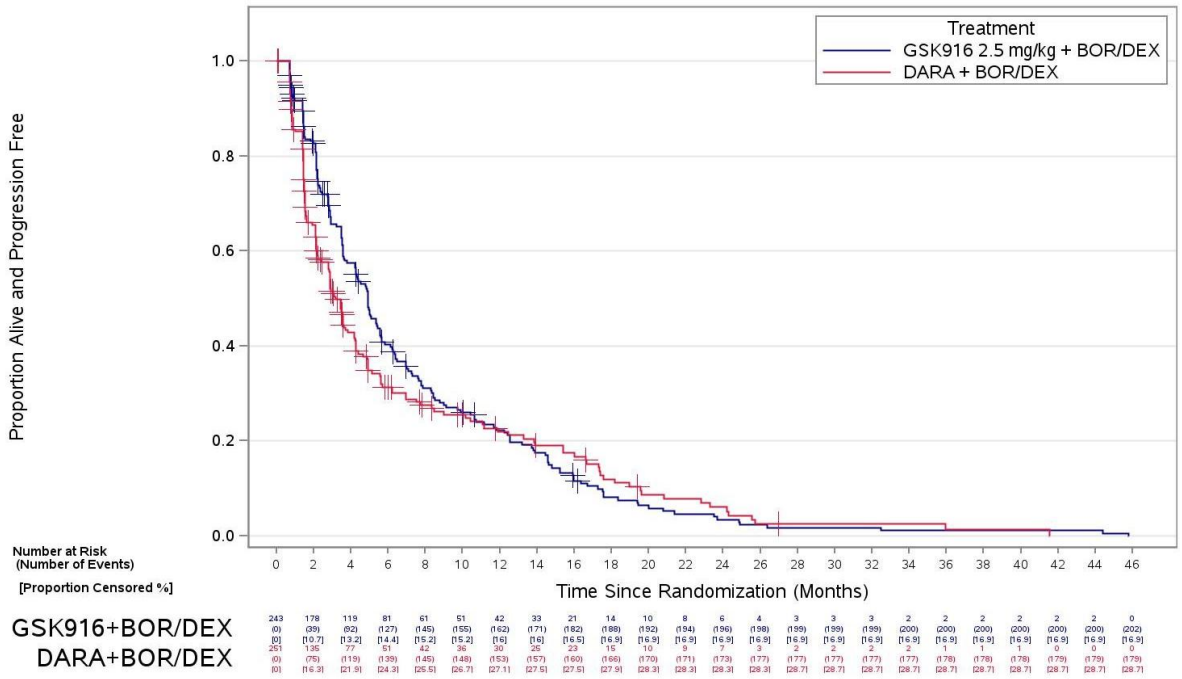

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt DoR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N[a] = 202		D-Vd N[a] = 179		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][b] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][b] in Monaten	HR[c] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[d]
DoR	86 (43)	40,8 [30,5; NBB]	114 (64)	17,8 [13,8; 23,6]	0,47 [0,35; 0,63]	< 0,00001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: Anzahl der Patienten mit PR+.

b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

c: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

d: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten 43% der Patienten mit PR oder besser im B-Vd-Arm und 64% der Patienten mit PR oder besser im D-Vd-Arm eine PD oder waren verstorben. Die mediane DoR im B-Vd-Arm betrug 40,8 Monate (95%-KI: [30,5; NBB]) und im D-Vd-Arm 17,8 Monate (95%-KI: [13,8; 23,6]). Für den Endpunkt DoR zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (HR [95%-KI]: 0,47 [0,35; 0,63]; $p < 0,00001$).

In Abbildung 4-11 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DoR dargestellt.

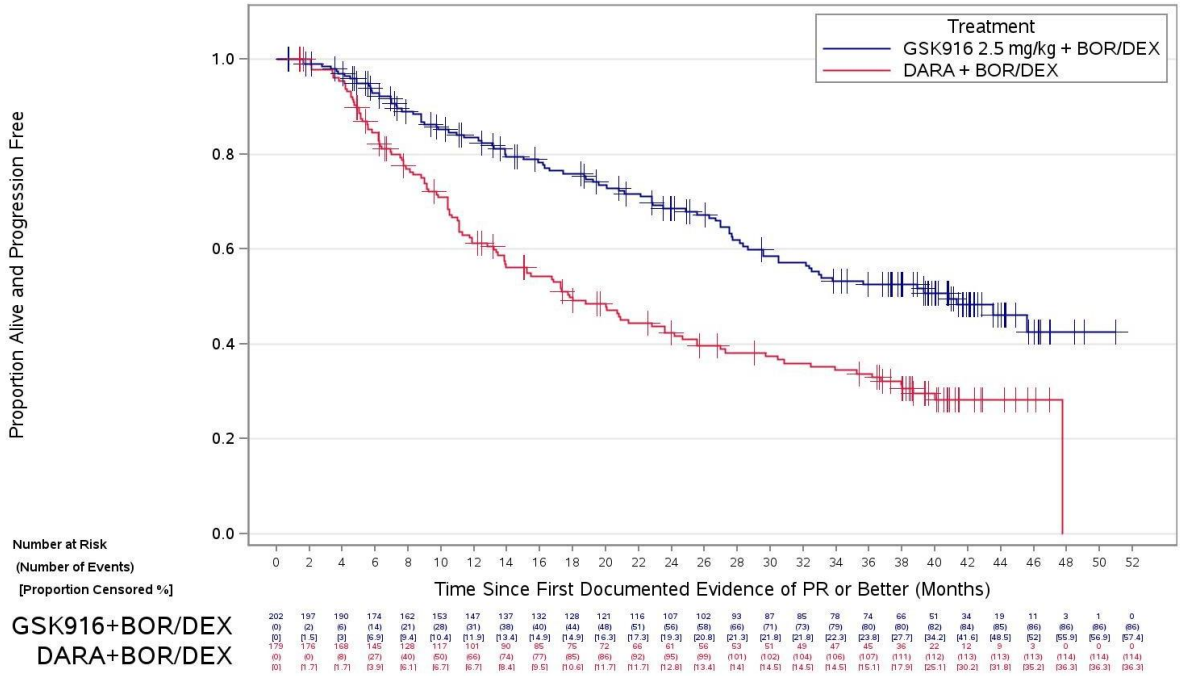

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DoR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N[a] = 202		D-Vd N[a] = 179[a]		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][b] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][b] in Monaten	HR[c] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[d]
DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund PD)	70 (35)	45,6 [38,9; NBB]	105 (59)	20,0 [15,2; 25,6]	0,41 [0,30; 0,56]	< 0,00001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: Anzahl Patienten mit PR+

b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

c: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

d: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten 35% der Patienten mit PR oder besser im B-Vd-Arm und 64% der Patienten mit PR oder besser im D-Vd-Arm eine PD oder waren aufgrund einer PD verstorben. Die mediane DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund PD) im B-Vd-Arm betrug 45,6 Monate (95%-KI: [38,9; NBB]) und im D-Vd-Arm 20,0 Monate (95%-KI: [15,2; 25,6]). Für den Endpunkt DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund PD) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (HR [95%-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; p < 0,00001).

In Abbildung 4-12 ist die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD) dargestellt.

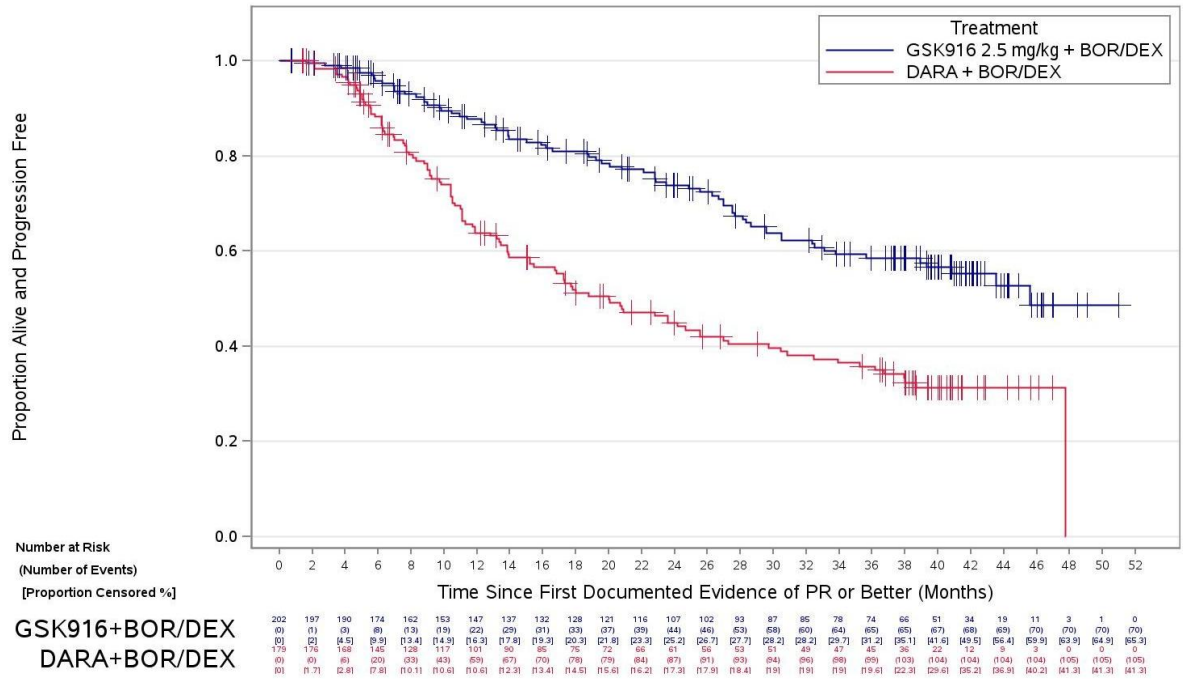

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.5 MRD-Negativitätsrate – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes MRD-Negativitätsrate – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als Anteil der Patienten, die mindestens 1-mal eine MRD-Negativität, ermittelt durch Knochenmarksuntersuchungen mittels NGS (mit einem Schwellenwert von mindestens 10^{-5}), innerhalb des Zeitraums eines bestätigten CR oder besser, basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung gemäß IMWG nachweisen können. Patienten, die ein bestätigtes CR oder besseres Ansprechen aufwiesen und bei denen keine MRD-Negativität nachweisbar war (einschließlich fehlender oder nicht eindeutiger Bewertungen), sowie auch Patienten, die kein bestätigtes CR oder besseres Ansprechen aufwiesen, wurden dem MRD-Status entsprechend als MRD-positiv eingestuft. Zur Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte hinsichtlich der MRD-Negativität, bewertet durch ein verblindetes IRC entsprechend der IMWG-Kriterien, wurden folgende Endpunkte herangezogen: • MRD-Negativitätsrate, definiert als der Anteil der Patienten mit sCR/CR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität basierend auf einem Schwellenwert von 10^{-5} anhand von NGS • MRD-Negativitätsrate, definiert als der Anteil der Patienten mit sCR/CR/VGPR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität basierend auf einem Schwellenwert von 10^{-5} anhand von NGS • Anhaltende MRD-Negativitätsrate, definiert als der Anteil der Patienten mit sCR/CR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität, die anhand von NGS mit einem Schwellenwert von 10^{-5} mindestens 2-mal im Abstand von mindestens einem Jahr nachgewiesen wurde und wo keine MRD-Positivität zwischendurch auftrat • Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate, definiert als Anteil der Patienten mit sCR/CR als bestem Ansprechen und MRD-Negativität gemessen anhand von NGS mit einem Schwellenwert von 10^{-5} und die keine Evidenz für eine Erkrankung im PET-CT zeigten **Erhebungszeitpunkte**: MRD-Negativität wurde zum Zeitpunkt des Screenings und des Erreichens eines VGPR+ getestet. Der Test wurde alle 6 Monate (±1 Monat) nach Erreichen des besten Ansprechens (VGPR+) wiederholt bis zu einer PD oder Verdacht auf CR/sCR. Im Falle einer Verbesserung des Ansprechens von VGPR zu einer vermuteten CR, musste die MRD-Testung zum Zeitpunkt des Erreichens der vermuteten CR durchgeführt und alle 6 Monate vom Zeitpunkt der letzten Probenentnahme bis zur PD wiederholt werden. Die Untersuchungen erfolgten durch ein Zentrallabor. Die Tumorbewertung gemäß IMWG-Kriterien erfolgte alle 3 Wochen ab Woche 4 während der Behandlung sowie zu Behandlungsende; danach zu den PFS-Follow-up-Visiten, die alle 3 Wochen (±3 Tage) stattfanden bei Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als PD abgebrochen haben. Die Erhebung erfolgte bis zur bestätigten PD gemäß IMWG, Tod, Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder dem Studienende, je nach dem, was zuerst eintrat.

	Datenanalyse: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Für die binären Analysen wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit jeweiliger MRD-Negativität pro Behandlungsarm dargestellt, sowie das inverse RR, inverse OR und die ARD, inklusive der zugehörigen 95%-KI und der 2-seitigen p-Werte. Zur Berechnung des inversen RR inklusive 95%-KI und 2-seitigem p-Wert wurde ein stratifiziertes modifiziertes Poission-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern angewendet, um den Behandlungsunterschied zu schätzen. Das inverse OR inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert wurde mithilfe eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells berechnet. Stratifiziert wurde nach den folgenden Randomisierungsfaktoren: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4) und vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III).
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes MRD-Negativität erfolgte mittels eines standardisierten Verfahrens (clonoSEQ-Test), welches auf gezielter NGS basiert, mit einem objektiven und prädefiniertem Schwellenwert, in einem Zentrallabor. Die Erhebung der MRD-Negativität erfolgte ausschließlich bei spezifisch definiertem, bestätigtem Ansprechen (VGPR+), welches durch die Anwendung international anerkannter, klar definierter IMWG-Kriterien von einem verblindeten IRC evaluiert wurde. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die

Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt MRD-Negativitätsrate als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**	**D-Vd N = 251**	**B-Vd vs. D-Vd**		
	n (%)	**n (%)**	**Inverses RR[a] [95%-KI] p-Wert**	**Inverses OR[b] [95%-KI] p-Wert**	**ARD[a] [95%-KI]**
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR)	61 (25)	26 (10)	0,41 [0,27; 0,63] 0,00004	0,34 [0,21; 0,56] 0,00003	0,15 [0,08; 0,21]
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)	94 (39)	45 (18)	0,46 [0,34; 0,63] < 0,00001	0,34 [0,23; 0,52] < 0,00001	0,21 [0,13; 0,29]
Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate	26 (11)	4 (2)	0,15 [0,05; 0,42] 0,00034	0,14 [0,05; 0,39] 0,00024	0,09 [0,05; 0,13]
Anhaltende MRD-Negativitätsrate	35 (14)	11 (4)	0,31 [0,16; 0,59] 0,00035	0,27 [0,13; 0,54] 0,00027	0,10 [0,05; 0,15]

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: Inverses RR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) und ARD (inkl. 95%-KI) berechnet mittels modifizierten Poisson-Regressionsmodells mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Wenn das Modell nicht konvergierte, wurden das inverse RR und ARD unadjustiert, basierend auf der Vierfeldertafel, berechnet.

b: Inverses OR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) berechnet mittels logistisches Regressionsmodells adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das inverse OR unadjustiert, basierend auf der Vierfeldertafel, berechnet.

Ein inverses RR bzw. inverses OR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

MRD-Negativitätsrate (sCR/CR)

In der Studie DREAMM-7 lag bei 25% der Patienten im B-Vd-Arm und 10% der Patienten im D-Vd-Arm eine MRD-Negativität (sCR/CR) vor. Für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate (sCR/CR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,63]; p = 0,00004).

MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)

In der Studie DREAMM-7 lag bei 39% der Patienten im B-Vd-Arm und 18% der Patienten im D-Vd-Arm eine MRD-Negativität (sCR/CR/VGPR) vor. Für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,46 [0,34; 0,63]; p < 0,00001).

Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate

In der Studie DREAMM-7 lag bei 11% der Patienten im B-Vd-Arm und 2% der Patienten im D-Vd-Arm eine Bildgebung plus MRD-Negativität vor. Für den Endpunkt Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,15 [0,05; 0,42]; p = 0,00034).

Anhaltende MRD-Negativitätsrate

In der Studie DREAMM-7 lag bei 14% der Patienten im B-Vd-Arm und 4% der Patienten im D-Vd-Arm eine anhaltende MRD-Negativität vor. Für den Endpunkt anhaltende MRD-Negativitätsrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd (Inverses RR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,59]; p = 0,00035).

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.6 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität und der patientenberichteten krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen. In der Nutzenkategorie Morbidität umfasst der EORTC QLQ-C30 3 Symptomskalen (Erschöpfung, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen) und 6 Symptom-Einzelitems (Verstopfung, Diarrhö, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Appetitlosigkeit sowie finanzielle Schwierigkeiten). Die Patienten bewerten dabei die Fragen zu den Symptomskalen und den Einzelsymptomen auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“). Zur Auswertung werden die Antworten auf eine Skala von 0–100 umgerechnet. Höhere Werte stehen hierbei für eine stärker ausgeprägte Symptomatik (Jordan 2014). **Erhebungszeitpunkte:** Der Fragebogen wurde zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12. **Datenanalyse:** Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Im Dossier wurden für die jeweiligen Symptomskalen und Symptomeinzelitems des Endpunktes EORTC QLQ-C30 folgende Analysen dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und letztem Follow-up bezogen auf die Patienten in der ITT-Population (Rücklaufquote) • Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline Die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum ersten Post-Baseline-Auftreten mit dem definierten Responsekriterium in jede Richtung. Das inverse HR bzw. HR inklusive 95%-KI, wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.

	Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up wurden ebenfalls berücksichtigt. Wenn sich der Zustand eines Patienten nicht um ≥ 10 Punkte verbesserte bzw. um ≥ 10 Punkte verschlechterte, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hatte, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert. Es wurden die folgenden supportiven Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population durchgeführt und in Anhang 4-G berichtet: • Deskriptive Auswertung der Werte und der Veränderung der Werte von Baseline für jede Symptomskala bzw. jedes Symptomeinzelitem zu den jeweiligen Visiten (Anzahl der Patienten, Mittelwert inklusive SD, Median, Minimum, Maximum) • Mittlere Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten für jede Symptomskala bzw. jedes Symptomeinzelitem mittels MMRM (Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für mindestens eine Visite, Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für die jeweilige Visite, LS Mean und LS Mean-Veränderung gegenüber Baseline zur jeweiligen Visite inklusive Standardfehler und 95%-KI für jeden Behandlungsarm, LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen inklusive Standardfehler, 95%-KI und p-Wert sowie Hedges'g inklusive 95%-KI) • Grafische Darstellungen der Verlaufskurven der mittleren Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten für jede Symptomskala bzw. jedes Symptomeinzelitem Die Analyse mittels MMRM stellt den Vergleich der Unterschiede gegenüber Baseline zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten dar. Das MMRM-Modell schließt die Behandlung, den Analysezeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt, den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen dem Wert zu Baseline und des Analysezeitpunktes als Kovariaten ein. Alle Kovariaten wurden als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt behandelt. Die Daten, die bei EOT, während des PFS-Follow-up und während des OS-Follow-up erhoben wurden, wurden in die Analysen einbezogen.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lagen die Rücklaufquoten bereits ab Woche 28 unter 70%. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte ist somit als hoch einzustufen.

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

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 28,98 Monate und im D-Vd-Arm 19,63 Monate.

Rücklaufquoten

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 bereits zu Woche 28 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 54% und im D-Vd-Arm bei 63%.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten		
Baseline	236 (97)	230 (92)
Woche 4	219 (90)	223 (89)
Woche 7	209 (86)	209 (83)
Woche 10	204 (84)	210 (84)
Woche 13	202 (83)	205 (82)
Woche 16	196 (81)	194 (77)
Woche 19	188 (77)	181 (72)
Woche 22	187 (77)	184 (73)
Woche 25	177 (73)	180 (72)
Woche 28	176 (72)	167 (67)
Woche 31	169 (70)	148 (59)
Woche 34	163 (67)	156 (62)
Woche 37	160 (66)	150 (60)
Woche 40	162 (67)	143 (57)
Woche 43	152 (63)	128 (51)
Woche 46	151 (62)	128 (51)
Woche 49	153 (63)	130 (52)
Woche 52	145 (60)	125 (50)
Woche 55	150 (62)	115 (46)
Woche 58	139 (57)	111 (44)
Woche 61	138 (57)	107 (43)
Woche 64	142 (58)	105 (42)
Woche 67	133 (55)	97 (39)
Woche 70	134 (55)	96 (38)
Woche 73	133 (55)	92 (37)
Woche 76	125 (51)	95 (38)
Woche 79	125 (51)	91 (36)
Woche 82	120 (49)	96 (38)
Woche 85	124 (51)	85 (34)
Woche 88	123 (51)	85 (34)
Woche 91	118 (49)	80 (32)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 94	104 (43)	78 (31)
Woche 97	113 (47)	70 (28)
Woche 100	120 (49)	67 (27)
Woche 103	111 (46)	66 (26)
Woche 106	108 (44)	69 (27)
Woche 109	108 (44)	63 (25)
Woche 112	109 (45)	64 (25)
Woche 115	104 (43)	63 (25)
Woche 118	106 (44)	62 (25)
Woche 121	99 (41)	61 (24)
Woche 124	98 (40)	56 (22)
Woche 127	93 (38)	55 (22)
Woche 130	95 (39)	53 (21)
Woche 133	84 (35)	53 (21)
Woche 136	83 (34)	52 (21)
Woche 139	87 (36)	53 (21)
Woche 142	74 (30)	50 (20)
Woche 145	78 (32)	50 (20)
Woche 148	78 (32)	49 (20)
Woche 151	77 (32)	46 (18)
Woche 154	74 (30)	43 (17)
Woche 157	75 (31)	46 (18)
Woche 160	71 (29)	44 (18)
Woche 163	73 (30)	43 (17)
Woche 166	74 (30)	43 (17)
Woche 169	64 (26)	33 (13)
Woche 172	65 (27)	39 (16)
Woche 175	62 (26)	33 (13)
Woche 178	56 (23)	26 (10)
Woche 181	48 (20)	21 (8)
Woche 184	41 (17)	18 (7)
Woche 187	42 (17)	16 (6)
Woche 190	29 (12)	14 (6)
Woche 193	24 (10)	12 (5)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 196	25 (10)	9 (4)
Woche 199	17 (7)	9 (4)
Woche 202	12 (5)	7 (3)
Woche 205	12 (5)	4 (2)
Woche 208	9 (4)	2 (< 1)
Woche 211	6 (2)	2 (< 1)
Woche 214	3 (1)	0
Woche 217	4 (2)	0
Woche 220	0	0
Behandlungsende	132 (54)	159 (63)
Letzter Follow-up	95 (39)	104 (41)

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte						
Erschöpfung	162 (67)	4,2 [2,8; 5,6]	152 (61)	2,8 [1,6; 5,1]	1,03 [0,83; 1,29]	0,80041
Schmerz	166 (68)	1,4 [1,4; 2,1]	154 (61)	2,1 [1,4; 2,8]	0,93 [0,74; 1,16]	0,51118
Übelkeit/ Erbrechen	37 (15)	NBB [NBB; NBB]	36 (14)	NBB [NBB; NBB]	1,04 [0,66; 1,65]	0,87291
Dyspnoe	80 (33)	NBB [NBB; NBB]	65 (26)	NBB [NBB; NBB]	0,83 [0,60; 1,15]	0,26915
Schlaflosigkeit	120 (49)	6,9 [4,8; NBB]	104 (41)	24,0 [6,5; NBB]	0,88 [0,68; 1,14]	0,34499
Appetitlosigkeit	63 (26)	NBB [NBB; NBB]	52 (21)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,60; 1,25]	0,45297
Verstopfung	55 (23)	NBB [NBB; NBB]	50 (20)	NBB [NBB; NBB]	0,93 [0,63; 1,37]	0,71762

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Diarrhö	54 (22)	NBB [NBB; NBB]	50 (20)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,65; 1,41]	0,84032
Finanzielle Schwierigkeiten	90 (37)	NBB [NBB; NBB]	79 (31)	NBB [NBB; NBB]	0,89 [0,66; 1,21]	0,49924

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung 67% der Patienten im B-Vd-Arm und 61% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 4,2 Monate (95%-KI: [2,8; 5,6]) und im D-Vd-Arm 2,8 Monate (95%-KI: [1,6; 5,1]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,03 [0,83; 1,29]; p = 0,80041).

In der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz zeigten 68% der Patienten im B-Vd-Arm und 61% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 1,4 Monate (95%-KI: [1,4; 2,1]) und im D-Vd-Arm 2,1 Monate (95%-KI: [1,4; 2,8]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,93 [0,74; 1,16]; p = 0,51118).

In der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen zeigten 15% der Patienten im B-Vd-Arm und 14% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,04 [0,66; 1,65]; p = 0,87291).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Dyspnoe zeigten 33% der Patienten im B-Vd-Arm und 26% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen

nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Dyspnoe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,83 [0,60; 1,15]; p = 0,26915).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Schlaflosigkeit zeigten 49% der Patienten im B-Vd-Arm und 41% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung im B-Vd-Arm betrug 6,9 Monate (95%-KI: [4,8; NBB]) und im D-Vd-Arm 24,0 Monate (95%-KI: [6,5; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,88 [0,68; 1,14]; p = 0,34499).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Appetitlosigkeit zeigten 26% der Patienten im B-Vd-Arm und 21% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Appetitlosigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,87 [0,60; 1,25]; p = 0,45297).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Verstopfung zeigten 23% der Patienten im B-Vd-Arm und 20% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Verstopfung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,93 [0,63; 1,37]; p = 0,71762).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Diarrhö zeigten 22% der Patienten im B-Vd-Arm und 20% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,96 [0,65; 1,41]; p = 0,84032).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Finanzielle Schwierigkeiten zeigten 37% der Patienten im B-Vd-Arm und 31% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,89 [0,66; 1,21]; p = 0,49924).

In Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-21 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt.

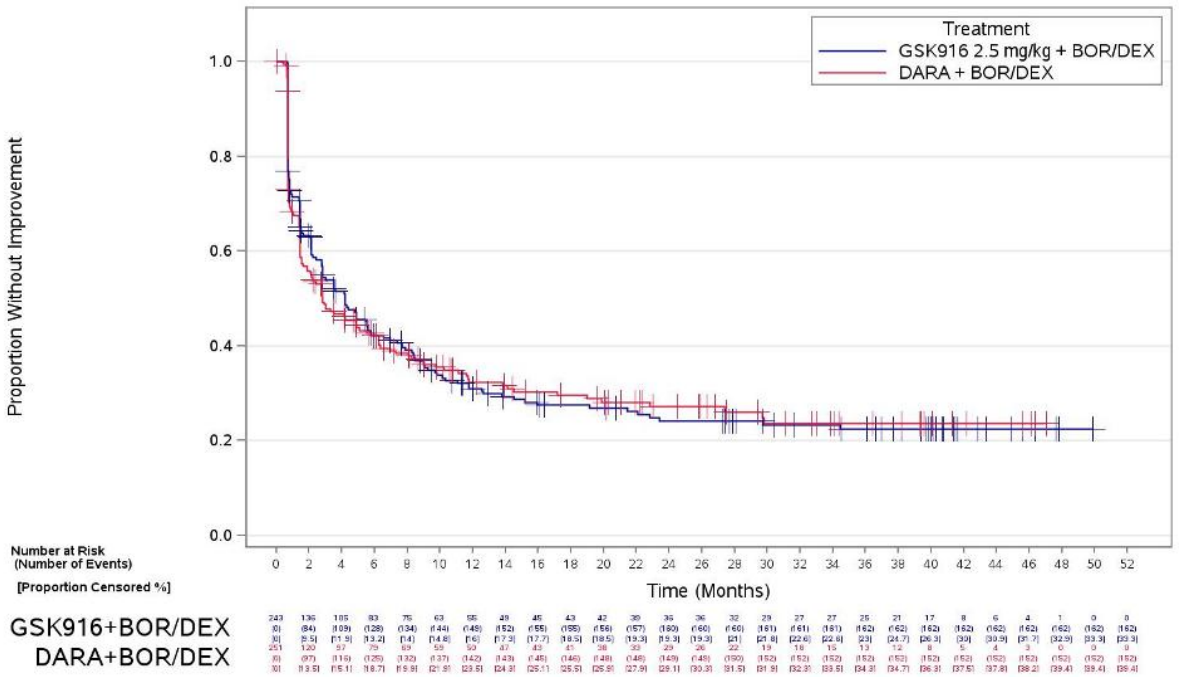

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

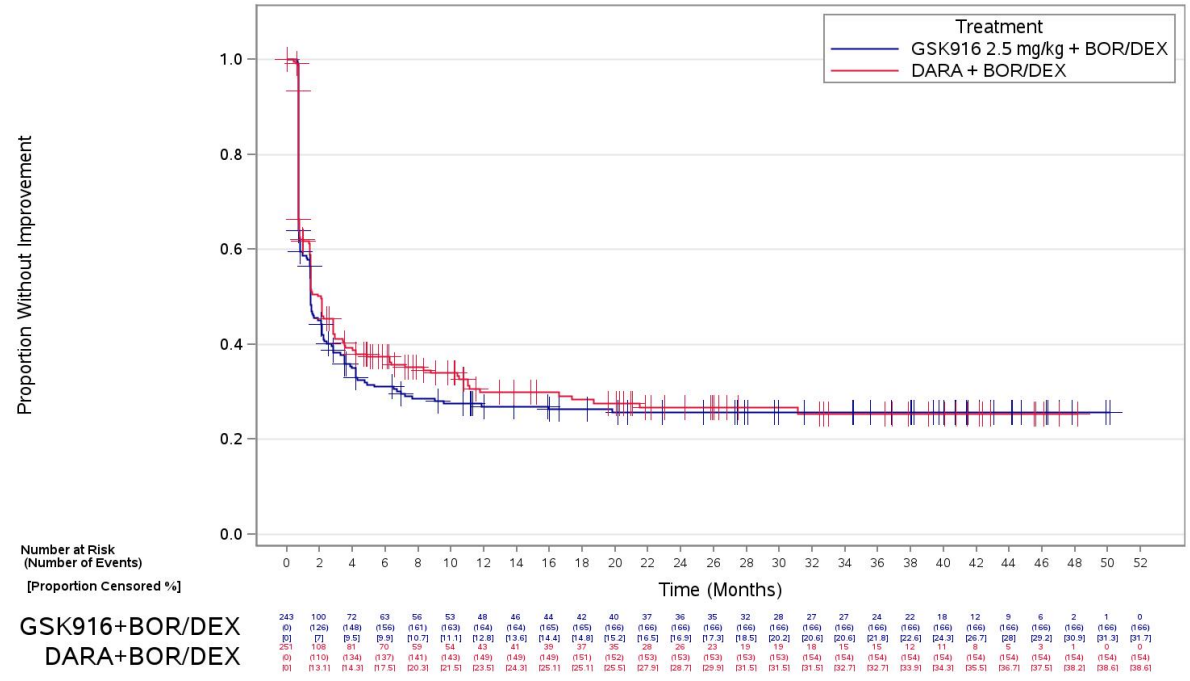

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schmerz – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

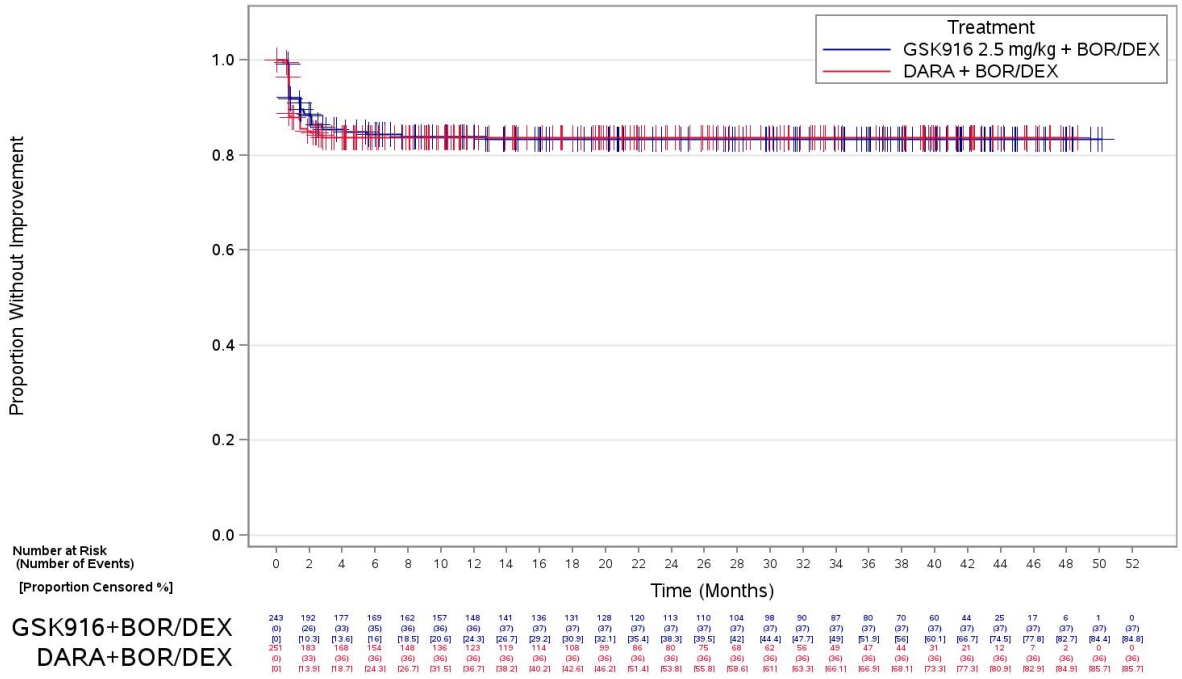

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

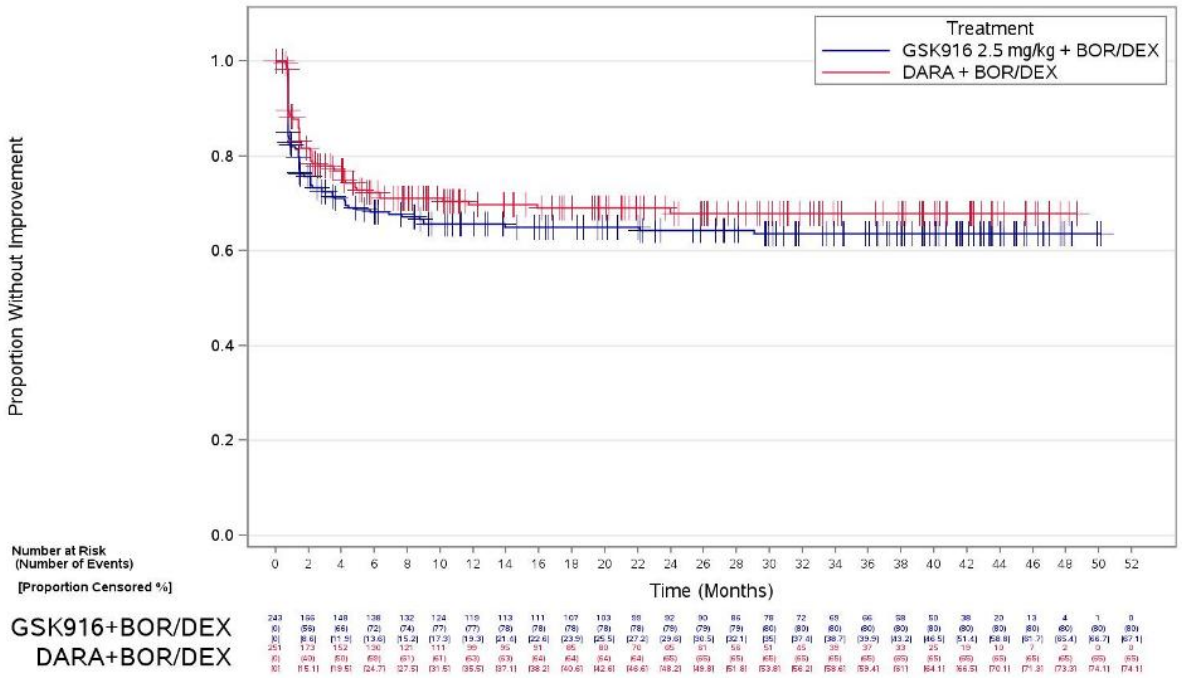

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

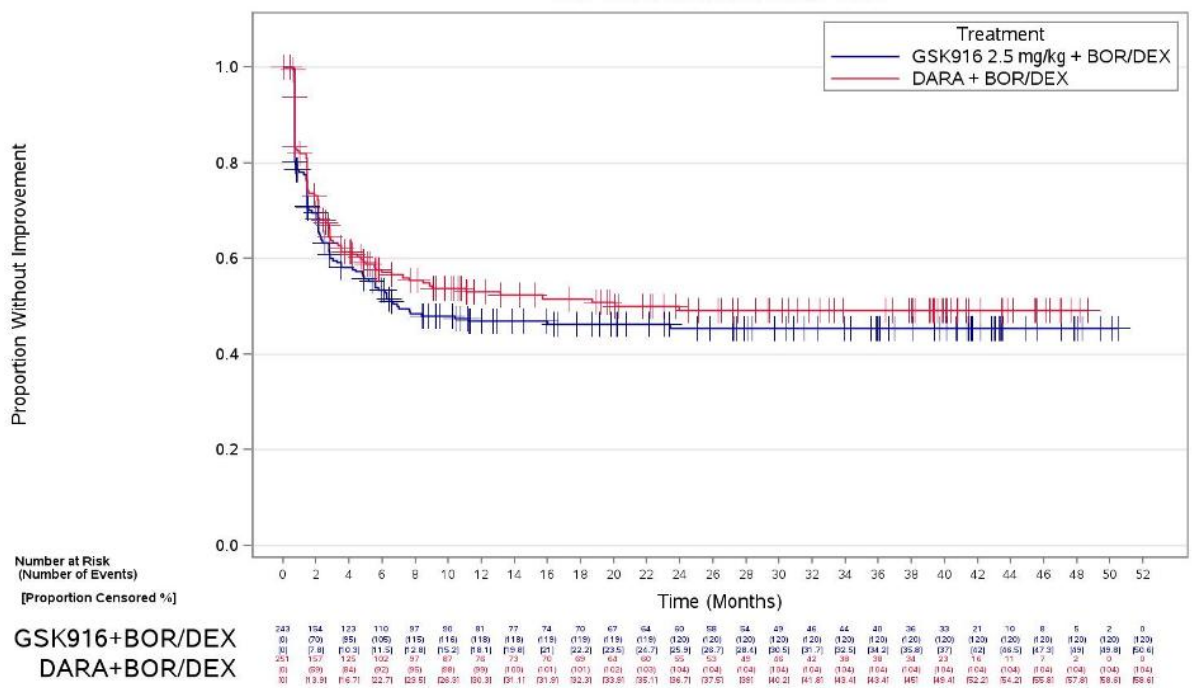

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

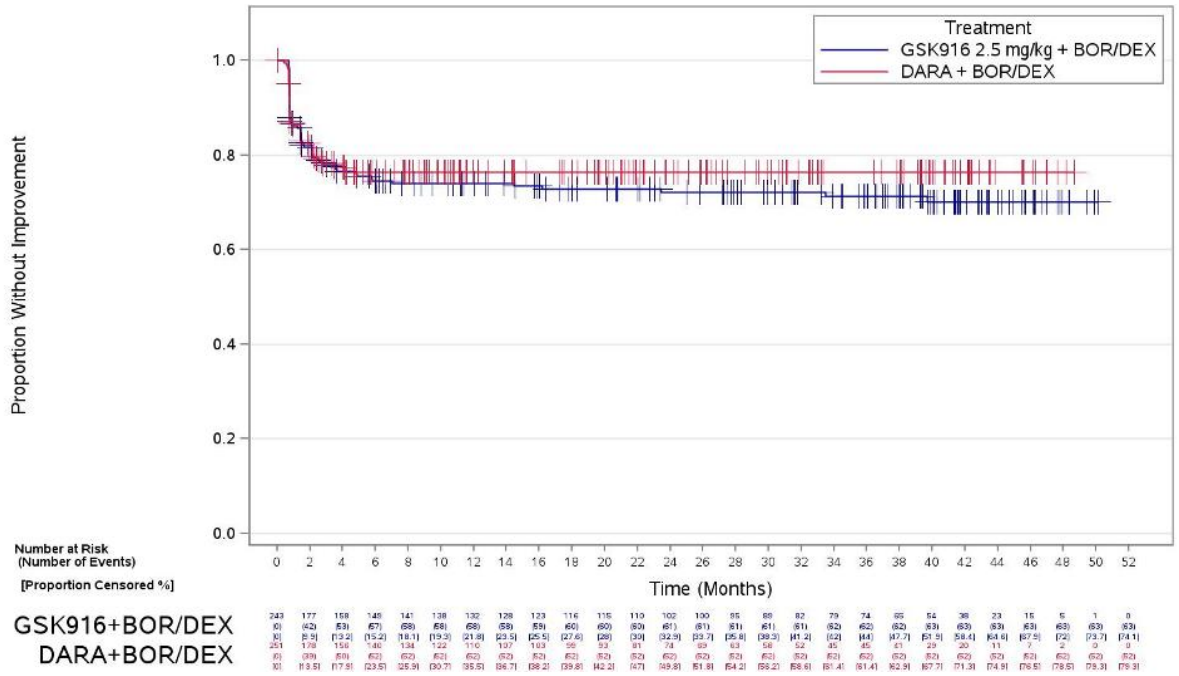

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

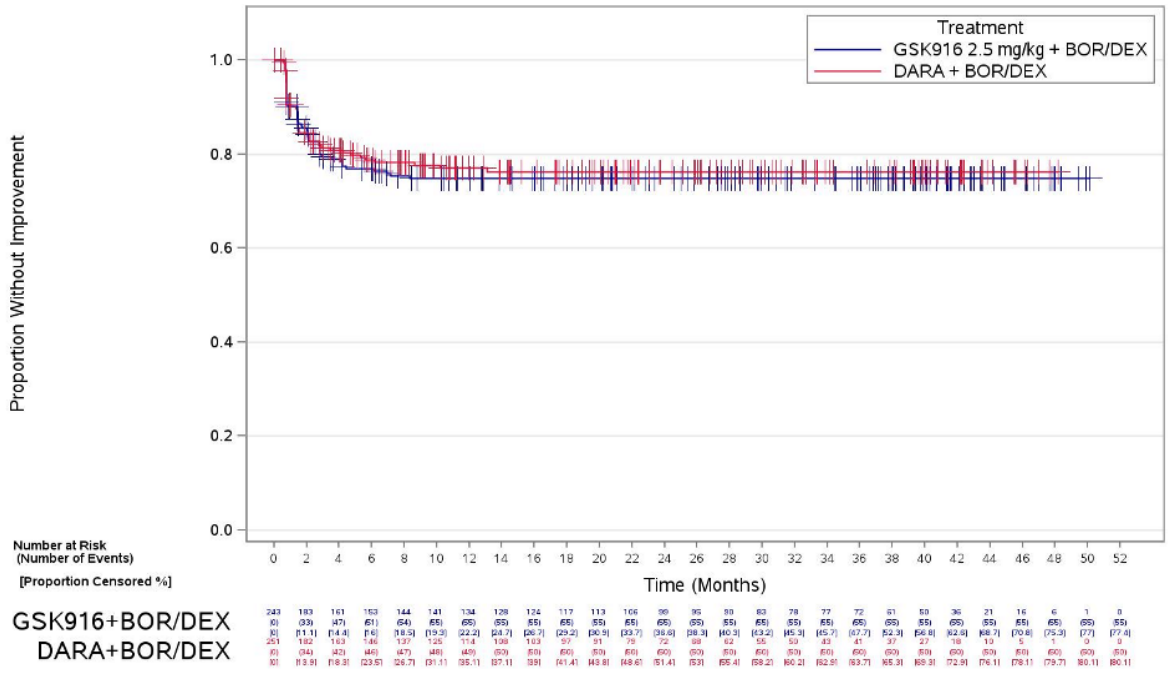

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

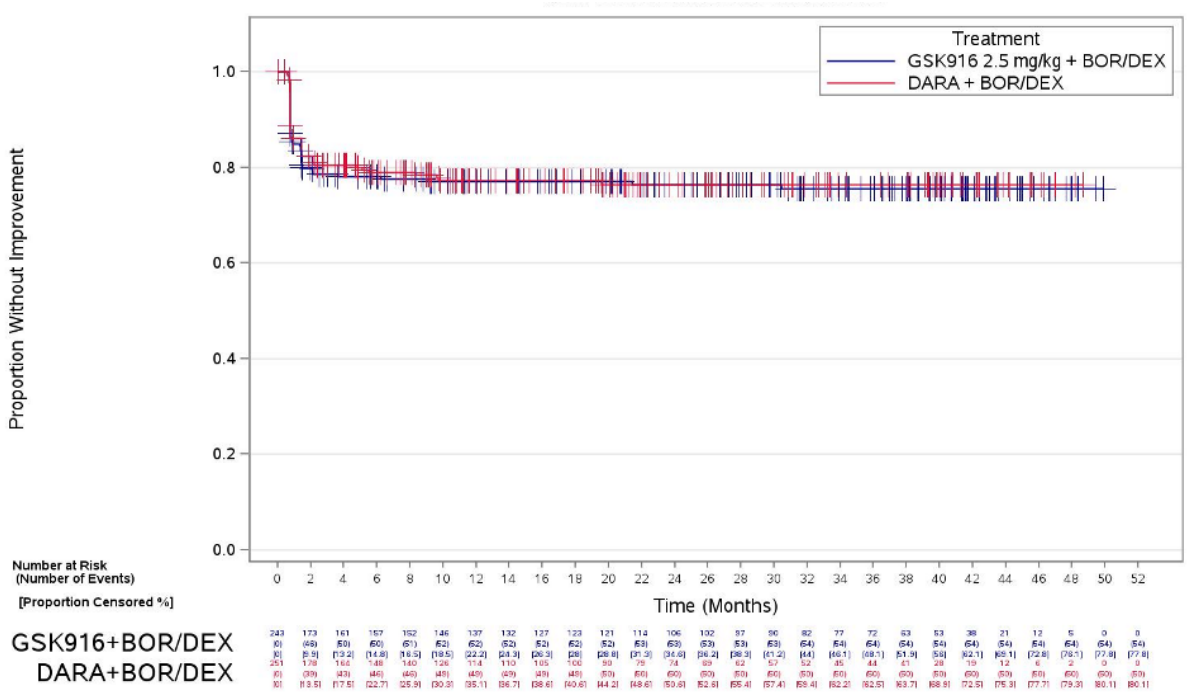

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

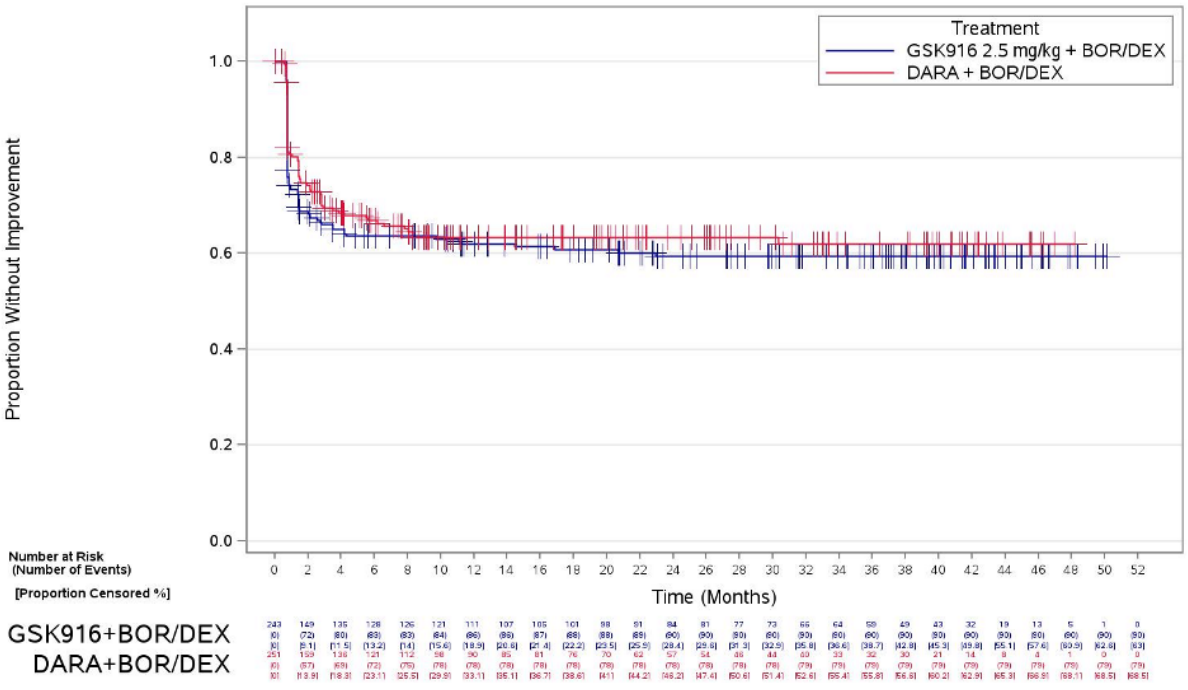

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Erschöpfung	192 (79)	1,4 [1,4; 2,1]	180 (72)	1,9 [1,4; 2,1]	1,05 [0,86; 1,29]	0,65675
Schmerz	162 (67)	4,2 [3,5; 5,0]	155 (62)	3,4 [2,8; 4,2]	0,91 [0,73; 1,13]	0,39954
Übelkeit/ Erbrechen	149 (61)	6,2 [4,9; 9,8]	123 (49)	8,3 [6,2; 15,9]	1,19 [0,94; 1,51]	0,15283
Dyspnoe	145 (60)	5,6 [3,5; 8,3]	141 (56)	4,1 [2,8; 6,9]	0,93 [0,74; 1,17]	0,54959
Schlaflosigkeit	149 (61)	4,2 [2,8; 5,6]	140 (56)	3,4 [2,2; 4,9]	0,96 [0,76; 1,20]	0,71952
Appetitlosigkeit	158 (65)	5,3 [4,1; 6,3]	136 (54)	6,5 [5,0; 8,5]	1,16 [0,92; 1,46]	0,21947
Verstopfung	142 (58)	3,7 [2,8; 8,3]	148 (59)	3,5 [2,1; 4,9]	0,83 [0,66; 1,05]	0,10888
Diarrhö	151 (62)	5,8 [4,9; 7,0]	132 (53)	5,6 [4,9; 6,7]	1,05 [0,83; 1,33]	0,68235
Finanzielle Schwierigkeiten	107 (44)	31,1 [15,2; 44,7]	102 (41)	29,0 [13,8; 42,8]	0,91 [0,70; 1,20]	0,52131

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung 79% der Patienten im B-Vd-Arm und 72% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 1,4 Monate (95%-KI: [1,4; 2,1]) und im D-Vd-Arm 1,9 Monate (95%-KI: [1,4; 2,1]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,86; 1,29]; p = 0,65675).

In der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz zeigten 67% der Patienten im B-Vd-Arm und 62% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 4,2 Monate (95%-KI: [3,5; 5,0]) und im D-Vd-Arm 3,4 Monate (95%-KI: [2,8; 4,2]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,13]; p = 0,39954).

In der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen zeigten 61% der Patienten im B-Vd-Arm und 49% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 6,2 Monate (95%-KI: [4,9; 9,8]) und im D-Vd-Arm 8,3 Monate (95%-KI: [6,2; 15,9]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit/Erbrechen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,19 [0,94; 1,51]; p = 0,15283).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Dyspnoe zeigten 60% der Patienten im B-Vd-Arm und 56% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 5,6 Monate (95%-KI: [3,5; 8,3]) und im D-Vd-Arm 4,1 Monate (95%-KI: [2,8; 6,9]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Dyspnoe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,93 [0,74; 1,17]; p = 0,54959).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Schlaflosigkeit zeigten 61% der Patienten im B-Vd-Arm und 56% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 4,2 Monate (95%-KI: [2,8; 5,6]) und im D-Vd-Arm 3,4 Monate (95%-KI: [2,2; 4,9]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Schlaflosigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,96 [0,76; 1,20]; p = 0,71952).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Appetitlosigkeit zeigten 65% der Patienten im B-Vd-Arm und 54% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 5,3 Monate (95%-KI: [4,1; 6,3]) und im D-Vd-Arm 6,5 Monate (95%-KI: [5,0; 8,5]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Appetitlosigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,16 [0,92; 1,46]; p = 0,21947).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Verstopfung zeigten 58% der Patienten im B-Vd-Arm und 59% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 3,7 Monate (95%-KI: [2,8; 8,3]) und im D-Vd-Arm 3,5 Monate (95%-KI: [2,1; 4,9]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Verstopfung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,83 [0,66; 1,05]; p = 0,10888).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Diarrhö zeigten 62% der Patienten im B-Vd-Arm und 53% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 5,8 Monate (95%-KI: [4,9; 7,0]) und im D-Vd-Arm 5,6 Monate (95%-KI: [4,9; 6,7]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Diarrhö zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,83; 1,33]; p = 0,68235).

In dem EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Finanzielle Schwierigkeiten zeigten 44% der Patienten im B-Vd-Arm und 41% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 31,1 Monate (95%-KI: [15,2; 44,7]) und im D-Vd-Arm 29,0 Monate (95%-KI: [13,8; 42,8]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Symptomeinzelitem Finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,70; 1,20]; p = 0,52131).

In Abbildung 4-22 bis Abbildung 4-30 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

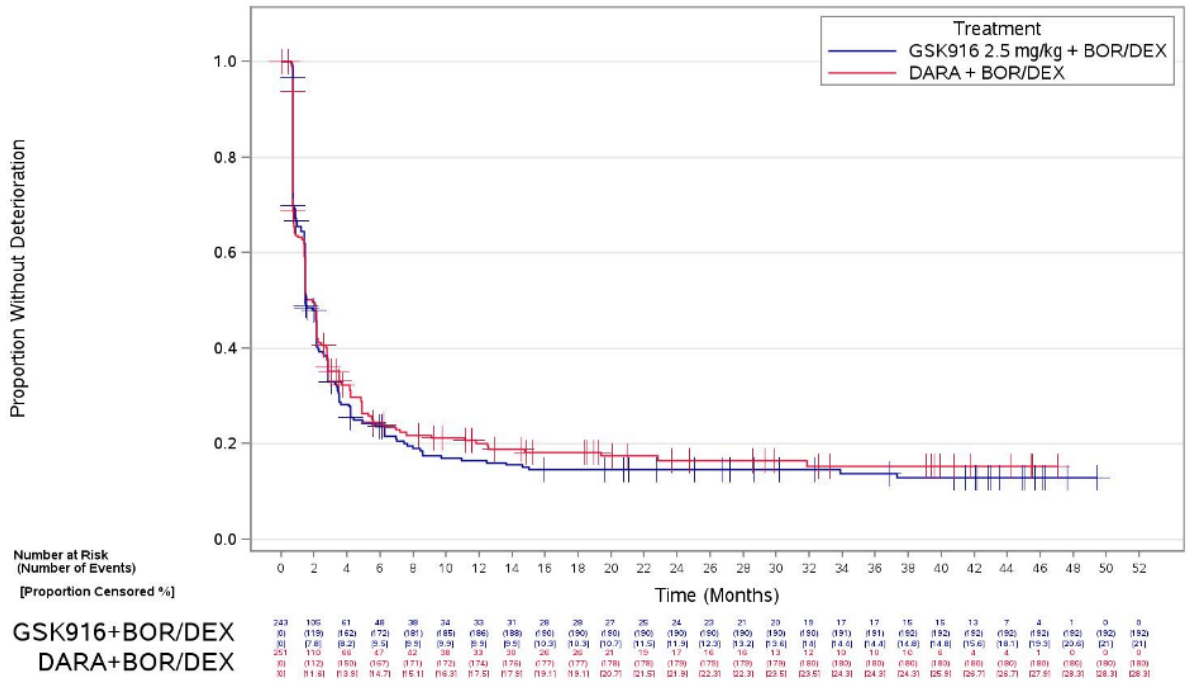

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

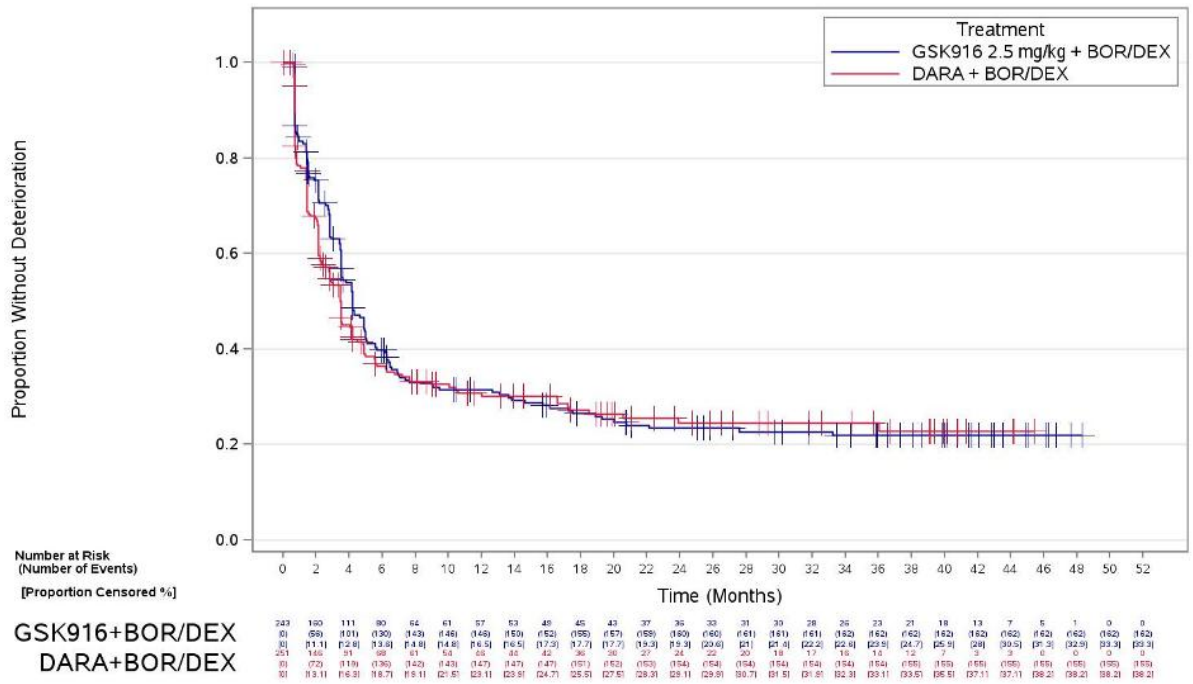

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schmerz – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

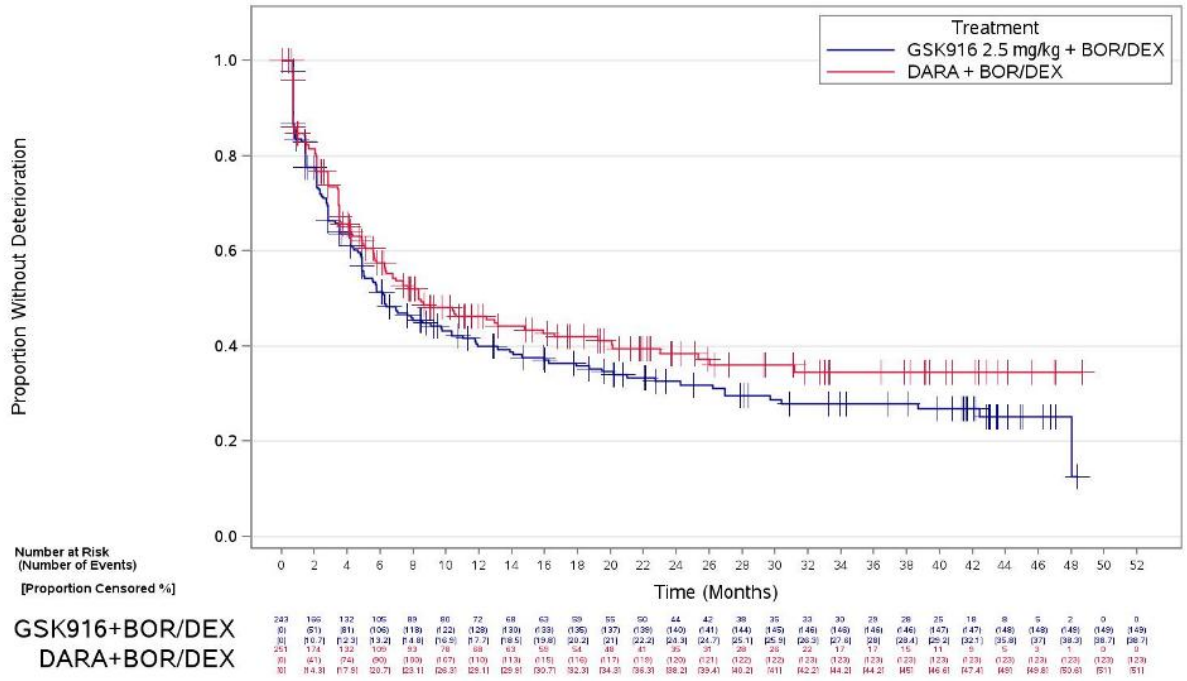

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

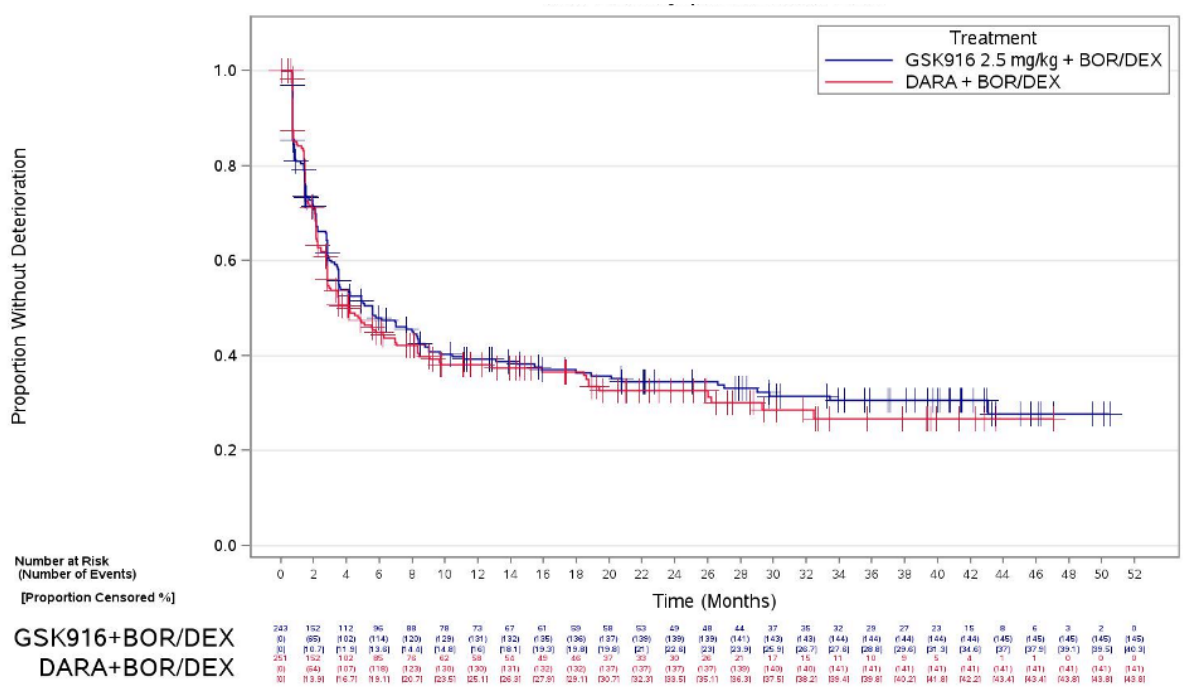

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

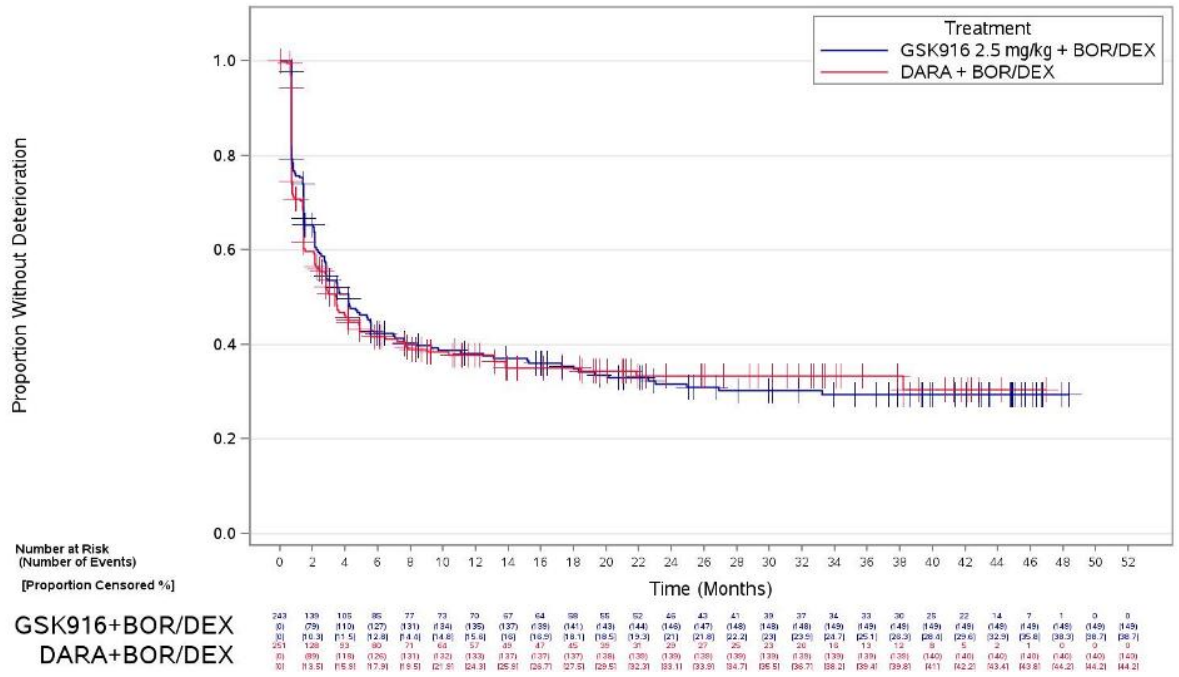

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

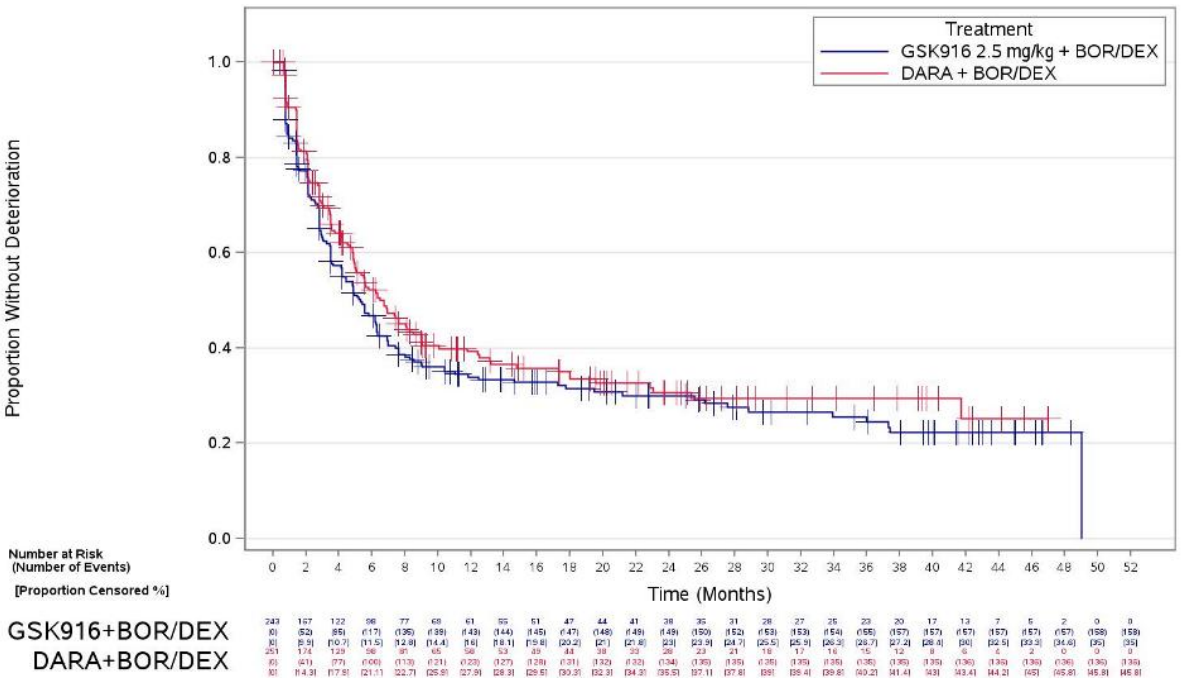

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

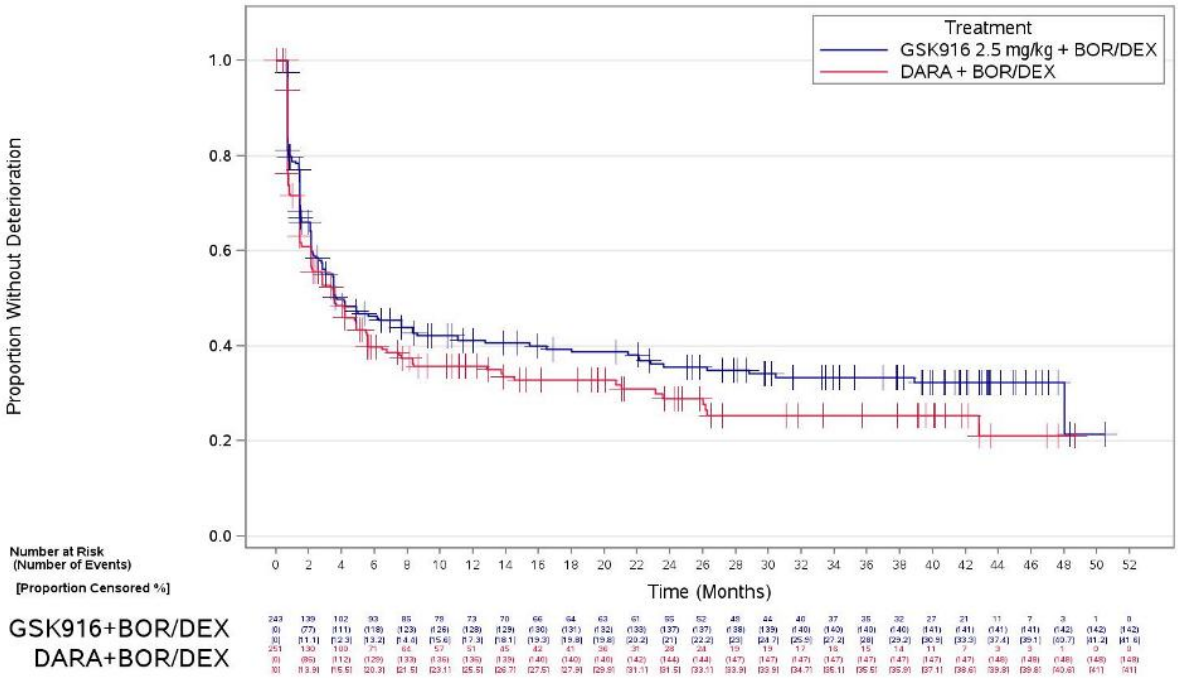

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

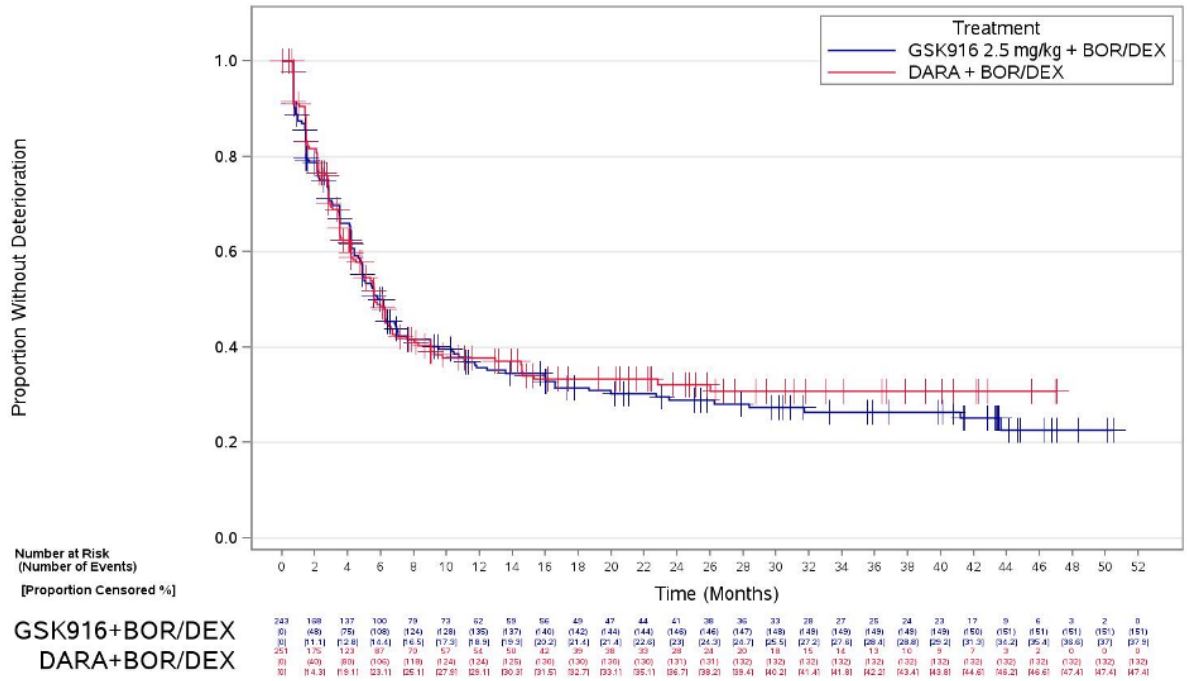

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

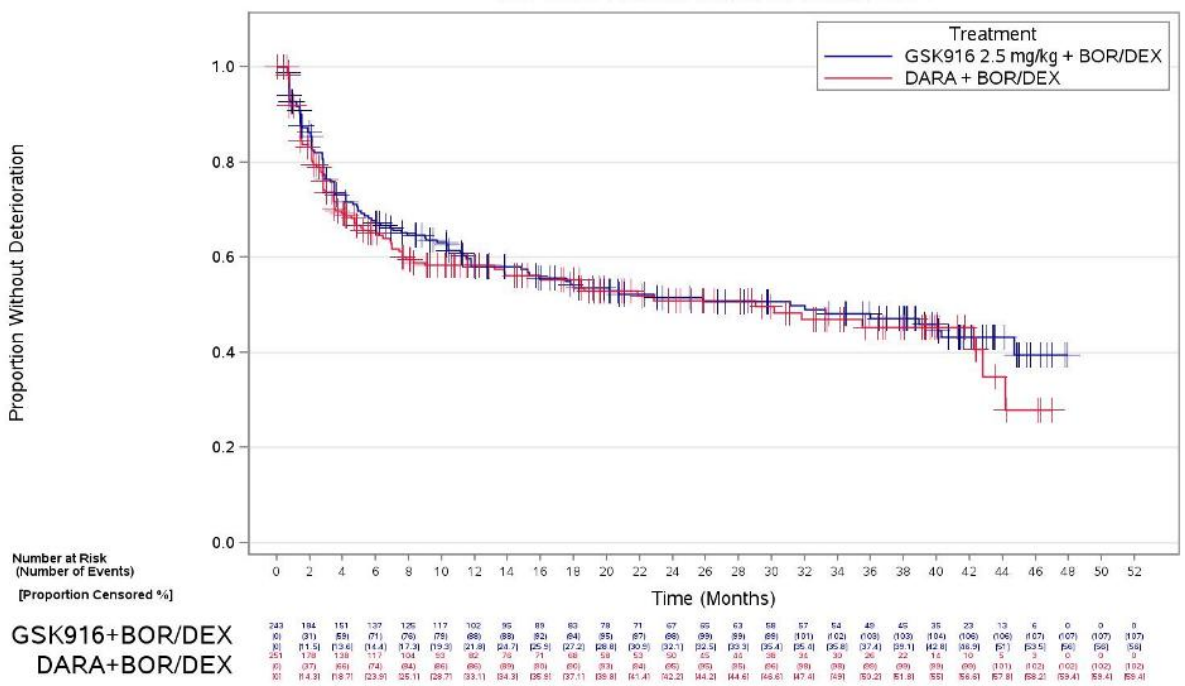

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.7 EORTC-IL52 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes EORTC-IL52 – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Der EORTC QLQ-MY20 ist eine Ergänzung des EORTC QLQ-C30-Instruments, welcher als myelomspezifisches Modul bei Patienten mit MM eingesetzt wird (Aaronson 1993; Cocks 2007). Das Modul umfasst 20 Fragen, die sich auf 4 myelomspezifische Domänen beziehen: Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung (Morbidität) sowie Zukunftsperspektive und Körperbild (Gesundheitsbezogene Lebensqualität). 3 der 4 QLQ-MY20-Domänen sind Multi-Item-Skalen: Krankheitssymptome (beinhaltet Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Hüftschmerzen, Arm- oder Schulterschmerzen, Brustschmerzen und Schmerzen, die mit zunehmender Aktivität zunehmen); Nebenwirkungen der Behandlung (beinhaltet Schläfrigkeit, Durst, Krankheitsgefühl, trockener Mund, Haarausfall, Niedergeschlagenheit durch Haarausfall, kribbelnde Hände oder Füße, Ruhelosigkeit/Unruhe, Verdauungsstörungen/Sodbrennen und brennende oder wunde Augen); und Zukunftsperspektive (beinhaltet Sorge um Tod und Gesundheit in der Zukunft und Denken an Krankheit). Die Körperbild-Skala ist eine Einzelskala, die sich mit der physischen Attraktivität befasst. Wie beim EORTC QLQ-C30 werden auch beim EORTC QLQ-MY20 vom Patienten die Antwortoptionen auf einer Likert-Skala bewertet (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“). Die Domänen-Werte werden gemittelt und linear in einen Wert von 0–100 umgewandelt. In der DREAMM-7 wurde nur die Domäne zu den Krankheitssymptomen (EORTC-IL52) ausgewertet. Ein hoher Wert in der Krankheitssymptom-Skala stellt ein hohes Maß an Symptomatik oder Problemen dar (Jordan 2014). **Erhebungszeitpunkte**: In der Studie DREAMM-7 wurde der Teil-Fragebogen EORTC-IL52 (ausschließlich die Domäne Krankheitssymptome) zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12. **Datenanalyse**: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Im Dossier wurden für die Domäne zu den Krankheitssymptomen des Endpunktes EORTC-IL52 folgende Analysen dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und dem letzten Follow-up bezogen auf die Patienten in der ITT-Population (Rücklaufquote) • Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline Die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum ersten Post-Baseline-Auftreten mit dem definierten Responsekriterium in jede Richtung.

	Das inverse HR bzw. HR inklusive 95%-KI wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up wurden ebenfalls berücksichtigt. In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet. Wenn sich der Zustand eines Patienten nicht um ≥ 10 Punkte verbesserte bzw. um ≥ 10 Punkte verschlechterte, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hat, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert. Es wurden die folgenden supportiven Analysen für den Endpunkt EORTC-IL52 in der ITT-Population durchgeführt und in Anhang 4-G berichtet: • Deskriptive Auswertung der Werte und der Veränderung der Werte von Baseline für die Domäne zu den Krankheitssymptomen zu den jeweiligen Visiten (Anzahl der Patienten, Mittelwert inklusive SD, Median, Minimum, Maximum) • Mittlere Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten für Domäne zu den Krankheitssymptomen mittels MMRM (Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für mindestens eine Visite, Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für die jeweilige Visite, LS Mean und LS Mean-Veränderung gegenüber Baseline zur jeweiligen Visite inklusive Standardfehler und 95%-KI für jeden Behandlungsarm, LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen inklusive Standardfehler, 95%-KI und p-Wert sowie Hedges' g inklusive 95%-KI) • Grafische Darstellungen der Verlaufskurven der mittleren Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten Die Analyse mittels MMRM stellt den Vergleich der Unterschiede gegenüber Baseline zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten dar. Das MMRM-Modell schließt die Behandlung, den Analysezeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt, den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen dem Wert zu Baseline und des Analysezeitpunktes als Kovariaten ein. Alle Kovariaten wurden als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt behandelt. Die Daten, die bei EOT, während des PFS-Follow-up und während des OS-Follow-up erhoben wurden, wurden in die Analysen einbezogen.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC-IL52 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lagen die Rücklaufquoten bereits ab Woche 28 unter 70%. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte ist somit als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-IL52 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt EORTC-IL52 betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 28,98 Monate und im D-Vd-Arm 19,63 Monate.

Rücklaufquoten

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt EORTC-IL52 bereits zu Woche 28 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 54% und im D-Vd-Arm bei 63%.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den EORTC-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
EORTC-IL52 Rücklaufquoten		
Baseline	235 (97)	228 (91)
Woche 4	216 (89)	216 (86)
Woche 7	209 (86)	209 (83)
Woche 10	203 (84)	208 (83)
Woche 13	201 (83)	205 (82)
Woche 16	195 (80)	194 (77)
Woche 19	188 (77)	180 (72)
Woche 22	187 (77)	184 (73)
Woche 25	177 (73)	179 (71)
Woche 28	176 (72)	167 (67)
Woche 31	169 (70)	148 (59)
Woche 34	163 (67)	155 (62)
Woche 37	160 (66)	150 (60)
Woche 40	161 (66)	143 (57)
Woche 43	153 (63)	128 (51)
Woche 46	150 (62)	128 (51)
Woche 49	153 (63)	130 (52)
Woche 52	145 (60)	124 (49)
Woche 55	150 (62)	114 (45)
Woche 58	139 (57)	112 (45)
Woche 61	138 (57)	108 (43)
Woche 64	142 (58)	107 (43)
Woche 67	132 (54)	97 (39)
Woche 70	133 (55)	97 (39)
Woche 73	133 (55)	93 (37)
Woche 76	125 (51)	95 (38)
Woche 79	124 (51)	91 (36)
Woche 82	120 (49)	96 (38)
Woche 85	124 (51)	85 (34)
Woche 88	123 (51)	85 (34)
Woche 91	118 (49)	80 (32)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 94	104 (43)	78 (31)
Woche 97	113 (47)	70 (28)
Woche 100	119 (49)	67 (27)
Woche 103	111 (46)	66 (26)
Woche 106	108 (44)	69 (27)
Woche 109	108 (44)	63 (25)
Woche 112	108 (44)	64 (25)
Woche 115	103 (42)	63 (25)
Woche 118	106 (44)	62 (25)
Woche 121	99 (41)	61 (24)
Woche 124	98 (40)	56 (22)
Woche 127	93 (38)	55 (22)
Woche 130	95 (39)	53 (21)
Woche 133	84 (35)	53 (21)
Woche 136	83 (34)	52 (21)
Woche 139	87 (36)	53 (21)
Woche 142	74 (30)	50 (20)
Woche 145	78 (32)	50 (20)
Woche 148	78 (32)	49 (20)
Woche 151	76 (31)	46 (18)
Woche 154	74 (30)	43 (17)
Woche 157	75 (31)	46 (18)
Woche 160	71 (29)	44 (18)
Woche 163	73 (30)	43 (17)
Woche 166	74 (30)	43 (17)
Woche 169	64 (26)	33 (13)
Woche 172	65 (27)	39 (16)
Woche 175	62 (26)	33 (13)
Woche 178	56 (23)	26 (10)
Woche 181	48 (20)	21 (8)
Woche 184	41 (17)	18 (7)
Woche 187	42 (17)	16 (6)
Woche 190	29 (12)	14 (6)
Woche 193	24 (10)	12 (5)

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**	**D-Vd N = 251**
	n (%)	**n (%)**
Woche 196	25 (10)	9 (4)
Woche 199	17 (7)	9 (4)
Woche 202	12 (5)	7 (3)
Woche 205	12 (5)	4 (2)
Woche 208	9 (4)	2 (< 1)
Woche 211	6 (2)	2 (< 1)
Woche 214	3 (1)	0
Woche 217	4 (2)	0
Woche 220	0	0
Behandlungsende	132 (54)	159 (63)
Letzter Follow-up	95 (39)	104 (41)

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte						
EORTC-IL52	168 (69)	1,4 [1,4; 2,1]	152 (61)	2,1 [1,4; 2,8]	0,90 [0,72; 1,12]	0,37017

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der Domäne Krankheitssymptome (EORTC-IL52) 69% der Patienten im B-Vd-Arm und 61% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 1,4 Monate (95%-KI: [1,4; 2,1]) und im D-Vd-Arm 2,1 Monate (95%-KI: [1,4; 2,8]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC-IL52 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,90 [0,72; 1,12]; p = 0,37017).

In Abbildung 4-31 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt.

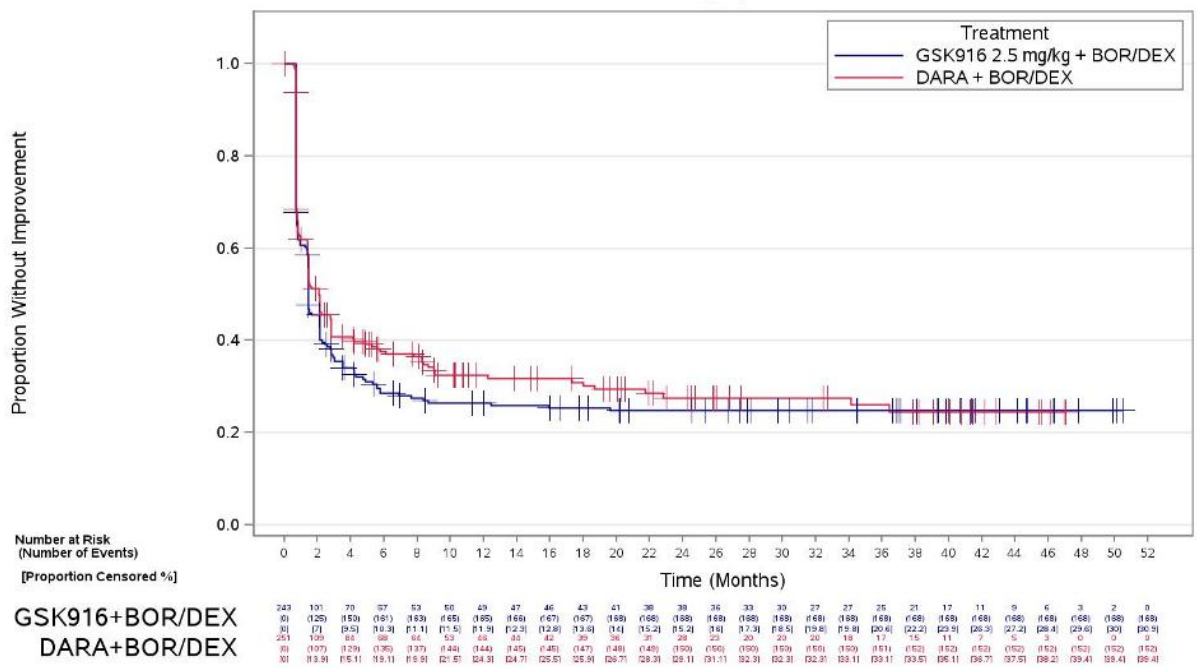

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025b

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
EORTC-IL52	126 (52)	11,8 [6,9; 22,0]	135 (54)	6,2 [4,9; 8,6]	0,79 [0,62; 1,01]	0,06000

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der Domäne Krankheitssymptome (EORTC-IL52) 52% der Patienten im B-Vd-Arm und 54% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 11,8 Monate (95%-KI: [6,9; 22,0]) und im D-Vd-Arm 6,2 Monate (95%-KI: [4,9; 8,6]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im EORTC-IL52 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]; p = 0,06000).

In Abbildung 4-32 ist die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-IL52 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

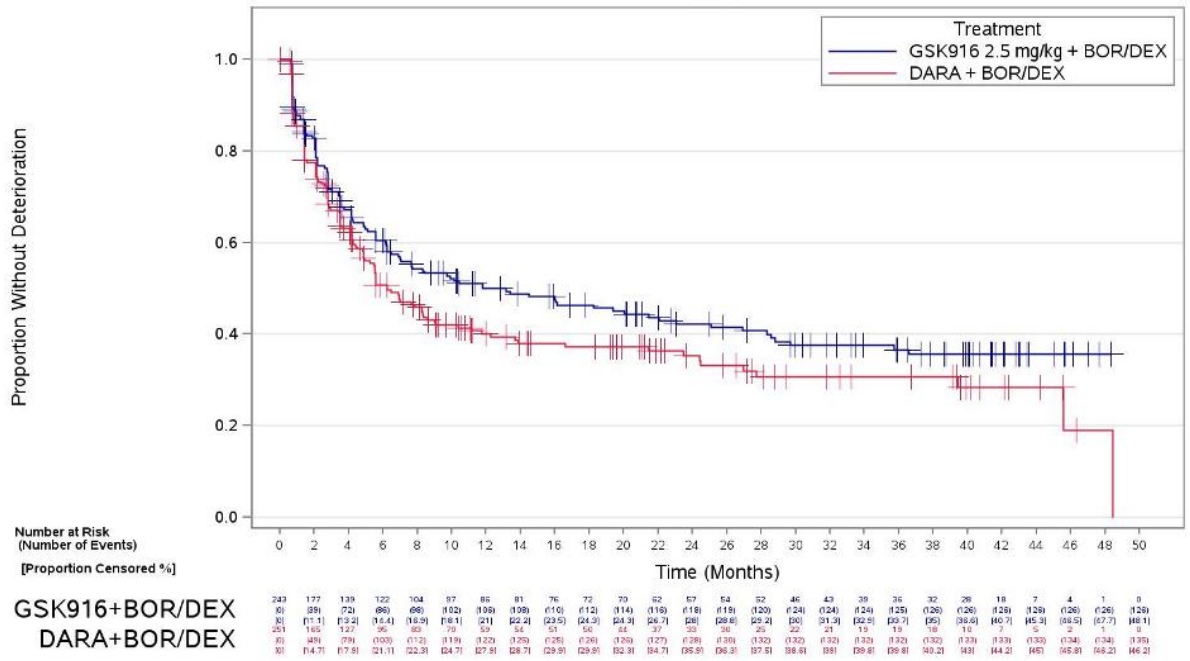

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC-IL52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.8 EQ-5D VAS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunktes EQ-5D VAS – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Beim EQ-5D VAS wird der subjektive Gesundheitszustand des Patienten anhand einer 20 cm langen visuellen Analogskala gemessen, mit den Endpunkten „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ und „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“, die bei 100 bzw. 0 verankert sind. Die Patienten werden gebeten anzugeben, wie sie ihren eigenen Gesundheitszustand einschätzen, indem sie eine Linie von einem Ankerfeld zu dem Punkt auf der EQ-5D VAS ziehen, der ihren eigenen Gesundheitszustand an diesem Tag am besten repräsentiert. **Erhebungszeitpunkte**: In der Studie DREAMM-7 wurde die EQ-5D VAS zu Baseline sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6 und 12. **Datenanalyse:** Die Auswertungen basierten auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Im Dossier wurden für den Endpunkt EQ-5D VAS folgende Analysen dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und letzten Follow-up bezogen auf die Patienten in der ITT-Population (Rücklaufquote) • Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkten (≥ 15% Skalenspannweite) bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkten (≥ 15% Skalenspannweite) bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline Die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum ersten Post-Baseline Auftreten mit dem definierten Responsekriterium in jede Richtung. Das inverse HR bzw. HR inklusive 95%-KI wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up wurden ebenfalls berücksichtigt.

	In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet. Wenn sich der Zustand eines Patienten nicht um ≥ 15 Punkte verbesserte bzw. um ≥ 15 Punkte verschlechterte, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hat, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert. Es wurden die folgenden supportiven Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS in der ITT-Population durchgeführt und in Anhang 4-G berichtet: • Deskriptive Auswertung der Werte und der Veränderung der Werte von Baseline zu den jeweiligen Visiten (Anzahl der Patienten, Mittelwert inklusive SD, Median, Minimum, Maximum) • Mittlere Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten mittels MMRM (Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für mindestens eine Visite, Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für die jeweilige Visite, LS Mean und LS Mean-Veränderung gegenüber Baseline zur jeweiligen Visite inklusive Standardfehler und 95%-KI für jeden Behandlungsarm, LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen inklusive Standardfehler, 95%-KI und p-Wert sowie Hedges'g inklusive 95%-KI) • Grafische Darstellungen der Verlaufskurven der mittleren Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten Die Analyse mittels MMRM stellt den Vergleich der Unterschiede gegenüber Baseline zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten dar. Das MMRM-Modell schließt die Behandlung, den Analysezeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt, den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen dem Wert zu Baseline und des Analysezeitpunktes als Kovariaten ein. Alle Kovariaten wurden als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt behandelt. Die Daten, die bei EOT, während des PFS-Follow-up und während des OS-Follow-up erhoben wurden, wurden in die Analysen einbezogen.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lagen die Rücklaufquoten bereits ab Woche 31 bei unter 70%. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte ist somit als hoch einzustufen.

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

Für den Endpunkt EQ-5D VAS betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 28,98 Monate und im D-Vd-Arm 19,56 Monate.

Rücklaufquoten

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt EQ-5D VAS bereits zu Woche 31 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 53% und im D-Vd-Arm bei 61%.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
EQ-5D VAS Score Rücklaufquoten		
Baseline	235 (97)	225 (90)
Woche 7	207 (85)	209 (83)
Woche 13	201 (83)	202 (80)
Woche 19	191 (79)	186 (74)
Woche 25	181 (74)	179 (71)
Woche 31	170 (70)	161 (64)
Woche 37	167 (69)	151 (60)
Woche 43	158 (65)	147 (59)
Woche 49	159 (65)	134 (53)
Woche 55	149 (61)	123 (49)
Woche 61	143 (59)	115 (46)
Woche 67	135 (56)	100 (40)
Woche 73	143 (59)	97 (39)
Woche 79	134 (55)	103 (41)
Woche 85	129 (53)	94 (37)
Woche 91	128 (53)	88 (35)
Woche 97	109 (45)	76 (30)
Woche 103	120 (49)	76 (30)
Woche 109	113 (47)	72 (29)
Woche 115	113 (47)	70 (28)
Woche 121	105 (43)	69 (27)
Woche 127	98 (40)	60 (24)
Woche 133	98 (40)	59 (24)
Woche 139	88 (36)	52 (21)
Woche 145	81 (33)	54 (22)
Woche 151	80 (33)	50 (20)
Woche 157	75 (31)	47 (19)
Woche 163	80 (33)	45 (18)
Woche 169	67 (28)	38 (15)
Woche 175	64 (26)	36 (14)
Woche 181	51 (21)	21 (8)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 187	43 (18)	18 (7)
Woche 193	26 (11)	11 (4)
Woche 199	19 (8)	10 (4)
Woche 205	12 (5)	5 (2)
Woche 211	7 (3)	1 (< 1)
Woche 217	4 (2)	0
Behandlungsende	130 (53)	154 (61)
Letzter Follow-up	95 (39)	103 (41)

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte						
EQ-5D VAS	96 (40)	34,5 [22,1; NBB]	83 (33)	NBB [20,3; NBB]	1,01 [0,75; 1,35]	0,97669

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der EQ-5D VAS 40% der Patienten im B-Vd-Arm und 33% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte betrug im B-Vd-Arm 34,5 Monate (95%-KI: [22,1; NBB]) und wurde im D-Vd-Arm nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,01 [0,75; 1,35]; p = 0,97669).

In Abbildung 4-33 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt.

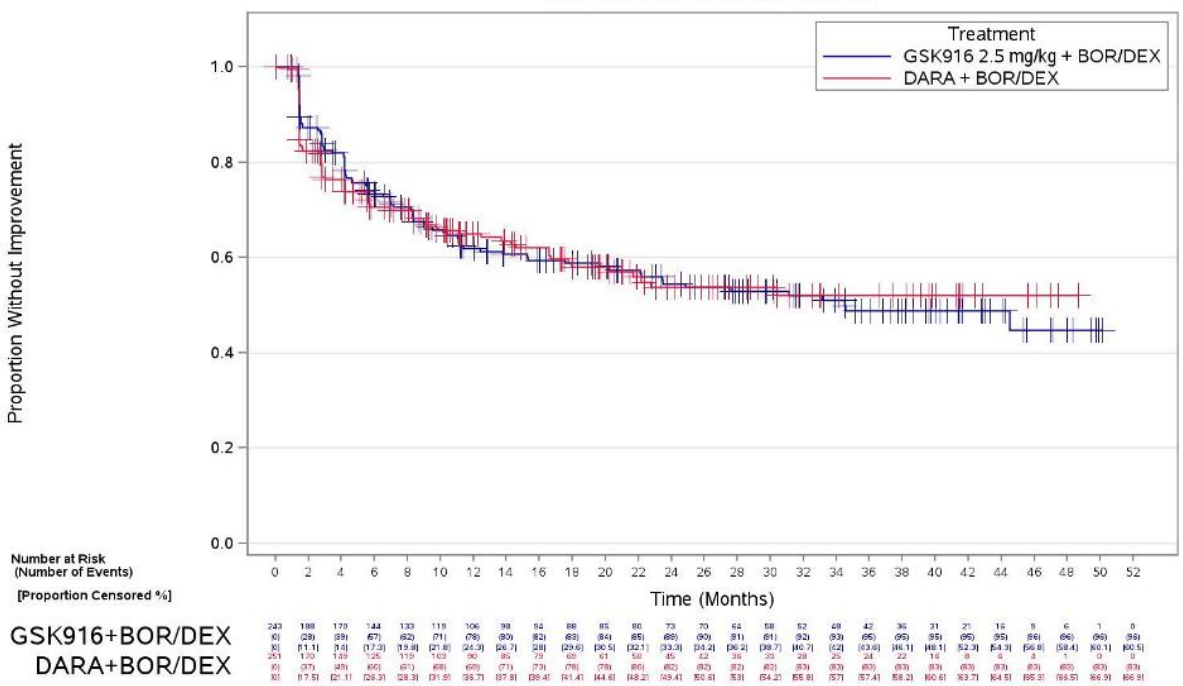

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

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

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**		**D-Vd N = 251**		**B-Vd vs. D-Vd**	
	n (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI]**	**Log-Rank p-Wert[c]**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte						
EQ-5D VAS	122 (50)	9,5 [5,6; 32,5]	107 (43)	13,7 [6,9; NBB]	1,08 [0,84; 1,41]	0,56001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der EQ-5D VAS 50% der Patienten im B-Vd-Arm und 43% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte betrug im B-Vd-Arm 9,5 Monate (95%-KI: [5,6; 32,5]) und im D-Vd-Arm 13,7 Monate (95%-KI: [6,9; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,08 [0,84; 1,41]; p = 0,56001).

In Abbildung 4-34 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

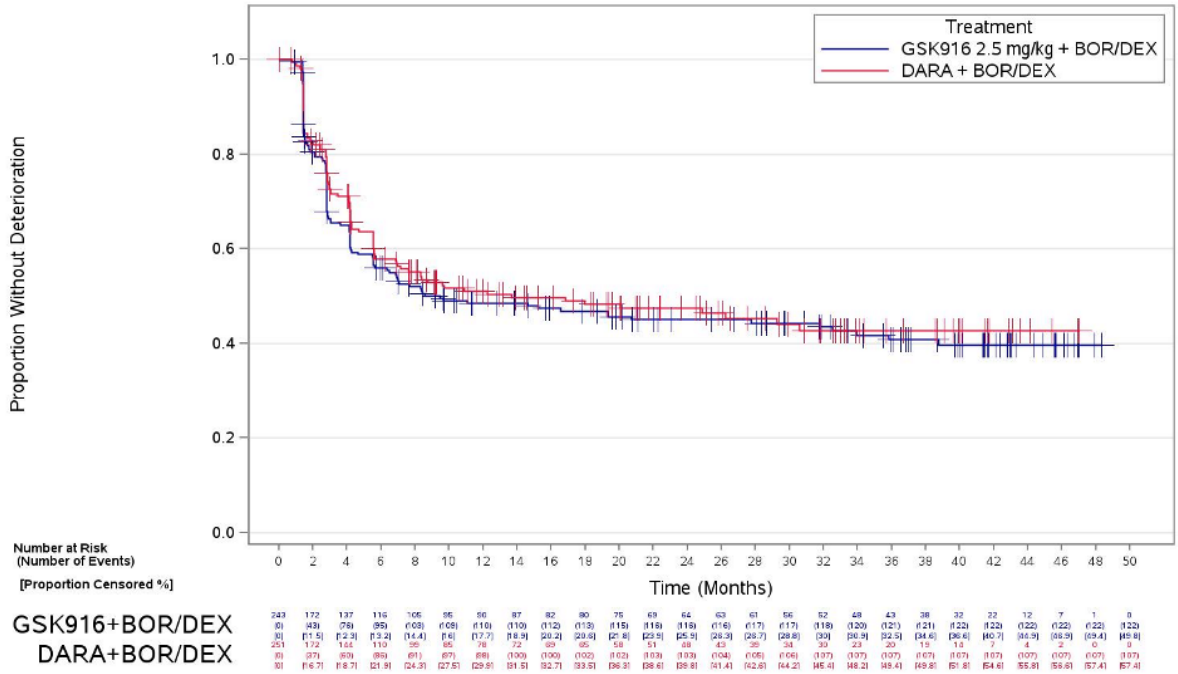

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.9 PGI-Items – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes PGI-Items – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Der PGI ist ein indikations- und symptomübergreifendes, patientenberichtetes Instrument. Der Patient bewertet mit dem PGI of Severity (PGIS) die Schwere seiner Symptome anhand einer 5-stufigen Skala von „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome“ zu Baseline und späteren Zeitpunkten. Im PGI of Change (PGIC) wird eine 5-stufige Skala von „viel besser“ bis „viel schlechter“ vom Patienten beantwortet, wobei der Patient die Veränderung der Symptome im Studienverlauf vergleicht. **Erhebungszeitpunkte**: In der Studie DREAMM-7 wurden der PGIS und der PGIC zu Baseline sowie während der Behandlung alle 6 Wochen, beginnend ab Woche 7 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende in der PFS-Follow-up Periode alle 3 Wochen. **Datenanalyse:** Die Analysen basierten auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Im Dossier wurden für den PGIS folgende Analysen dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und letzten Follow-up bezogen auf die Patienten in der ITT-Population (Rücklaufquote) • Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 1 Punkt (≥ 15% Skalenspannweite) bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt (≥ 15% Skalenspannweite) bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline Die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum ersten Post-Baseline-Auftreten mit dem definierten Responsekriterium in jede Richtung. Wenn sich der Zustand eines Patienten nicht verbesserte bzw. verschlechterte, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hat, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert. Für den PGIC wurden im Dossier folgende Analysen dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und dem letzten Follow-up (Rücklaufquote) • Zeit bis zur ersten Verbesserung (positive Responder) bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline

- Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder) bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline

Dabei wurde die im Rahmen des AMNOG etablierte Definition der positiven und negativen Responder für die Nutzenbewertung herangezogen:

- Positive Responder (oder Patienten mit Verbesserung) wurden definiert als Patienten mit der positiven Antwort „viel besser“ oder „etwas besser“.
- Negative Responder (oder Patienten mit Verschlechterung) wurden definiert als Patienten mit der negativen Antwort „viel schlechter“ oder „etwas schlechter“.

Wenn ein Patient kein positiver Responder bzw. negativer Responder war, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hat, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert.

Das inverse HR bzw. HR inklusive 95%-KI wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. Bewertungen während der PFS-Follow-up wurden ebenfalls berücksichtigt.

In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.

Es wurden die folgenden supportiven Analysen für die Endpunkte PGIS und PGIC in der ITT-Population durchgeführt und in Anhang 4-G berichtet:

- Deskriptive Auswertung der Skalenwerte zu den jeweiligen Visiten (Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt, Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit jeweiligen Skalenwert[-Kategorien])
- Für den PGIS wurden die Veränderungen von Baseline zwischen den beiden Behandlungsarmen unter Verwendung des GLMM bewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt. Dabei wird die Maximum-Likelihood-Methode mit QUAD und einer Logit bzw. kumulativen Logit Link-Funktion verwendet. Das GLMM-Modell schließt die Behandlung, den Analysezeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt, den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen dem Wert zu Baseline und des Analysezeitpunktes als Kovariaten ein.
- Stacked Bar-Grafiken der Werte zu den Visiten

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI-Items in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lagen die Rücklaufquoten bereits zu Woche 31 bei unter 70%. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte ist somit als hoch einzustufen.

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

Für den Endpunkt PGI-Items betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 22,01 Monate und im D-Vd-Arm 12,88 Monate.

Rücklaufquoten

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt PGI-Items bereits zu Woche 31 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 53% und im D-Vd-Arm bei 61%.

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für den PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
PGIC Rücklaufquoten		
Baseline	234 (96)	225 (90)
Woche 7	207 (85)	211 (84)
Woche 13	202 (83)	202 (80)
Woche 19	191 (79)	184 (73)
Woche 25	180 (74)	175 (70)
Woche 31	167 (69)	155 (62)
Woche 37	161 (66)	145 (58)
Woche 43	151 (62)	133 (53)
Woche 49	147 (60)	124 (49)
Woche 55	142 (58)	116 (46)
Woche 61	139 (57)	106 (42)
Woche 67	126 (52)	91 (36)
Woche 73	135 (56)	90 (36)
Woche 79	124 (51)	91 (36)
Woche 85	118 (49)	80 (32)
Woche 91	117 (48)	77 (31)
Woche 97	101 (42)	65 (26)
Woche 103	112 (46)	65 (26)
Woche 109	109 (45)	59 (24)
Woche 115	107 (44)	60 (24)
Woche 121	95 (39)	58 (23)
Woche 127	93 (38)	52 (21)
Woche 133	89 (37)	49 (20)
Woche 139	80 (33)	48 (19)
Woche 145	75 (31)	46 (18)
Woche 151	74 (30)	44 (18)
Woche 157	70 (29)	44 (18)
Woche 163	71 (29)	42 (17)
Woche 169	66 (27)	37 (15)
Woche 175	60 (25)	33 (13)
Woche 181	51 (21)	20 (8)
Woche 187	39 (16)	16 (6)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 193	25 (10)	11 (4)
Woche 199	18 (7)	9 (4)
Woche 205	11 (5)	5 (2)
Woche 211	6 (2)	1 (< 1)
Woche 217	3 (1)	0
Behandlungsende	130 (53)	153 (61)
Letzter Follow-up	32 (13)	7 (3)
Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026		

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
PGIS Rücklaufquoten		
Baseline	235 (97)	226 (90)
Woche 7	207 (85)	210 (84)
Woche 13	201 (83)	203 (81)
Woche 19	190 (78)	184 (73)
Woche 25	180 (74)	176 (70)
Woche 31	167 (69)	155 (62)
Woche 37	160 (66)	145 (58)
Woche 43	150 (62)	133 (53)
Woche 49	146 (60)	124 (49)
Woche 55	141 (58)	116 (46)
Woche 61	139 (57)	106 (42)
Woche 67	126 (52)	91 (36)
Woche 73	135 (56)	90 (36)
Woche 79	124 (51)	91 (36)
Woche 85	118 (49)	79 (31)
Woche 91	117 (48)	77 (31)
Woche 97	101 (42)	64 (25)
Woche 103	112 (46)	65 (26)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 109	109 (45)	58 (23)
Woche 115	107 (44)	60 (24)
Woche 121	95 (39)	59 (24)
Woche 127	93 (38)	52 (21)
Woche 133	89 (37)	49 (20)
Woche 139	80 (33)	48 (19)
Woche 145	75 (31)	46 (18)
Woche 151	74 (30)	44 (18)
Woche 157	70 (29)	44 (18)
Woche 163	71 (29)	42 (17)
Woche 169	66 (27)	37 (15)
Woche 175	60 (25)	33 (13)
Woche 181	51 (21)	20 (8)
Woche 187	39 (16)	16 (6)
Woche 193	25 (10)	11 (4)
Woche 199	18 (7)	9 (4)
Woche 205	11 (5)	5 (2)
Woche 211	6 (2)	1 (< 1)
Woche 217	3 (1)	0
Behandlungsende	130 (53)	154 (61)
Letzter Follow-up	32 (13)	7 (3)

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 1 Punkt						
PGIS	132 (54)	5,6 [4,2; 9,6]	111 (44)	9,2 [5,6; 18,0]	0,89 [0,69; 1,14]	0,32025

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten im PGIS 54% der Patienten im B-Vd-Arm und 44% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 1 Punkt. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 1 Punkt betrug im B-Vd-Arm 5,6 Monate (95%-KI: [4,2; 9,6]) und im D-Vd-Arm 9,2 Monate (95%-KI: [5,6; 18,0]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 1 Punkt im PGIS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,89 [0,69; 1,14]; p = 0,32025).

In Abbildung 4-35 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt.

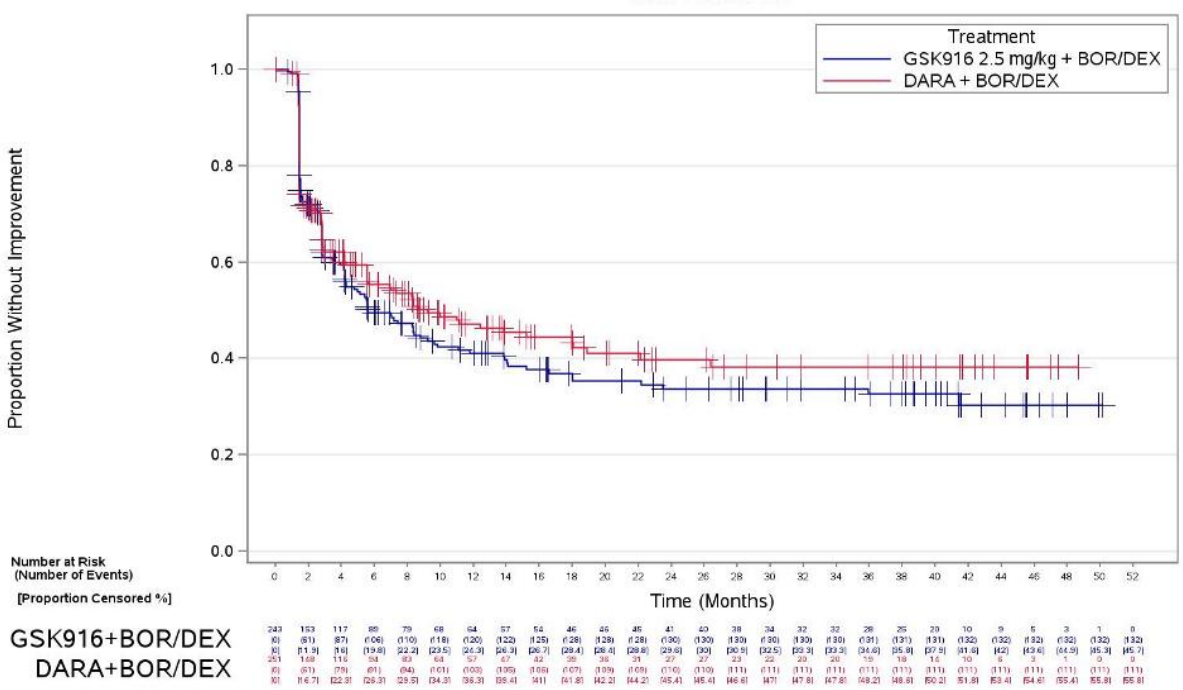

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**		**D-Vd N = 251**		**B-Vd vs. D-Vd**	
	n (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI]**	**Log-Rank p-Wert[c]**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt						
PGIS	116 (48)	9,5 [5,6; 34,5]	109 (43)	8,4 [4,2; 26,2]	0,94 [0,73; 1,22]	0,67191

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten im PGIS 48% der Patienten im B-Vd-Arm und 43% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 1 Punkt. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt betrug im B-Vd-Arm 9,5 Monate (95%-KI: [5,6; 34,5]) und im D-Vd-Arm 8,4 Monate (95%-KI: [4,2; 26,2]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im PGIS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,73; 1,22]; p = 0,67191).

In Abbildung 4-36 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

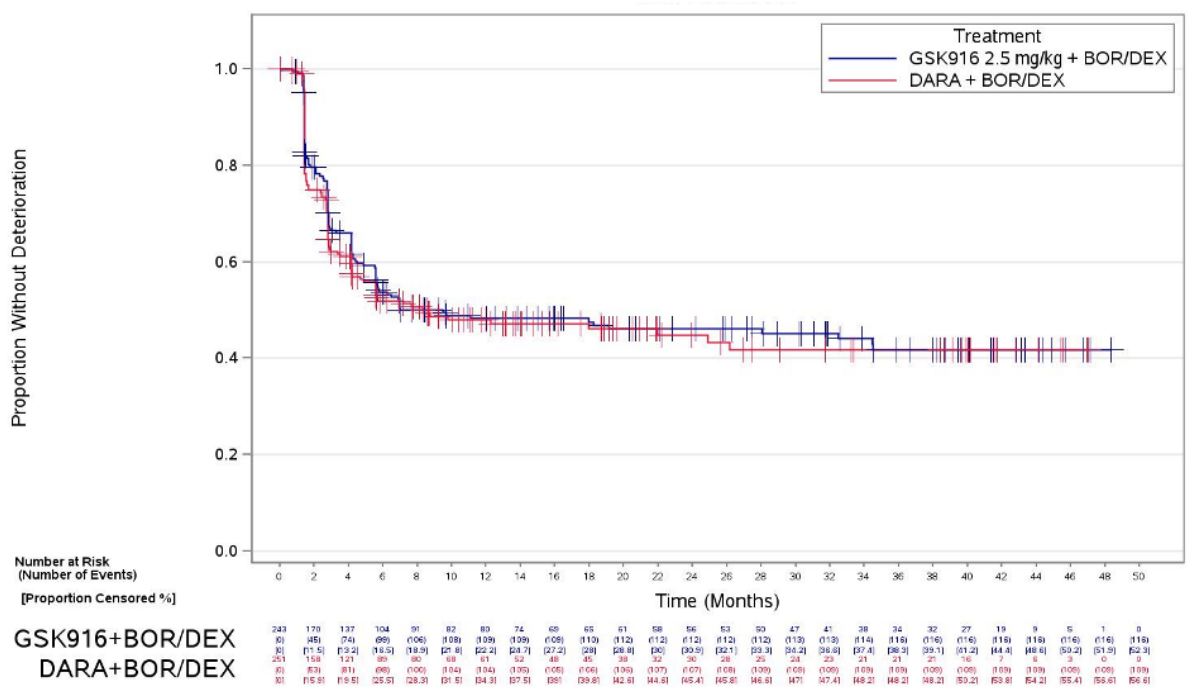

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zur ersten Verbesserung (positive Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Zeit bis zur ersten Verbesserung (positive Responder)						
PGIC	200 (82)	2,6 [1,4; 2,8]	208 (83)	1,4 [1,4; 1,5]	1,16 [0,95; 1,41]	0,13675

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten im PGIC 82% der Patienten im B-Vd-Arm und 83% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung betrug im B-Vd-Arm 2,6 Monate (95%-KI: [1,4; 2,8]) und im D-Vd-Arm 1,4 Monate (95%-KI: [1,4; 1,5]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung (positive Responder) im PGIC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,16 [0,95; 1,41]; p = 0,13675).

In Abbildung 4-37 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt.

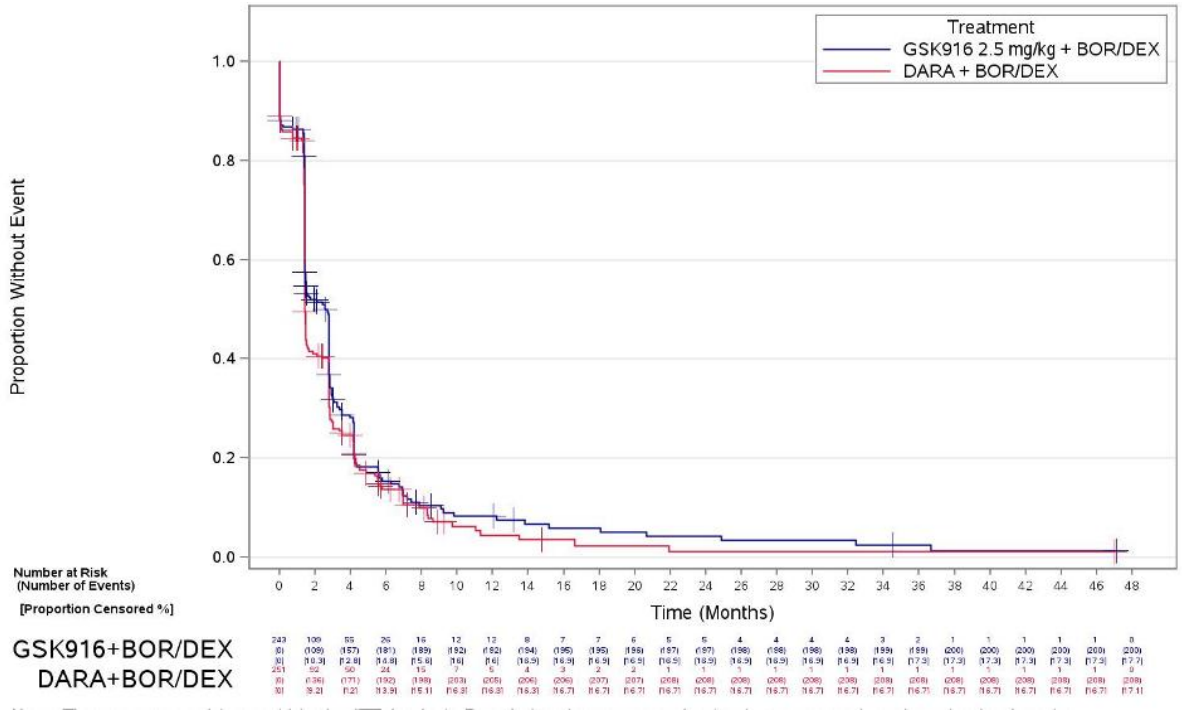

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes PGIC (positive Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder)						
PGIC	81 (33)	48,0 [48,0; NBB]	86 (34)	48,4 [24,8; NBB]	0,91 [0,67; 1,23]	0,53083

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten im PGIC 33% der Patienten im B-Vd-Arm und 34% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug im B-Vd-Arm 48,0 Monate (95%-KI: [48,0; NBB]) und im D-Vd-Arm 48,4 Monate (95%-KI: [24,8; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder) im PGIC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,67; 1,23]; p = 0,53083).

In Abbildung 4-38 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGIC – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

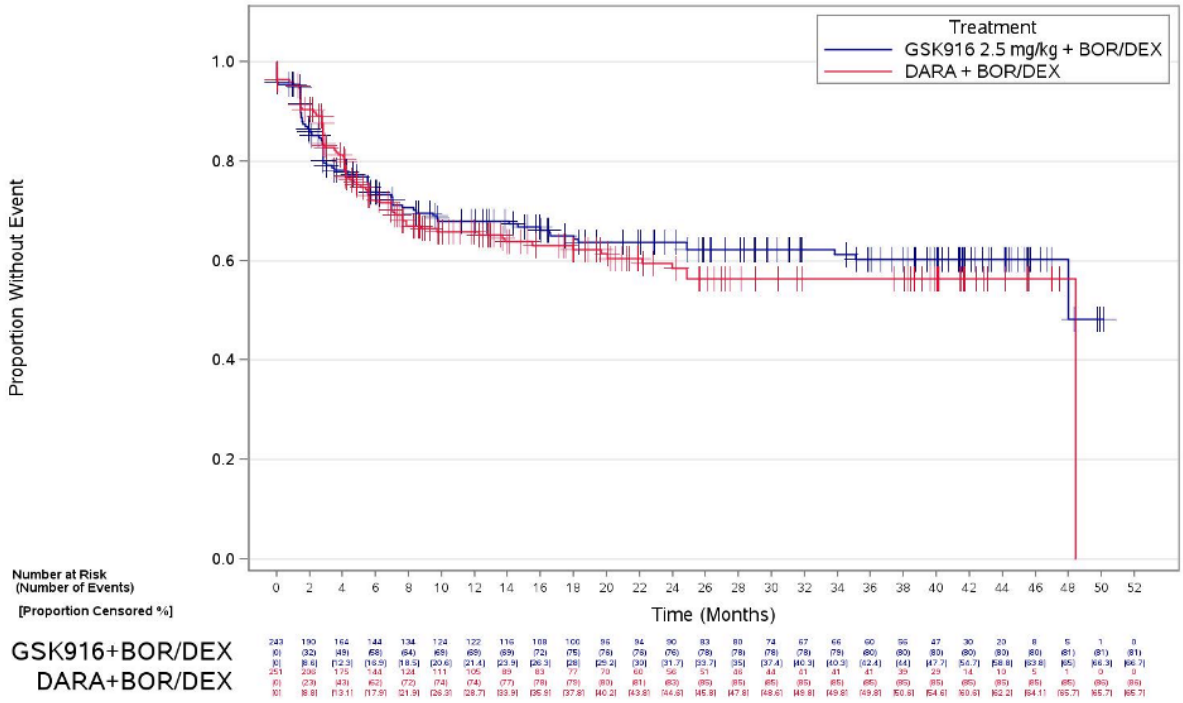

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der patientenberichteten Lebensqualität und der patientenberichteten krankheitsbezogenen Symptome und umfasst 30 Fragen (Aaronson 1993). In der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst der EORTC QLQ-C30 die funktionellen Skalen sowie die Skala globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 5 funktionale Skalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit) und eine allgemeine Gesundheitszustand/Lebensqualitätsskala in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Patienten bewerten dabei die Fragen zu den Funktionsskalen auf einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen (1 Punkt: „überhaupt nicht“, 2 Punkte: „wenig“, 3 Punkte: „mäßig“ und 4 Punkte: „sehr“). Die globale Gesundheitszustand/Lebensqualitätsskala wird auf einer Likert-Skala mit 7 Antwortoptionen bewertet (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“). Zur Auswertung werden die Antworten auf eine Skala von 0–100 umgerechnet. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitszustand/Lebensqualitätsskala sind mit einer besseren Funktionsfähigkeit oder einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (Jordan 2014). **Erhebungszeitpunkte:** Der Fragebogen wurde zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt. Außerdem erfolgte eine Erhebung nach Behandlungsende im PFS-Follow-up alle 3 Wochen und im OS-Follow-up zu Monat 3, 6, und 12. **Datenanalyse:** Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Im Dossier wurden für die globale Gesundheitszustand/Lebensqualitätsskala und die jeweiligen Funktionsskalen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 folgende Analysen dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und letzten Follow-up bezogen auf die Patienten in der ITT-Population (Rücklaufquote) • Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline

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

Das inverse HR bzw. HR inklusive 95%-KI wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up wurden ebenfalls berücksichtigt.

In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.

Wenn sich der Zustand eines Patienten nicht um ≥ 10 Punkte verbesserte bzw. um ≥ 10 Punkte verschlechterte, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hat, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert.

Es wurden die folgenden supportiven Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in der ITT-Population durchgeführt und in Anhang 4-G berichtet:

- Deskriptive Auswertung der Werte und der Veränderung der Werte von Baseline für die globale Gesundheitszustand/Lebensqualitäts-Skala sowie jede Funktionsskala zu den jeweiligen Visiten (Anzahl der Patienten, Mittelwert inklusive SD, Median, Minimum, Maximum)
- Mittlere Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten für die globale Gesundheitszustand/Lebensqualitätsskala sowie jede Funktionsskala mittels MMRM (Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für mindestens eine Visite, Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für die jeweilige Visite, LS Mean und LS Mean-Veränderung gegenüber Baseline zur jeweiligen Visite inklusive Standardfehler und 95%-KI für jeden Behandlungsarm, LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen inklusive Standardfehler, 95%-KI und p-Wert sowie Hedges'g inklusive 95%-KI)
- Grafische Darstellungen der Verlaufskurven der mittleren Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten für die globale Gesundheitszustand/Lebensqualitätsskala sowie jede Funktionsskala

Die Analyse mittels MMRM stellt den Vergleich der Unterschiede gegenüber Baseline zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten dar.

Das MMRM-Modell schließt die Behandlung, den Analysezeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt, den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen dem Wert zu Baseline und des Analysezeitpunktes als Kovariaten ein. Alle Kovariaten wurden als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt behandelt. Die Daten, die bei EOT, während des PFS-Follow-up und während des OS-Follow-up erhoben wurden, wurden in die Analysen einbezogen.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lagen die Rücklaufquoten bereits in Woche 28 unter 70%. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte ist somit als hoch einzustufen.

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

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 28,98 Monate und im D-Vd-Arm 19,63 Monate.

Rücklaufquoten

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 bereits zu Woche 28 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 54% und im D-Vd-Arm bei 63% (siehe Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten		
Baseline	236 (97)	230 (92)
Woche 4	219 (90)	223 (89)
Woche 7	209 (86)	209 (83)
Woche 10	204 (84)	210 (84)
Woche 13	202 (83)	205 (82)
Woche 16	196 (81)	194 (77)
Woche 19	188 (77)	181 (72)
Woche 22	187 (77)	184 (73)
Woche 25	177 (73)	180 (72)
Woche 28	176 (72)	167 (67)
Woche 31	169 (70)	148 (59)
Woche 34	163 (67)	156 (62)
Woche 37	160 (66)	150 (60)
Woche 40	162 (67)	143 (57)
Woche 43	152 (63)	128 (51)
Woche 46	151 (62)	128 (51)
Woche 49	153 (63)	130 (52)
Woche 52	145 (60)	125 (50)
Woche 55	150 (62)	115 (46)
Woche 58	139 (57)	111 (44)
Woche 61	138 (57)	107 (43)
Woche 64	142 (58)	105 (42)
Woche 67	133 (55)	97 (39)
Woche 70	134 (55)	96 (38)
Woche 73	133 (55)	92 (37)
Woche 76	125 (51)	95 (38)
Woche 79	125 (51)	91 (36)
Woche 82	120 (49)	96 (38)
Woche 85	124 (51)	85 (34)
Woche 88	123 (51)	85 (34)
Woche 91	118 (49)	80 (32)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 94	104 (43)	78 (31)
Woche 97	113 (47)	70 (28)
Woche 100	120 (49)	67 (27)
Woche 103	111 (46)	66 (26)
Woche 106	108 (44)	69 (27)
Woche 109	108 (44)	63 (25)
Woche 112	109 (45)	64 (25)
Woche 115	104 (43)	63 (25)
Woche 118	106 (44)	62 (25)
Woche 121	99 (41)	61 (24)
Woche 124	98 (40)	56 (22)
Woche 127	93 (38)	55 (22)
Woche 130	95 (39)	53 (21)
Woche 133	84 (35)	53 (21)
Woche 136	83 (34)	52 (21)
Woche 139	87 (36)	53 (21)
Woche 142	74 (30)	50 (20)
Woche 145	78 (32)	50 (20)
Woche 148	78 (32)	49 (20)
Woche 151	77 (32)	46 (18)
Woche 154	74 (30)	43 (17)
Woche 157	75 (31)	46 (18)
Woche 160	71 (29)	44 (18)
Woche 163	73 (30)	43 (17)
Woche 166	74 (30)	43 (17)
Woche 169	64 (26)	33 (13)
Woche 172	65 (27)	39 (16)
Woche 175	62 (26)	33 (13)
Woche 178	56 (23)	26 (10)
Woche 181	48 (20)	21 (8)
Woche 184	41 (17)	18 (7)
Woche 187	42 (17)	16 (6)
Woche 190	29 (12)	14 (6)
Woche 193	24 (10)	12 (5)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 196	25 (10)	9 (4)
Woche 199	17 (7)	9 (4)
Woche 202	12 (5)	7 (3)
Woche 205	12 (5)	4 (2)
Woche 208	9 (4)	2 (< 1)
Woche 211	6 (2)	2 (< 1)
Woche 214	3 (1)	0
Woche 217	4 (2)	0
Woche 220	0	0
Behandlungsende	132 (54)	159 (63)
Letzter Follow-up	95 (39)	104 (41)

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte						
Globaler Gesundheits-zustand/Lebens-qualität	122 (50)	11,1 [6,9; 33,9]	119 (47)	8,3 [4,9; 24,2]	1,10 [0,86; 1,42]	0,45447
Körperliche Funktion	125 (51)	10,4 [4,7; 20,2]	115 (46)	11,8 [5,5; 27,4]	0,98 [0,76; 1,26]	0,88358
Rollenfunktion	113 (47)	19,4 [4,7; NBB]	109 (43)	18,0 [4,1; NBB]	1,03 [0,79; 1,34]	0,85802
Emotionale Funktion	114 (47)	20,0 [6,3; NBB]	110 (44)	11,0 [6,2; NBB]	1,03 [0,79; 1,34]	0,82434
Kognitive Funktion	106 (44)	40,7 [8,8; NBB]	105 (42)	26,2 [6,2; NBB]	1,09 [0,84; 1,43]	0,55409

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Soziale Funktion	117 (48)	8,3 [2,1; NBB]	118 (47)	7,6 [4,2; NBB]	1,03 [0,80; 1,33]	0,76299

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der EORTC QLQ-C30 Skala Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität 50% der Patienten im B-Vd-Arm und 47% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 11,1 Monate (95%-KI: [6,9; 33,9]) und im D-Vd-Arm 8,3 Monate (95%-KI: [4,9; 24,2]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Skala Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,10 [0,86; 1,42]; p = 0,45447).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion zeigten 51% der Patienten im B-Vd-Arm und 46% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 10,4 Monate (95%-KI: [4,7; 20,2]) und im D-Vd-Arm 11,8 Monate (95%-KI: [5,5; 27,4]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 0,98 [0,76; 1,26]; p = 0,88358).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion zeigten 47% der Patienten im B-Vd-Arm und 43% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 19,4 Monate (95%-KI: [4,7; NBB]) und im D-Vd-Arm 18,0 Monate (95%-KI: [4,1; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,03 [0,79; 1,34]; p = 0,85802).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion zeigten 47% der Patienten im B-Vd-Arm und 44% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 20,0 Monate (95%-KI: [6,3; NBB]) und im D-Vd-Arm 11,0 Monate (95%-KI: [6,2; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,03 [0,79; 1,34]; p = 0,82434).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion zeigten 44% der Patienten im B-Vd-Arm und 42% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 40,7 Monate (95%-KI: [8,8; NBB]) und im D-Vd-Arm 26,2 Monate (95%-KI: [6,2; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,09 [0,84; 1,43]; p = 0,55409).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion zeigten 48% der Patienten im B-Vd-Arm und 47% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 8,3 Monate (95%-KI: [2,1; NBB]) und im D-Vd-Arm 7,6 Monate (95%-KI: [4,2; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,03 [0,80; 1,33]; p = 0,76299).

In Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-44 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt.

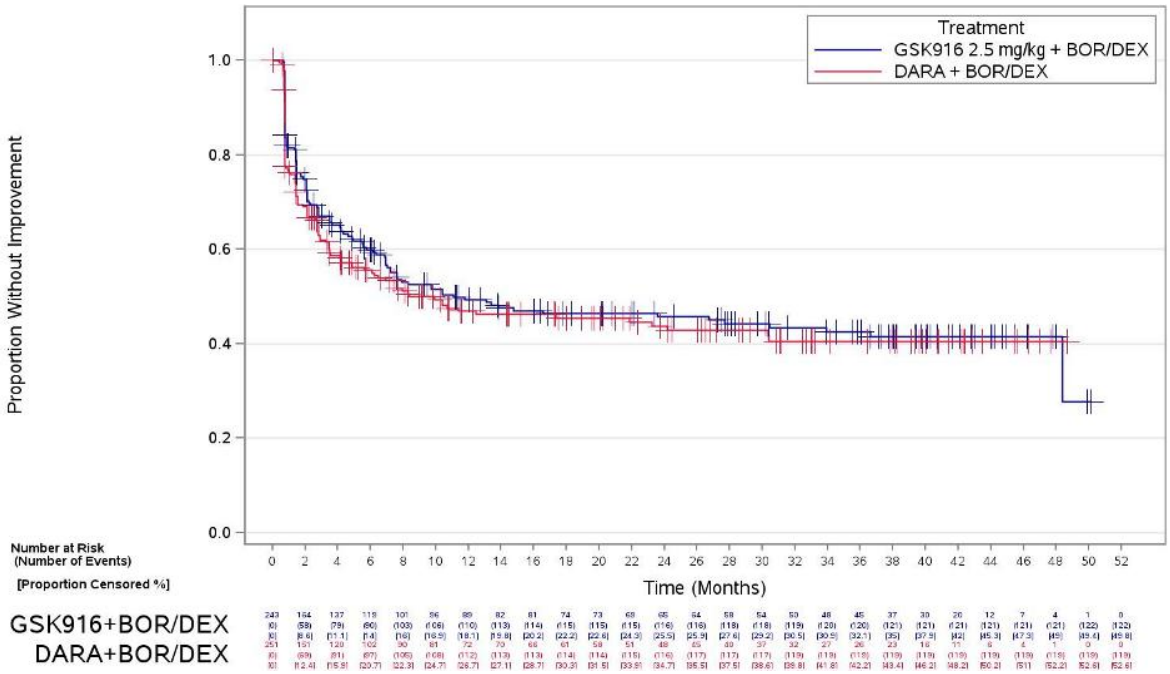

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

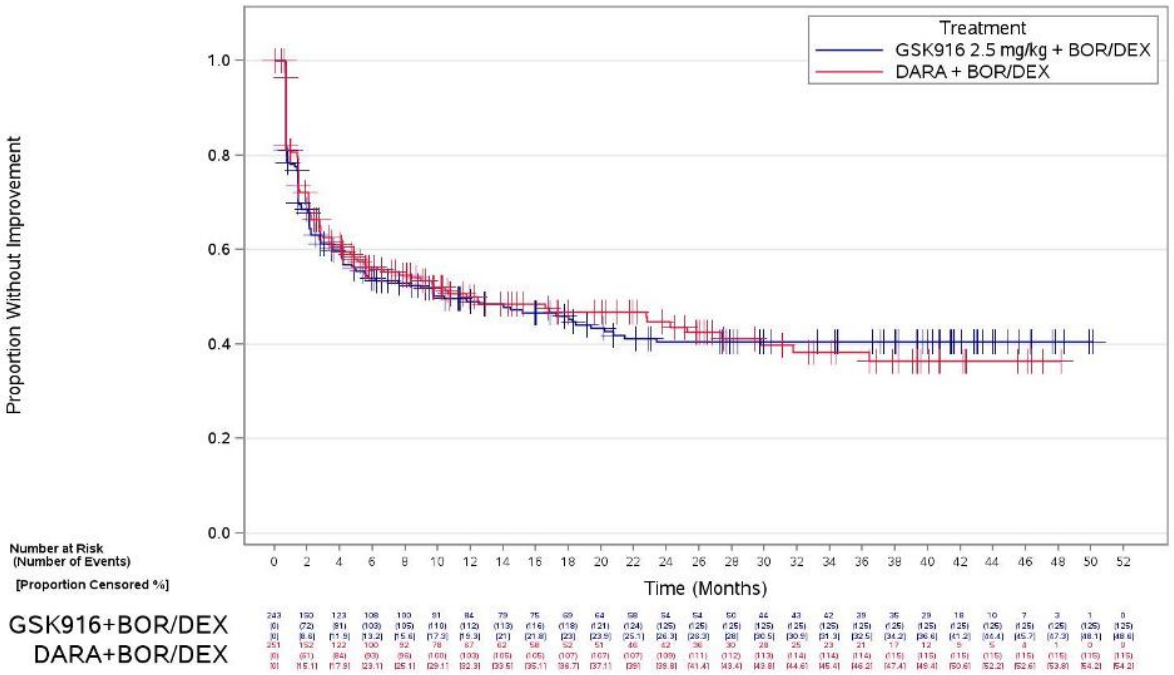

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

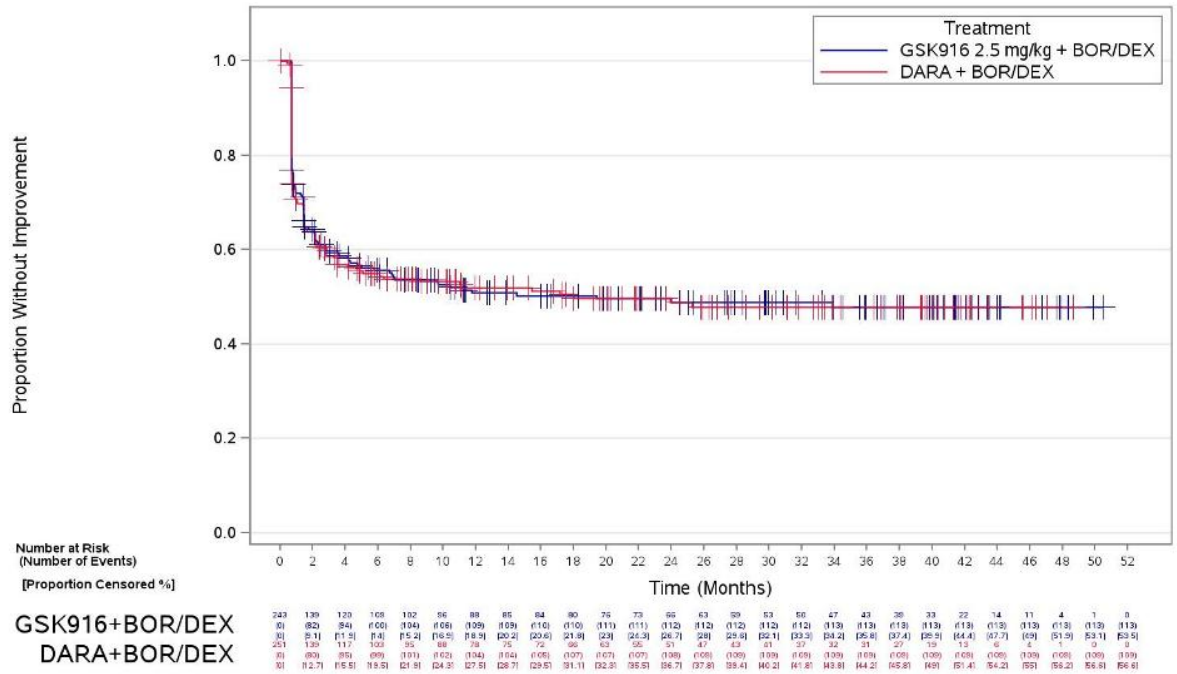

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

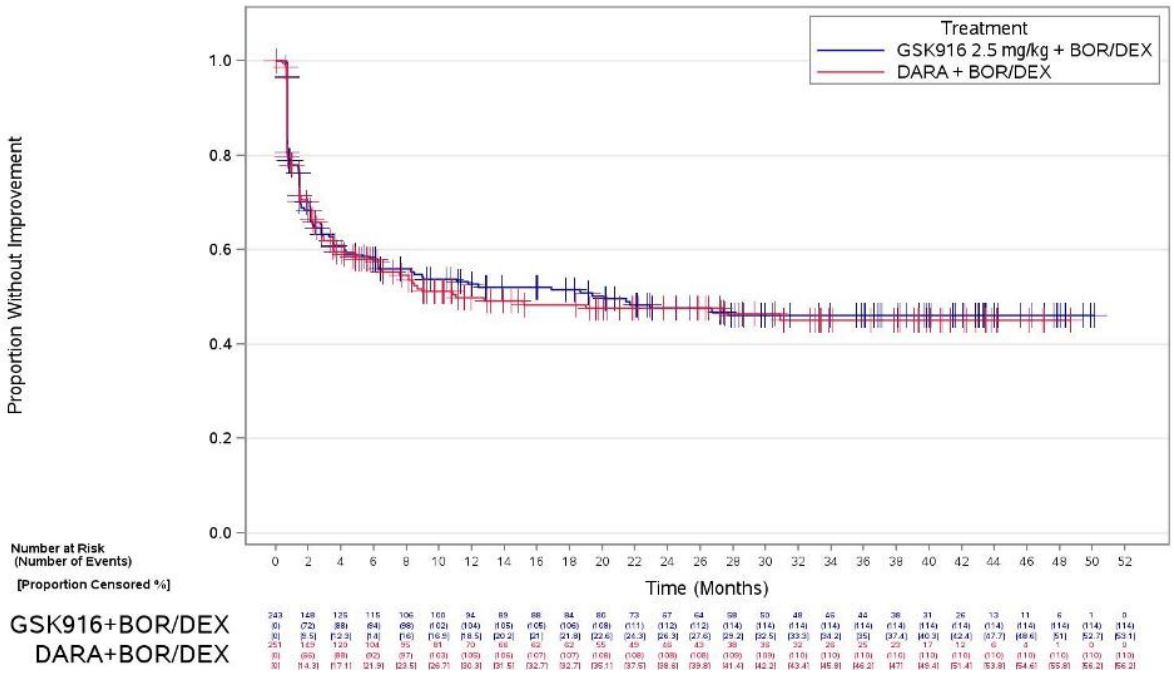

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

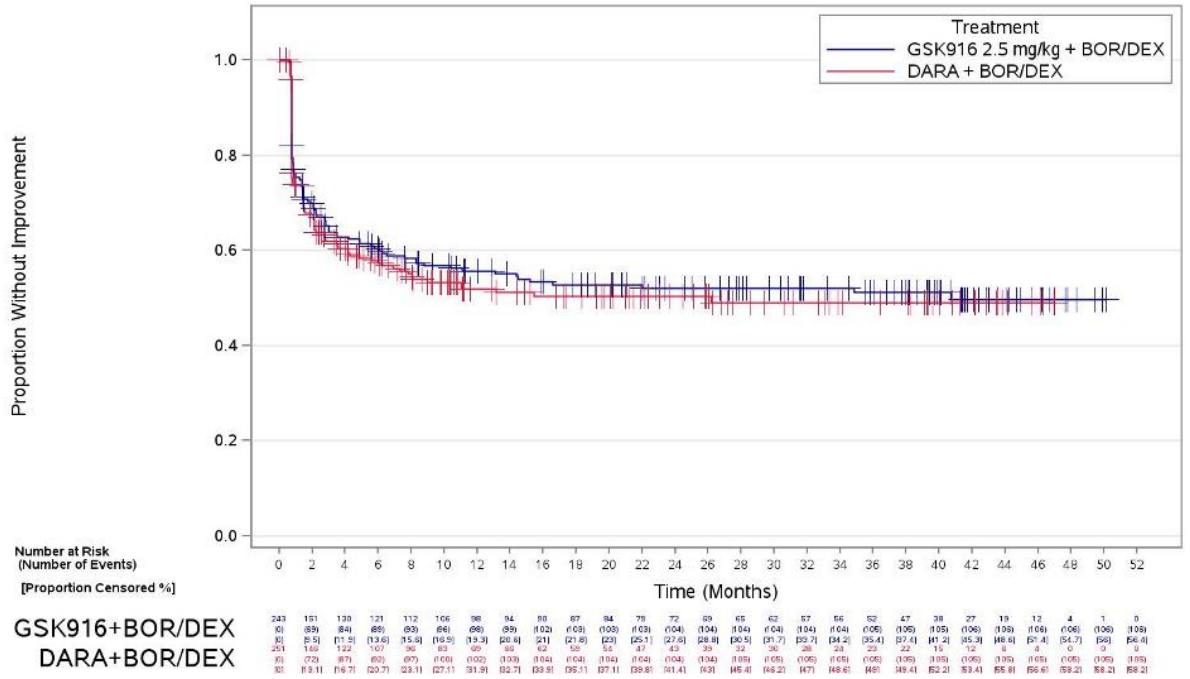

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

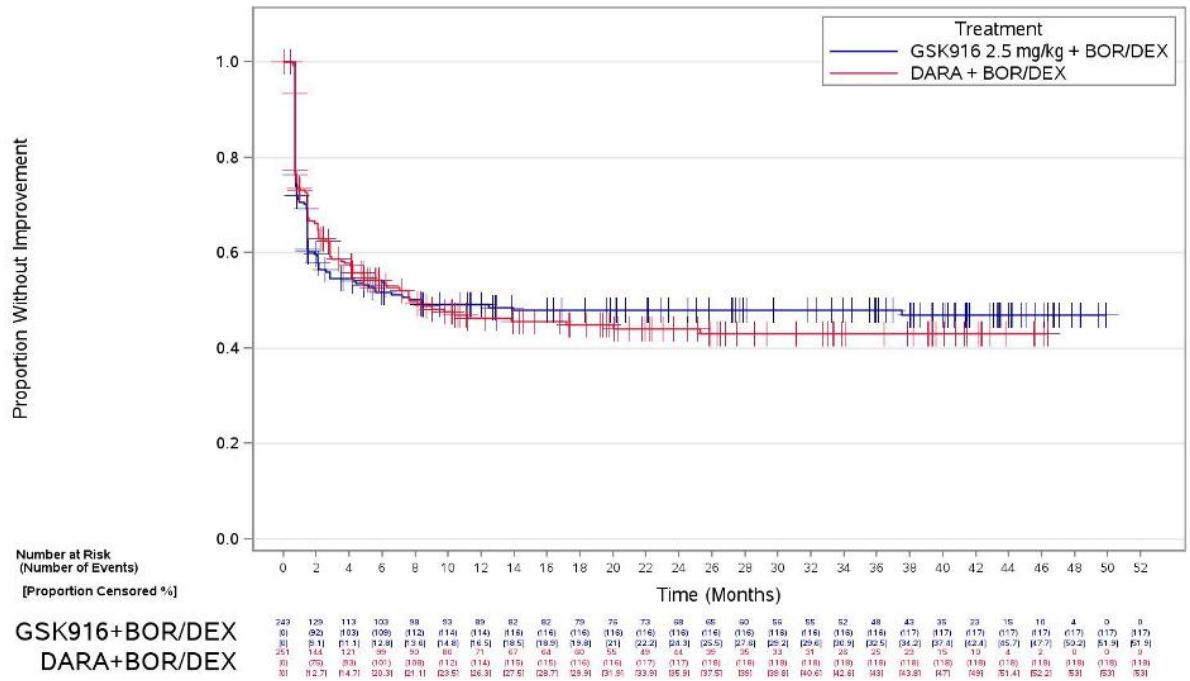

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Globaler Gesundheits-zustand/Lebens-qualität	176 (72)	2,1 [1,9; 2,8]	154 (61)	2,8 [2,1; 3,5]	1,19 [0,96; 1,48]	0,11963
Körperliche Funktion	149 (61)	4,2 [3,5; 7,0]	148 (59)	4,2 [3,4; 5,5]	1,00 [0,79; 1,25]	0,94172
Rollenfunktion	177 (73)	2,3 [2,1; 2,8]	165 (66)	2,8 [2,1; 3,5]	1,05 [0,85; 1,30]	0,64862
Emotionale Funktion	124 (51)	9,1 [5,0; 22,2]	119 (47)	9,7 [4,9; 22,8]	0,97 [0,76; 1,25]	0,82073
Kognitive Funktion	175 (72)	2,1 [2,1; 2,8]	137 (55)	4,9 [3,5; 6,9]	1,45 [1,16; 1,81]	0,00123
Soziale Funktion	164 (67)	4,2 [3,5; 5,6]	156 (62)	3,5 [2,8; 4,8]	0,94 [0,76; 1,18]	0,62223

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten in der EORTC QLQ-C30 Skala Globaler Gesundheitszustand 72% der Patienten im B-Vd-Arm und 61% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 2,1 Monate (95%-KI: [1,9; 2,8]) und im D-Vd-Arm 2,8 Monate (95%-KI: [2,1; 3,5]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Skala Globaler Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,19 [0,96; 1,48]; p = 0,11963).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion zeigten 61% der Patienten im B-Vd-Arm und 59% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 4,2 Monate (95%-KI: [3,5; 7,0]) und im D-Vd-Arm ebenfalls 4,2 Monate (95%-KI: [3,4; 5,5]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,79; 1,25]; p = 0,94172).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion zeigten 73% der Patienten im B-Vd-Arm und 66% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 2,3 Monate (95%-KI: [2,1; 2,8]) und im D-Vd-Arm 2,8 Monate (95%-KI: [2,1; 3,5]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,85; 1,30]; p = 0,64862).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion zeigten 51% der Patienten im B-Vd-Arm und 47% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 9,1 Monate (95%-KI: [5,0; 22,2]) und im D-Vd-Arm 9,7 Monate (95%-KI: [4,9; 22,8]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,76; 1,25]; p = 0,82073).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion zeigten 72% der Patienten im B-Vd-Arm und 55% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 2,1 Monate (95%-KI: [2,1; 2,8]) und im D-Vd-Arm 4,9 Monate (95%-KI: [3,5; 6,9]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,45 [1,16; 1,81]; p = 0,00123).

In der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion zeigten 67% der Patienten im B-Vd-Arm und 62% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrug im B-Vd-Arm 4,2 Monate (95%-KI: [3,5; 5,6]) und im D-Vd-Arm 3,5 Monate (95%-KI: [2,8; 4,8]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,76; 1,18]; p = 0,62223).

In Abbildung 4-45 bis Abbildung 4-50 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

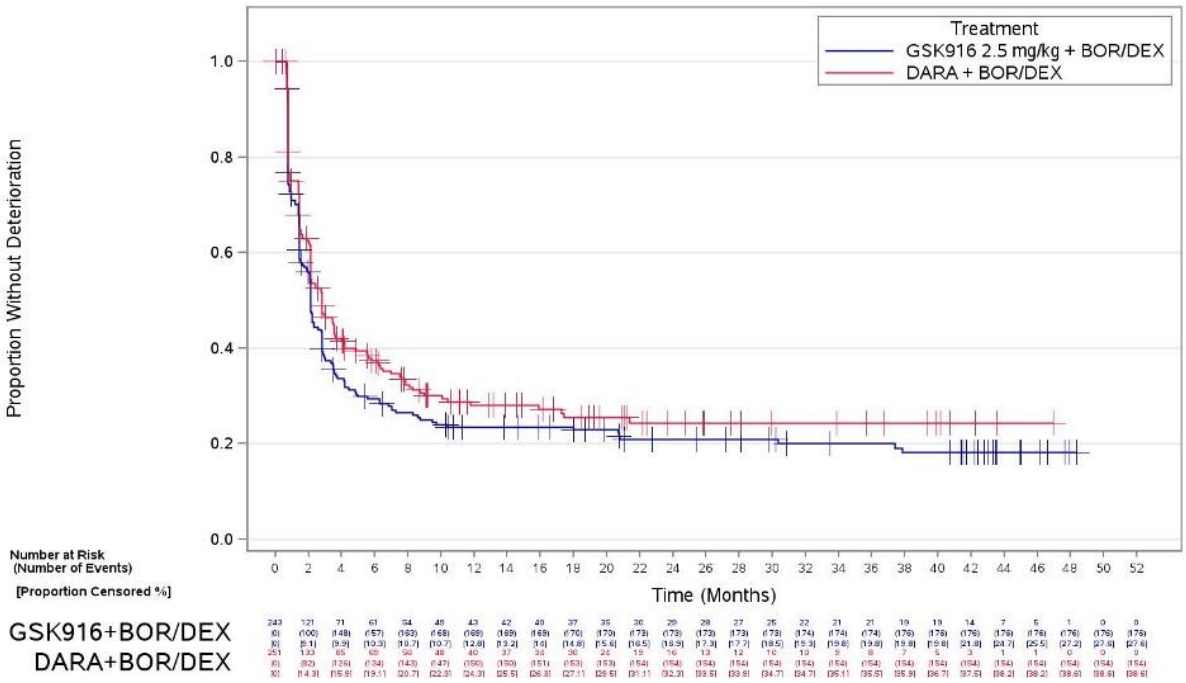

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

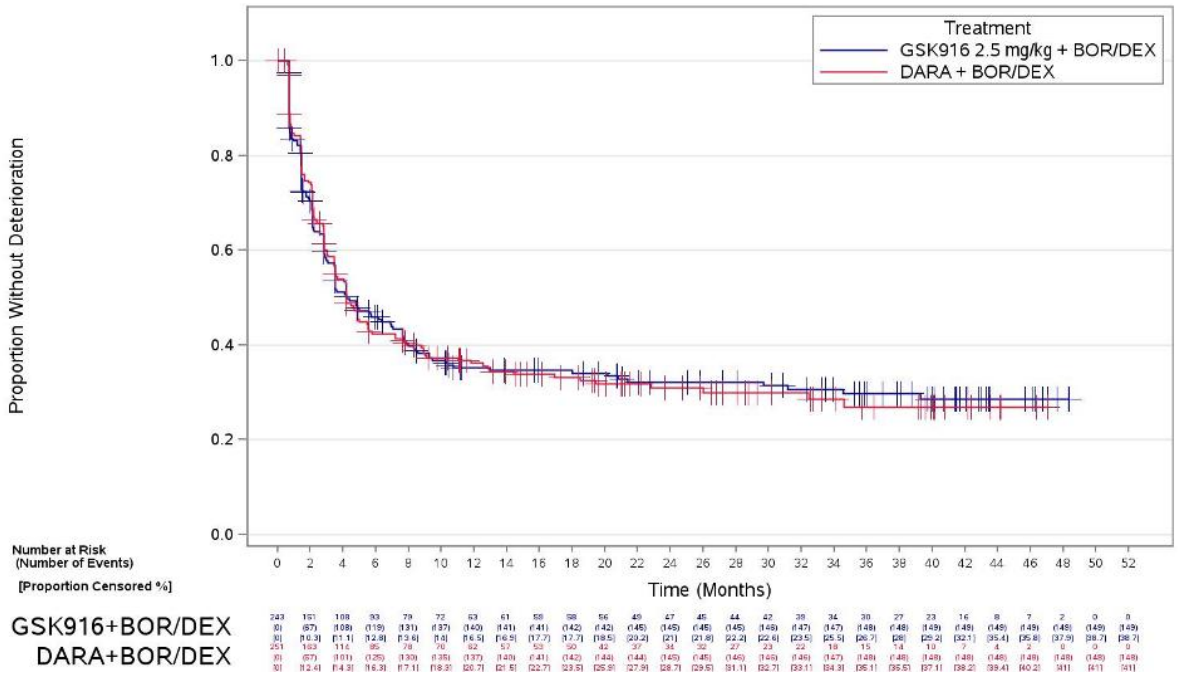

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

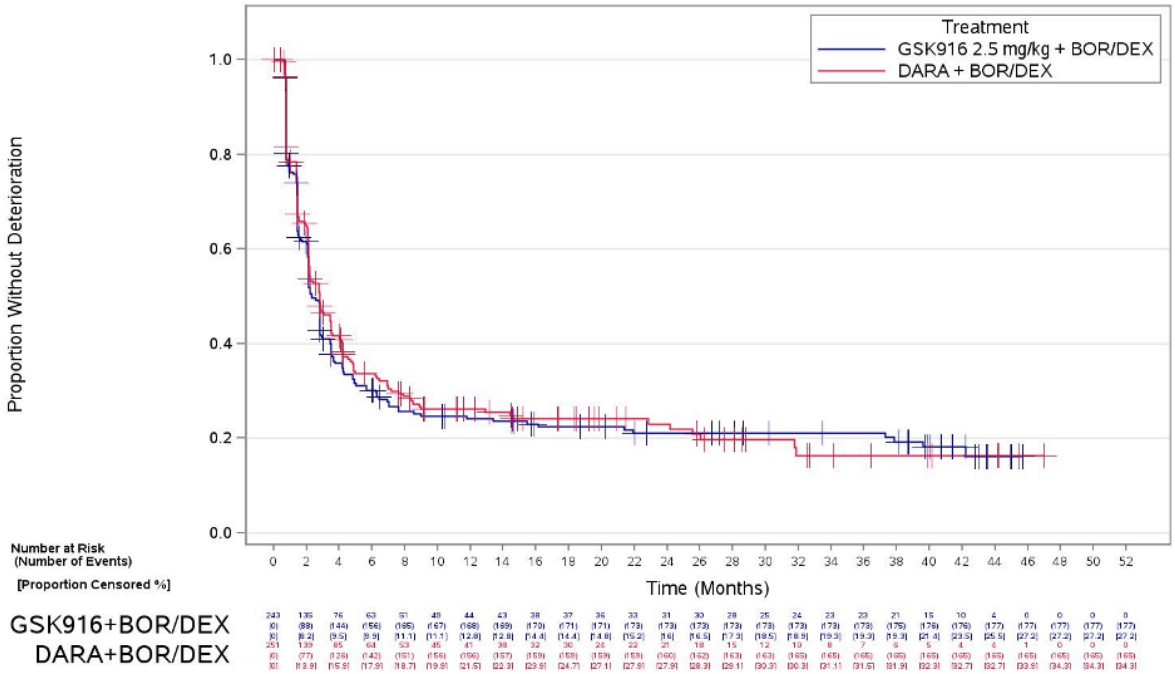

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

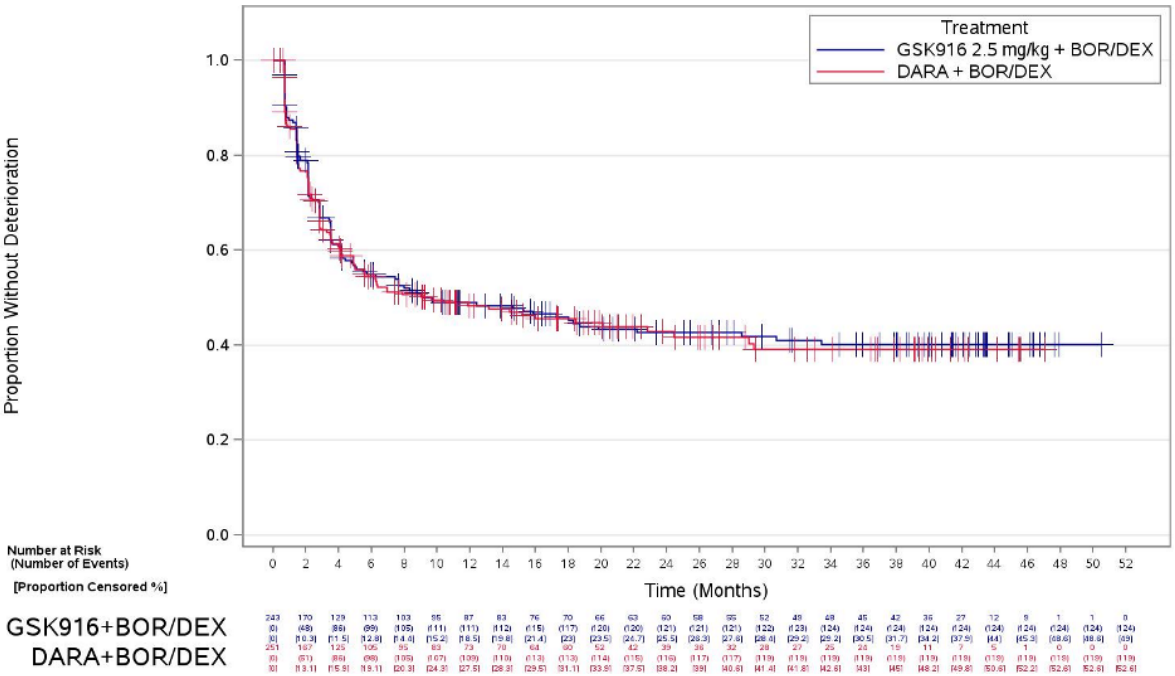

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

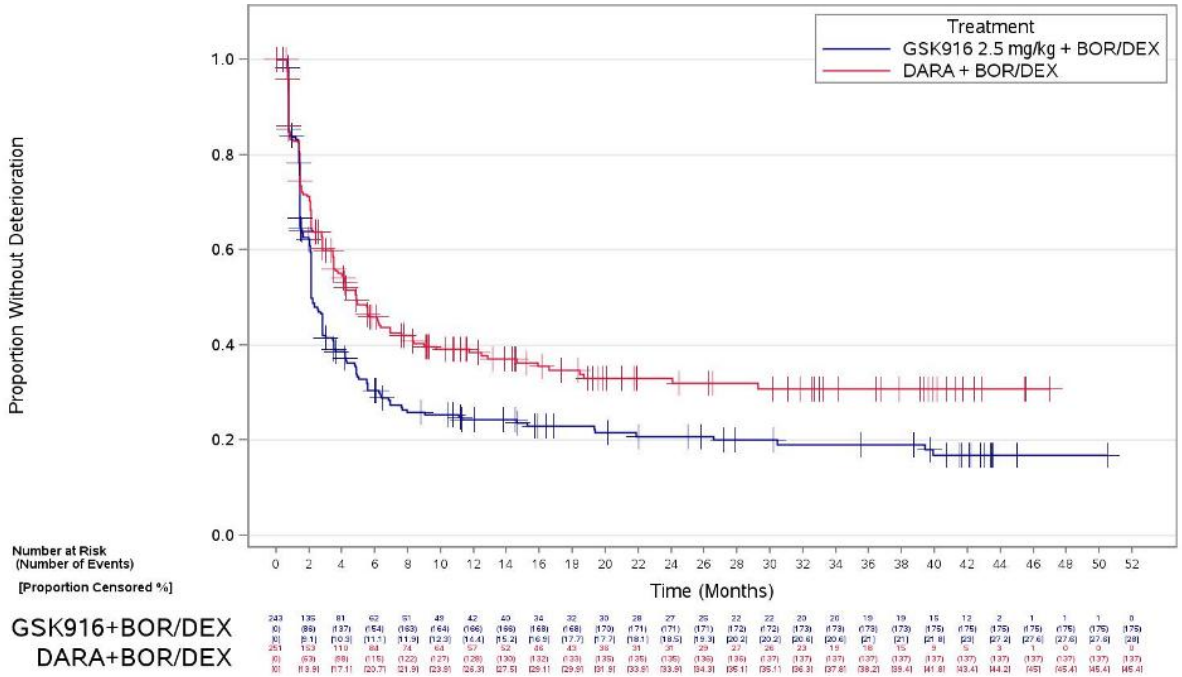

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

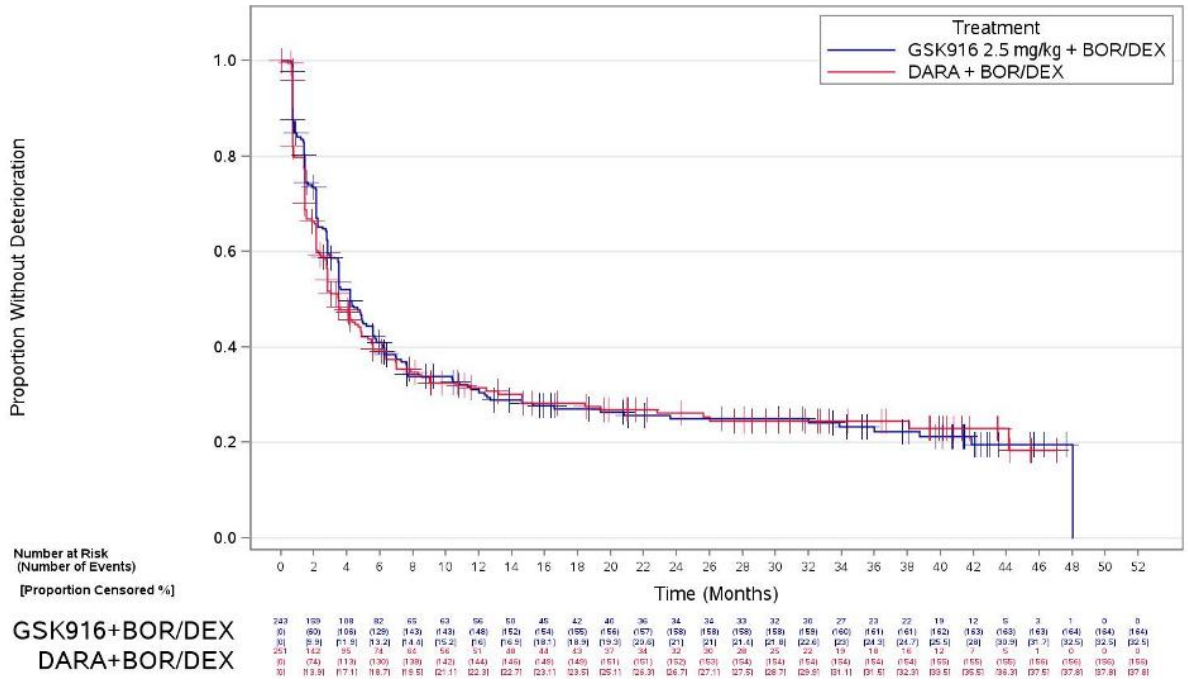

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunktes UE – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Ein UE war definiert als unerwartetes medizinisches Ereignis, welches in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stand, unabhängig davon, ob es mit dieser assoziiert oder davon unabhängig war. Jegliche abnormalen Laborbefunde oder anderen Sicherheitsbefunde (z. B. EKG, Messung der Vitalparameter) einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern, wurden als UE gewertet, wenn diese nach dem medizinischen und wissenschaftlichen Urteil des Studienpersonals als klinisch relevant eingestuft wurden. Ereignisse, die mit der Verschlechterung einer chronischen oder intermittierenden Grunderkrankung in Zusammenhang standen, wurden nicht als UE klassifiziert, ausgenommen sie wurden als schwerer als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet bewertet. Im Rahmen der Studie wurden auch Erkrankungen als UE klassifiziert, die nach Initiierung des Studienmedikaments festgestellt oder diagnostiziert wurden, auch wenn sie bereits vor Beginn der Studie vorhanden waren. Bei Anzeichen, Symptomen oder klinischen Folgen, welche auf eine vermutete Überdosierung der Studienbehandlung oder einer Begleitmedikation zurückzuführen waren, wurden diese auch als UE eingestuft. Das Vorliegen einer „fehlenden Wirksamkeit“ oder „Ausbleiben der erwarteten pharmakologischen Wirkung“ wurde per se nicht als UE oder SUE berichtet, sondern über die Wirksamkeitsbewertung erfasst. Erfüllten die Anzeichen, Symptome und/oder klinischen Folgeerkrankungen infolge mangelnder Wirksamkeit jedoch die UE- oder SUE-Definition, wurden diese als UE oder SUE dokumentiert. Für die Auswertungen der Studie DREAMM-7 wurden alle UE und SUE ab Therapiebeginn bis mindestens 70 Tage nach der letzten Studienmedikation, oder bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, oder bis zum Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie, je nachdem, was früher eintrat, erhoben. Alle Analysen basierten somit auf TEAE, sofern nicht anders angegeben. UE wurden gemäß MedDRA kodiert und der Schweregrad durch den Prüfarzt nach dem NCI-Standard der CTCAE (Version 5.0) klassifiziert. Als SUE wurde ein UE definiert, das: • Tödlich war • Lebensbedrohlich war • Eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung zur Folge hatte • Zu einer anhaltenden Behinderung/Invalidität führte • Eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war • Als ein wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde • Mit einer Leberschädigung und Beeinträchtigung der Leberfunktion assoziiert war, definiert als: o ALT ≥ 3 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≥ 2 x ULN oder

- ALT ≥ 3 x ULN und INR > 1,5

Erhebungszeitpunkte: Die Erhebung der UE und SUE erfolgte während der Studie kontinuierlich und bis zu mindestens 70 Tage nach Behandlungsende, unabhängig von einer neu angefangenen Anti-Myelom-Therapie.

Augenuntersuchungen fanden zum Screening und dann alle 3 Wochen (B-Vd-Arm) bzw. alle 6 Monate oder wenn klinisch indiziert (D-Vd-Arm) mit Beginn zu Zyklus 6 während der Behandlung und zum Behandlungsende statt. Im B-Vd-Arm konnten die Intervalle für die Augenuntersuchung ab der 6. Dosis Belantamab-Mafodotin bis zum Behandlungsende auf 1-mal alle 3 Monate erweitert werden, wenn keine signifikanten okularen Befunde, okularen Symptome oder Visusveränderungen auftraten. Bei jeglichem Auftreten von okularen Symptomen und Veränderungen des Visus wurden durch einen Augenarzt weitere Augenuntersuchungen mindestens 1-mal zu jedem Zyklus bis zu einer Verbesserung des UE (zu Grad 1 oder Baseline) durchgeführt. Patienten bei denen mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden okulare Befunde, okulare Symptome oder eine Veränderung des Visus zu Ende der Behandlung festgestellt wurde, wurden alle 3 Monate bis zu 12 Monate oder bis zur Auflösung des Ereignisses bis Grad 1 oder Baseline, je nachdem, was zuerst eintrat, nachverfolgt.

Datenanalyse: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der Safety-Population.

Im Dossier wurden für den Endpunkt UE Ereigniszeitanalysen dargestellt.

Die Zeit bis zu einem UE wurde definiert als Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zur ersten Meldung eines UE in Monaten.

Das HR inklusive 95%-KI wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der nicht-parametrischen Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt.

In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet.

Patienten wurden zum frühsten Datum der folgenden Ereignisse zensiert: Behandlungsende + 70 Tage, neue Anti-Myelom-Therapie oder letztes Kontaktdatum. Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der Analyse wurden zensiert.

Es wurden für die Analyse die folgenden Kategorien berücksichtigt:

- UE jeglichen Schweregrades
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE nach SOC/PT, die in mindestens 10% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC/PT, die in mindestens 5% der Patienten ODER in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- UESI (Aufteilung jeweils in jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE)
  - Korneale Ereignisse (CTCAE)
  - Infusionsbedingte Reaktionen
  - Thrombozytopenie

Zu den UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte eine deskriptive Darstellung nach SOC/PT.

Die Analysen zu den nicht-schweren UE und UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) werden in Anhang 4-G dargestellt.

Ergänzend wurden Analysen zu den EAIR für die folgenden Endpunkte berechnet und in Anhang 4-G dargestellt:

- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- Schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT
- Schwere und schwerwiegende UESI

Angesichts der unterschiedlichen medianen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen, wurde ergänzend eine Analyse mittels EAIR berechnet, welche auch im Rahmen des klinischen Studienberichts für die DREAMM-7-Studie Anwendung fand. Hierzu wurden die EAIR anhand der absoluten Anzahl an Patienten mit einem Ereignis durch die Gesamtzahl der Personenjahre (pro 100 Personenjahre) dividiert. Die Gesamtzahl der Personenjahre entspricht der Summe der individuellen Expositionszeiten aller Patienten (letzte Dosis - 1. Dosis + 1)/365,25). In Situationen mit 0 Ereignissen wurde ein Korrekturwert von 0,5 angewendet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wurde das Rate Ratio inkl. 95%-KI analysiert. Der zugehörige 2-seitige p-Wert wurde auf Basis des Wald-Tests berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte standardisiert, Gründe für den Studienabbruch wurden vollständig und transparent dargestellt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist somit als hoch einzustufen.

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

Für die Endpunkte zur Sicherheit betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Safety Analysis Set (SAS)-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 17,25 Monate und im D-Vd-Arm 13,93 Monate.

Einfluss von Dosisanpassungen auf die Sicherheit von B-Vd

Bei der Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit muss wie bei den Ergebnissen zur Wirksamkeit beachtet werden, dass es in der Studie DREAMM-7 erlaubt war, die Dosis von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen angemessen und patientenindividuell anzupassen. Die mediane relative Dosisintensität von Belantamab-Mafodotin lag in der Studie DREAMM-7 zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 bei 49% (GSK 2026). Der Einfluss der Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin in der Studie DREAMM-7 auf die Sicherheit von B-Vd wurde von Mateos et al. zum Datenschnitt vom 02. Oktober 2023 untersucht (Mateos 2025). Die Mehrheit der nebenwirkungsbedingten Dosisanpassungen fanden aufgrund okulärer Ereignisse, definiert als okuläre Nebenwirkung oder Ergebnis der augenärztlichen Untersuchung, statt. Die meisten okulären Ereignisse traten in den ersten 3 Monaten der Behandlung auf. Durch die Möglichkeit von Dosisanpassungen waren diese mittels verlängerter Dosierungsintervalle gut behandelbar und im Median innerhalb von 12 Wochen aufgelöst. Bei 94% der mit Belantamab-Mafodotin behandelten Patienten, die eine verminderte Sehkraft von 20/50 oder schlechter entwickelten, kam es im Median nach etwa 9 Wochen zu einer Rückbildung auf den Ausgangswert. Demnach war die Abbruchrate von Belantamab-Mafodotin aufgrund okulärer Ereignisse gering. Dabei bestätigte sich, dass auch mit den Dosisanpassungen die hohe Wirksamkeit sichergestellt und ein Überlebensvorteil erzielt werden konnte (siehe Abschnitt 4.1.5.2). Der Behandlungsbeginn mit der gemäß Fachinformation vorgesehenen Startdosis von 2,5 mg/kg Belantamab-Mafodotin sowie patientenindividuelle Anpassungen der Dosisintensität und Therapieintervalle führen somit zu einer Handhabbarkeit der Nebenwirkungen und dementsprechend zu einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis von Belantamab-Mafodotin. Belantamab-Mafodotin wurde als

Monotherapie bereits im Jahr 2020 zur Behandlung des MM von der EMA zugelassen, wodurch das Nebenwirkungsprofil bei den behandelnden Ärzten bekannt ist und in der Regel als handhabbar und reversibel gilt (G-BA 2023a). Die EMA hat auf Basis der vorliegenden Studie DREAMM-7 die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd im vorliegenden AWG neu bewertet und aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses am 23. Juli 2025 die Zulassung von Belantamab-Mafodotin für das vorliegende AWG ohne Einschränkung erteilt (EMA 2025).

4.3.1.3.1.4.1.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-80 gibt einen Überblick zu den Gesamtraten der Zeit bis zum ersten UE.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 242		D-Vd N = 246		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
UE jeglichen Schweregrades	242 (100)	0,1 [0,1; 0,2]	246 (100)	0,1 [0,1; 0,2]	1,33 [1,11; 1,60]	0,00150
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	231 (95)	0,3 [0,3; 0,3]	196 (80)	1,0 [0,7; 1,1]	1,96 [1,62; 2,39]	< 0,00001
SUE	129 (53)	17,1 [9,7; 28,0]	94 (38)	41,4 [35,1; NBB]	1,44 [1,10; 1,88]	0,00697
UE, die zum Therapieabbruch führen	77 (32)	NBB [NBB; NBB]	47 (19)	NBB [NBB; NBB]	1,73 [1,21; 2,49]	0,00263

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

In der Studie DREAMM-7 hatten 100% der Patienten im B-Vd-Arm und 100% der Patienten im D-Vd-Arm ein UE jeglichen Schweregrades. Die mediane Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades im B-Vd-Arm betrug 0,1 Monate (95%-KI: [0,1; 0,2]) und im D-Vd-Arm ebenfalls 0,1 Monate (95%-KI: [0,1; 0,2]). Für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrades zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 1,33 [1,11; 1,60]; p = 0,00150).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Insgesamt hatten 95% der Patienten im B-Vd-Arm und 80% der Patienten im D-Vd-Arm ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im B-Vd-Arm betrug 0,3 Monate (95%-KI: [0,3; 0,3]) und im D-Vd-Arm 1,0 Monate (95%-KI: [0,7; 1,1]). Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 1,96 [1,62; 2,39]; p < 0,00001). Die gemäß der Expositionsdauer adjustierten Analysen anhand der EAIR zeigten dagegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (Rate Ratio [95%-KI]: 1,00 [0,83; 1,22]; p = 0,96343) (siehe Anhang 4-G).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 53% der Patienten im B-Vd-Arm und 38% der Patienten im D-Vd-Arm ein SUE. Die mediane Zeit bis zum ersten SUE im B-Vd-Arm betrug 17,1 Monate (95%-KI: [9,7; 28,0]) und im D-Vd-Arm 41,4 Monate (95%-KI: [35,1; NBB]). Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 1,44 [1,10; 1,88]; p = 0,00697). Die gemäß der Expositionsdauer adjustierten Analysen anhand der EAIR zeigten dagegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (Rate Ratio [95%-KI]: 1,17 [0,90; 1,53]; p = 0,24798) (siehe Anhang 4-G).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Insgesamt hatten 32% der Patienten im B-Vd-Arm und 19% der Patienten im D-Vd-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Die mediane Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 1,73 [1,21; 2,49]; p = 0,00263). Die gemäß der Expositionsdauer adjustierten Analysen anhand der EAIR zeigten dagegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (Rate Ratio [95%-KI]: 1,39 [0,97; 2,01]; p = 0,07133) (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 4-51 bis Abbildung 4-54 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten der UE dargestellt.

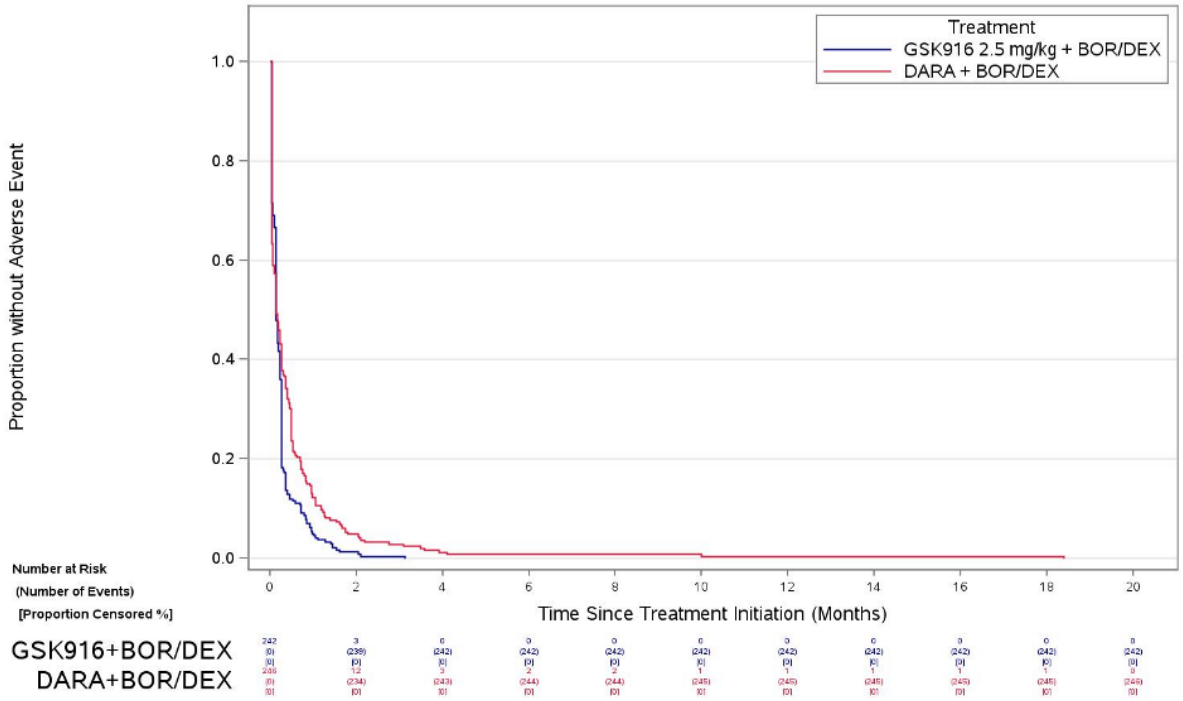

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

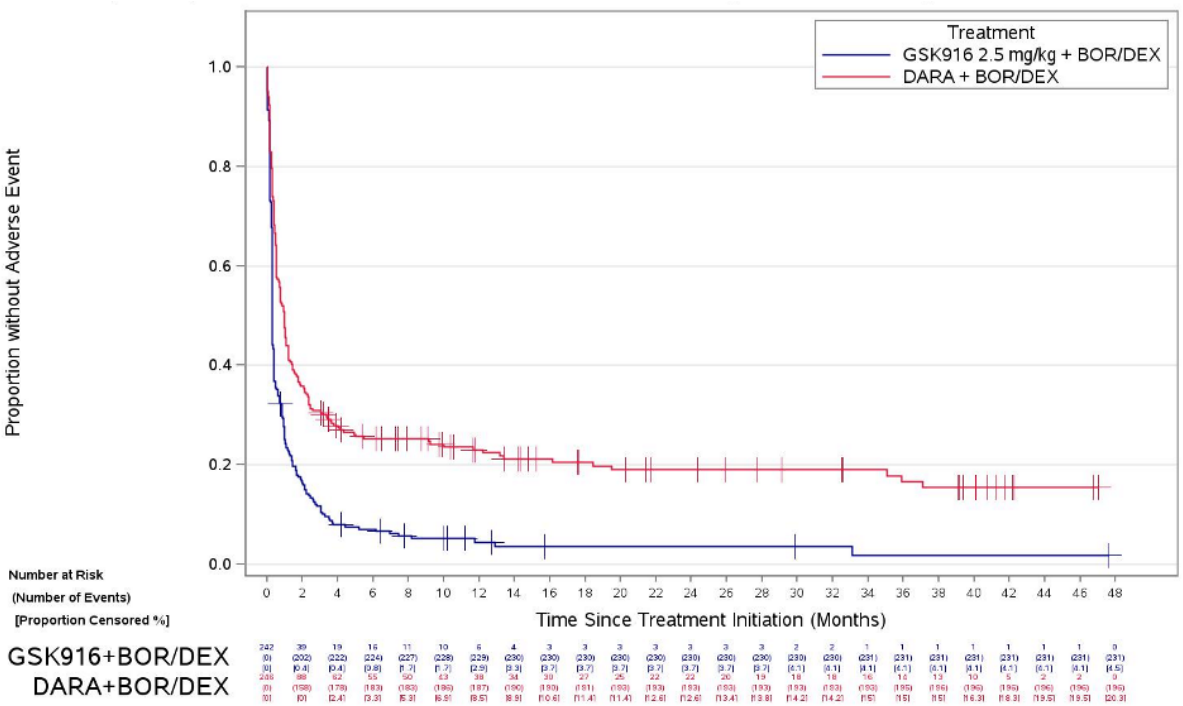

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

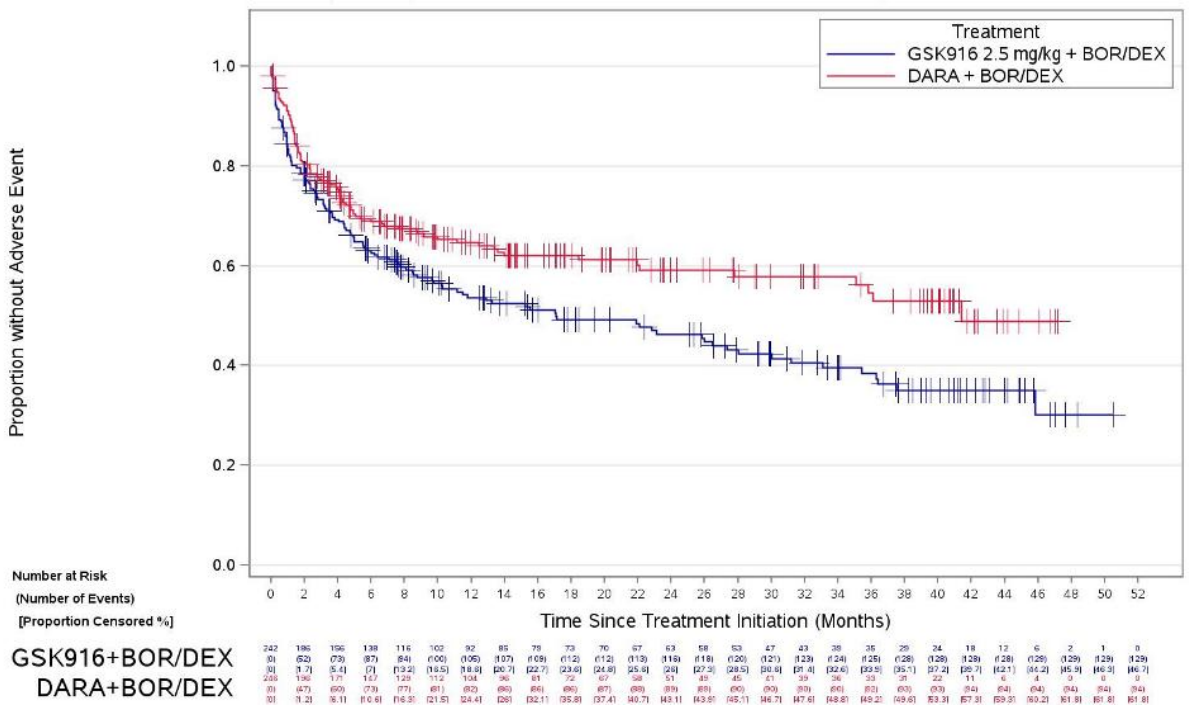

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

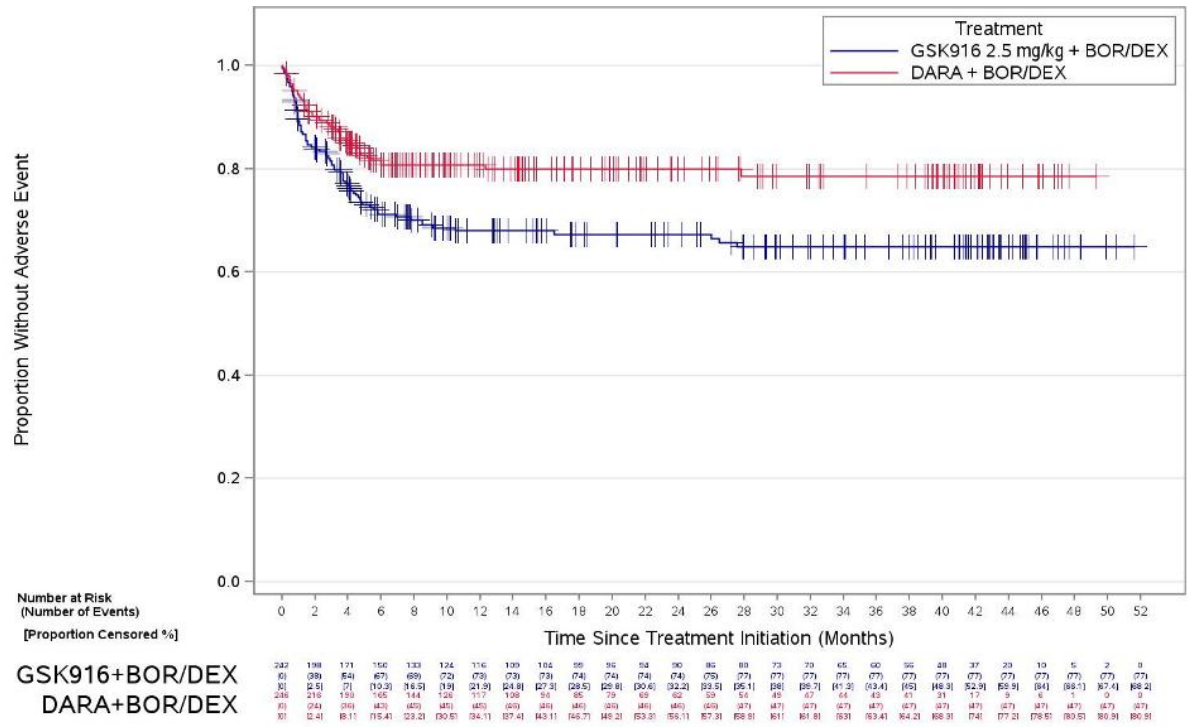

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE, die zum Therapieabbruch führen – Gesamtraten – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

4.3.1.3.1.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT

Tabelle 4-81 zeigt einen Überblick über die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT. Es wurden alle UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
SOC PT	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	195/242 (81)	1,4 [1,4; 1,9]	96/246 (39)	22,2 [15,7; NBB]	4,89 [3,78; 6,32]	< 0,00001
Verschwommenes Sehen	164/242 (68)	2,6 [2,1; 4,8]	27/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	11,29 [7,48; 17,04]	< 0,00001
Trockenes Auge	129/242 (53)	9,8 [7,1; 16,5]	18/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	10,23 [6,24; 16,78]	< 0,00001
Photophobie	120/242 (50)	14,5 [9,0; 21,4]	6/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	28,56 [12,57; 64,88]	< 0,00001
Fremdkörpergefühl im Auge	111/242 (46)	17,2 [11,5; 22,6]	12/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	13,15 [7,24; 23,89]	< 0,00001
Augenreizung	110/242 (45)	15,2 [10,4; 27,6]	14/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	11,11 [6,36; 19,40]	< 0,00001
Augenschmerzen	81/242 (33)	41,5 [26,0; NBB]	9/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	10,54 [5,29; 20,98]	< 0,00001
Katarakt	51/242 (21)	NBB [NBB; NBB]	28/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	1,85 [1,16; 2,93]	0,00803
Sehverschlechterung	26/242 (11)	NBB [NBB; NBB]	4/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	6,68 [2,33; 19,16]	0,00004
Tränensekretion verstärkt	24/242 (10)	NBB [47,6; NBB]	8/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	2,91 [1,30; 6,49]	0,00628
Verminderte Sehschärfe	13/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	5/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	2,57 [0,92; 7,22]	0,06291
Doppeltsehen	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	2/246 (< 1)	NBB [NBB; NBB]	5,63 [1,26; 25,19]	0,01083
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	187/242 (77)	0,3 [0,3; 0,4]	159/246 (65)	1,1 [1,0; 1,2]	1,61 [1,30; 1,99]	0,00002

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Thrombo-zytopenie	169/242 (70)	0,4 [0,3; 0,5]	122/246 (50)	1,9 [1,1; NBB]	1,99 [1,58; 2,52]	< 0,00001
Anämie	48/242 (20)	NBB [NBB; NBB]	65/246 (26)	NBB [NBB; NBB]	0,71 [0,49; 1,03]	0,07288
Neutropenie	36/242 (15)	NBB [NBB; NBB]	28/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	1,29 [0,79; 2,12]	0,30672
Lymphopenie	24/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	24/246 (10)	NBB [NBB; NBB]	0,94 [0,53; 1,66]	0,82834
Leukopenie	16/242 (7)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	1,57 [0,71; 3,46]	0,25982
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	176/242 (73)	6,2 [4,7; 8,3]	167/246 (68)	6,4 [4,4; 8,2]	0,98 [0,79; 1,21]	0,86255
COVID-19	63/242 (26)	NBB [30,8; NBB]	52/246 (21)	NBB [32,9; NBB]	1,10 [0,76; 1,59]	0,61459
Infektion der oberen Atemwege	54/242 (22)	NBB [40,2; NBB]	54/246 (22)	44,7 [34,9; NBB]	0,86 [0,59; 1,26]	0,45371
Pneumonie	48/242 (20)	NBB [45,8; NBB]	23/246 (9)	NBB [NBB; NBB]	2,08 [1,27; 3,43]	0,00311
Bronchitis	25/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	16/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	1,40 [0,74; 2,62]	0,29571
Harnwegs-infektion	24/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	21/246 (9)	NBB [NBB; NBB]	1,05 [0,58; 1,88]	0,87834
Nasopharyngitis	17/242 (7)	NBB [NBB; NBB]	7/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	2,05 [0,85; 4,98]	0,10293
Konjunktivitis	15/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	3/246 (1)	NBB [NBB; NBB]	4,47 [1,29; 15,47]	0,00966
Grippe	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	12/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,37; 1,83]	0,62182
Atemwegs-infektion	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,38; 1,98]	0,73606
Sinusitis	11/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,86 [0,37; 2,00]	0,73376
Infektion der unteren Atemwege	10/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	8/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	1,01 [0,40; 2,57]	0,98241

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
COVID-19-Lungen-entzündung	8/242 (3)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,73 [0,29; 1,81]	0,49332
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	165/242 (68)	2,7 [2,2; 3,1]	159/246 (65)	2,9 [2,4; 3,9]	1,10 [0,88; 1,37]	0,39151
Periphere sensorische Neuropathie	61/242 (25)	NBB [NBB; NBB]	51/246 (21)	NBB [NBB; NBB]	1,26 [0,87; 1,83]	0,22192
Periphere Neuropathie	50/242 (21)	NBB [NBB; NBB]	55/246 (22)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,63; 1,35]	0,65991
Schwindelgefühl	24/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	20/246 (8)	NBB [NBB; NBB]	1,17 [0,64; 2,12]	0,60607
Kopfschmerzen	24/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	18/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	1,31 [0,71; 2,42]	0,38218
Polyneuropathie	15/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	13/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	1,16 [0,55; 2,45]	0,68610
Parästhesie	14/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	13/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	1,08 [0,51; 2,30]	0,83932
Neuralgie	10/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,91 [0,39; 2,16]	0,83833
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	148/242 (61)	4,2 [2,4; 6,9]	149/246 (61)	3,5 [2,3; 5,2]	1,00 [0,79; 1,25]	0,97097
Diarrhö	80/242 (33)	NBB [NBB; NBB]	78/246 (32)	NBB [NBB; NBB]	1,00 [0,73; 1,37]	0,98001
Obstipation	49/242 (20)	NBB [NBB; NBB]	56/246 (23)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,60; 1,28]	0,48701
Übelkeit	39/242 (16)	NBB [NBB; NBB]	31/246 (13)	NBB [NBB; NBB]	1,33 [0,83; 2,13]	0,23841
Abdominal-schmerz	22/242 (9)	NBB [NBB; NBB]	14/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	1,54 [0,78; 3,00]	0,20668
Erbrechen	16/242 (7)	NBB [NBB; NBB]	27/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	0,55 [0,30; 1,02]	0,05606
Bauch aufgetrieben	10/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,43; 2,46]	0,95788
Dyspepsie	7/242 (3)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,69 [0,26; 1,80]	0,44073

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Schmerzen Oberbauch	6/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	15/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	0,38 [0,15; 0,99]	0,03880
Gastro-ösophageale Reflux-erkrankung	6/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	15/246 (6)	NBB [45,6; NBB]	0,37 [0,14; 0,95]	0,03219
Untersuchungen						
Gesamte SOC	143/242 (59)	5,4 [2,3; 11,8]	101/246 (41)	NBB [15,2; NBB]	1,59 [1,24; 2,06]	0,00032
Thrombozyten-zahl vermindert	51/242 (21)	NBB [NBB; NBB]	40/246 (16)	NBB [NBB; NBB]	1,35 [0,89; 2,04]	0,15881
Alaninamino-transferase erhöht	48/242 (20)	NBB [NBB; NBB]	30/246 (12)	NBB [NBB; NBB]	1,67 [1,06; 2,63]	0,02655
Gamma-Glutamyltrans-ferase erhöht	39/242 (16)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	3,62 [1,85; 7,07]	0,00006
Aspartatamino-transferase erhöht	37/242 (15)	NBB [NBB; NBB]	13/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	2,90 [1,54; 5,46]	0,00054
Laktatdehydro-genase im Blut erhöht	28/242 (12)	NBB [NBB; NBB]	8/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	3,70 [1,69; 8,12]	0,00046
Gewicht erniedrigt	17/242 (7)	NBB [NBB; NBB]	9/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	1,86 [0,83; 4,18]	0,12541
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	14/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	4/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	3,40 [1,12; 10,36]	0,02205
Kreatinphospho-kinase im Blut erhöht	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	3/246 (1)	NBB [NBB; NBB]	3,55 [1,00; 12,63]	0,03637
Leukozytenzahl erniedrigt	11/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	12/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,40; 2,04]	0,80084
Lymphozyten-zahl erniedrigt	9/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	14/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	0,65 [0,28; 1,51]	0,31225
Neutrophilen-zahl erniedrigt	9/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	16/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	0,54 [0,24; 1,22]	0,13227
Kreatinin im Blut erhöht	8/242 (3)	NBB [NBB; NBB]	13/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,57 [0,24; 1,39]	0,21244

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	131/242 (54)	8,1 [4,4; 20,8]	128/246 (52)	7,0 [3,5; 32,7]	1,02 [0,80; 1,30]	0,87439
Ermüdung	49/242 (20)	NBB [NBB; NBB]	48/246 (20)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,69; 1,54]	0,87265
Fieber	47/242 (19)	NBB [NBB; NBB]	25/246 (10)	NBB [NBB; NBB]	1,89 [1,16; 3,07]	0,00922
Ödem peripher	27/242 (11)	NBB [NBB; NBB]	22/246 (9)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,71; 2,19]	0,44533
Asthenie	20/242 (8)	NBB [NBB; NBB]	22/246 (9)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,49; 1,64]	0,71995
Periphere Schwellung	4/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	12/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,30 [0,10; 0,95]	0,02979
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	94/242 (39)	40,7 [18,9; NBB]	105/246 (43)	NBB [12,0; NBB]	0,84 [0,63; 1,10]	0,20710
Hypokaliämie	27/242 (11)	NBB [NBB; NBB]	26/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	1,03 [0,60; 1,76]	0,92581
Appetit vermindert	25/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	22/246 (9)	NBB [NBB; NBB]	1,12 [0,63; 1,99]	0,69196
Hyperglykämie	14/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	29/246 (12)	NBB [NBB; NBB]	0,48 [0,25; 0,91]	0,02123
Eisenmangel	11/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	3/246 (1)	NBB [NBB; NBB]	3,19 [0,89; 11,49]	0,06037
Hypokalzämie	8/242 (3)	NBB [NBB; NBB]	17/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	0,47 [0,20; 1,10]	0,07365
Hypophosphat-ämie	5/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	12/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,40 [0,14; 1,13]	0,07213
Hypomagnesi-ämie	4/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,36 [0,11; 1,12]	0,06468
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	81/242 (33)	NBB [24,4; NBB]	108/246 (44)	21,7 [15,1; 28,3]	0,67 [0,50; 0,89]	0,00600
Rücken-schmerzen	24/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	37/246 (15)	NBB [NBB; NBB]	0,58 [0,35; 0,98]	0,03781
Arthralgie	23/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	28/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	0,69 [0,40; 1,20]	0,18457

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Schmerz in einer Extremität	14/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	26/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	0,50 [0,26; 0,96]	0,03484
Knochen-schmerzen	13/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	13/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,90 [0,41; 1,94]	0,78264
Muskelspasmen	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	8/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	1,47 [0,60; 3,59]	0,40062
Brustschmerzen die Skelett-muskulatur betreffend	5/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,48 [0,16; 1,40]	0,16955
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	77/242 (32)	37,5 [33,2; NBB]	87/246 (35)	NBB [24,6; NBB]	0,79 [0,58; 1,07]	0,12830
Husten	34/242 (14)	NBB [NBB; NBB]	37/246 (15)	NBB [NBB; NBB]	0,78 [0,49; 1,24]	0,29740
Dyspnoe	15/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	24/246 (10)	NBB [NBB; NBB]	0,59 [0,31; 1,12]	0,10171
Schmerzen im Oropharynx	5/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,43 [0,15; 1,23]	0,10321
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	57/242 (24)	NBB [NBB; NBB]	67/246 (27)	NBB [NBB; NBB]	0,82 [0,57; 1,16]	0,25755
Schlaflosigkeit	38/242 (16)	NBB [NBB; NBB]	50/246 (20)	NBB [NBB; NBB]	0,73 [0,48; 1,11]	0,13892
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	55/242 (23)	NBB [NBB; NBB]	44/246 (18)	NBB [46,9; NBB]	1,26 [0,85; 1,88]	0,24641
Hypertonie	30/242 (12)	NBB [NBB; NBB]	20/246 (8)	NBB [46,9; NBB]	1,45 [0,82; 2,55]	0,20045
Orthostase-syndrom	10/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	6/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	1,69 [0,61; 4,66]	0,30311
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	48/242 (20)	NBB [NBB; NBB]	77/246 (31)	44,6 [41,4; NBB]	0,52 [0,36; 0,75]	0,00051
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	8/242 (3)	NBB [NBB; NBB]	42/246 (17)	NBB [NBB; NBB]	0,18 [0,08; 0,38]	< 0,00001

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Sturz	6/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,57 [0,21; 1,56]	0,26565
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	45/242 (19)	NBB [NBB; NBB]	47/246 (19)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,58; 1,31]	0,51361
Pruritus	8/242 (3)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,71 [0,28; 1,81]	0,47370
Ausschlag	7/242 (3)	NBB [NBB; NBB]	12/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,56 [0,22; 1,43]	0,22244
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	40/242 (17)	NBB [NBB; NBB]	26/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	1,50 [0,91; 2,46]	0,10622
Proteinurie	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	0/246 (246)	NBB [NBB; NBB]	23,32 [3,07; 2990,26]	0,00085
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	33/242 (14)	NBB [NBB; NBB]	19/246 (8)	NBB [NBB; NBB]	1,70 [0,97; 2,99]	0,06260
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	20/242 (8)	NBB [NBB; NBB]	12/246 (5)	NBB [NBB; NBB]	1,42 [0,69; 2,92]	0,33718
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	16/242 (7)	NBB [NBB; NBB]	8/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	1,81 [0,77; 4,24]	0,16791
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamte SOC	10/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	4/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	2,42 [0,76; 7,74]	0,12287
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	4/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	15/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	0,24 [0,08; 0,73]	0,00668

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrades nach SOC zeigte sich in der Studie DREAMM-7 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den SOC „Augenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 4,89 [3,78; 6,32]; p < 0,00001), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 1,61 [1,30; 1,99]; p = 0,00002), „Untersuchungen“ (HR [95%-KI]: 1,59 [1,24; 2,06]; p = 0,00032), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 0,67 [0,50; 0,89]; p = 0,00600), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (HR [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,75]; p = 0,00051) und „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ (HR [95%-KI]: 0,24 [0,08; 0,73]; p = 0,00668).

In der Analyse der UE jeglichen Schweregrades nach PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den PT „Verschwommenes Sehen“ (HR [95%-KI]: 11,29 [7,48; 17,04]; p < 0,00001), „Trockenes Auge“ (HR [95%-KI]: 10,23 [6,24; 16,78]; p < 0,00001), „Photophobie“ (HR [95%-KI]: 28,56 [12,57; 64,88]; p < 0,00001), „Fremdkörpergefühl im Auge“ (HR [95%-KI]: 13,15 [7,24; 23,89]; p < 0,00001), „Augenreizung“ (HR [95%-KI]: 11,11 [6,36; 19,40]; p < 0,00001), „Augenschmerzen“ (HR [95%-KI]: 10,54 [5,29; 20,98]; p < 0,00001), „Katarakt“ (HR [95%-KI]: 1,85 [1,16; 2,93]; p = 0,00803), „Sehverschlechterung“ (HR [95%-KI]: 6,68 [2,33; 19,16]; p = 0,00004), „Tränensekretion verstärkt“ (HR [95%-KI]: 2,91 [1,30; 6,49]; p = 0,00628), „Doppeltsehen“ (HR [95%-KI]: 5,63 [1,26; 25,19]; p = 0,01083), „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 1,99 [1,58; 2,52]; p < 0,00001), „Pneumonie“ (HR [95%-KI]: 2,08 [1,27; 3,43]; p = 0,00311), „Konjunktivitis“ (HR [95%-KI]: 4,47 [1,29; 15,47]; p = 0,00966), „Schmerzen Oberbauch“ (HR [95%-KI]: 0,38 [0,15; 0,99]; p = 0,03880), „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (HR [95%-KI]: 0,37 [0,14; 0,95]; p = 0,03219), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 1,67 [1,06; 2,63]; p = 0,02655), „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 3,62 [1,85; 7,07]; p = 0,00006), „Aspartataminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 2,90 [1,54; 5,46]; p = 0,00054), „Laktatdehydrogenase im Blut erhöht“ (HR [95%-KI]: 3,70 [1,69; 8,12]; p = 0,00046), „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“ (HR [95%-KI]: 3,40 [1,12; 10,36]; p = 0,02205), „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ (HR [95%-KI]: 3,55 [1,00; 12,63]; p = 0,03637), „Fieber“ (HR [95%-KI]: 1,89 [1,16; 3,07]; p = 0,00922), „Periphere Schwellung“ (HR [95%-KI]: 0,30 [0,10; 0,95]; p = 0,02979), „Hyperglykämie“ (HR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,91]; p = 0,02123), „Rückenschmerzen“ (HR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,98]; p = 0,03781), „Schmerz in einer Extremität“ (HR [95%-KI]: 0,50 [0,26; 0,96]; p = 0,03484), „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (HR [95%-KI]: 0,18 [0,08; 0,38]; p < 0,00001) und „Proteinurie“ (HR [95%-KI]: 23,32 [3,07; 2990,26].

In Abbildung 4-55 bis Abbildung 4-88 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Analysen der UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT ohne statistisch signifikantem Behandlungsunterschied sind in Anhang 4-G dargestellt.

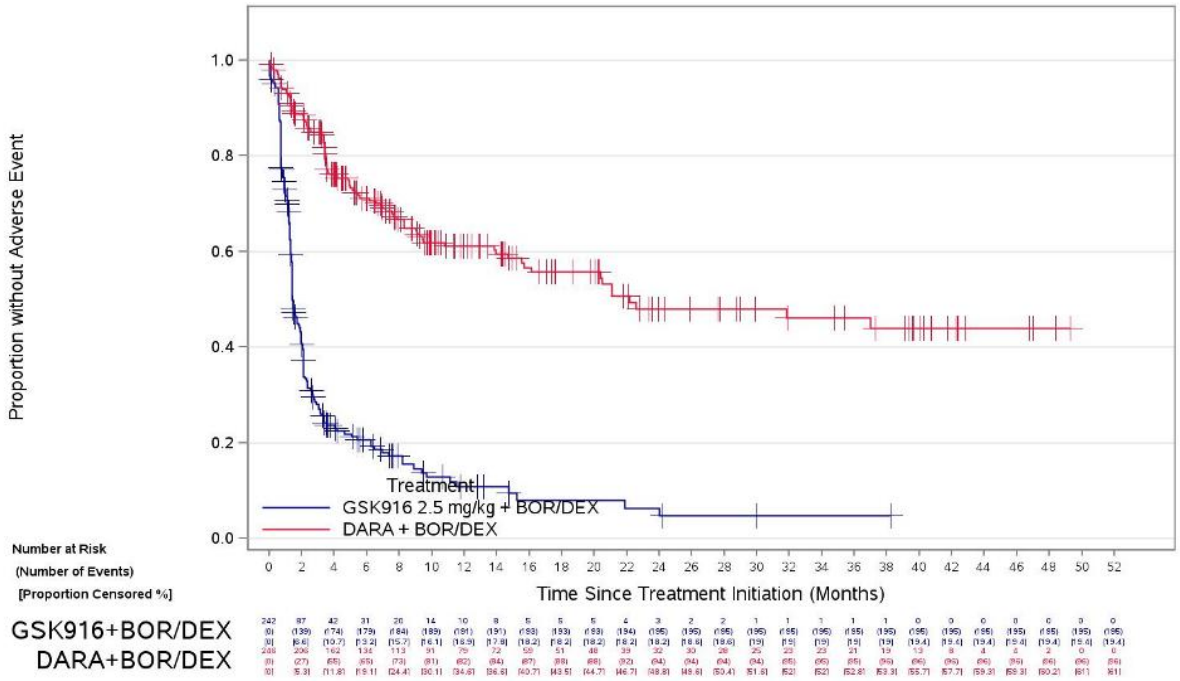

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Augenerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

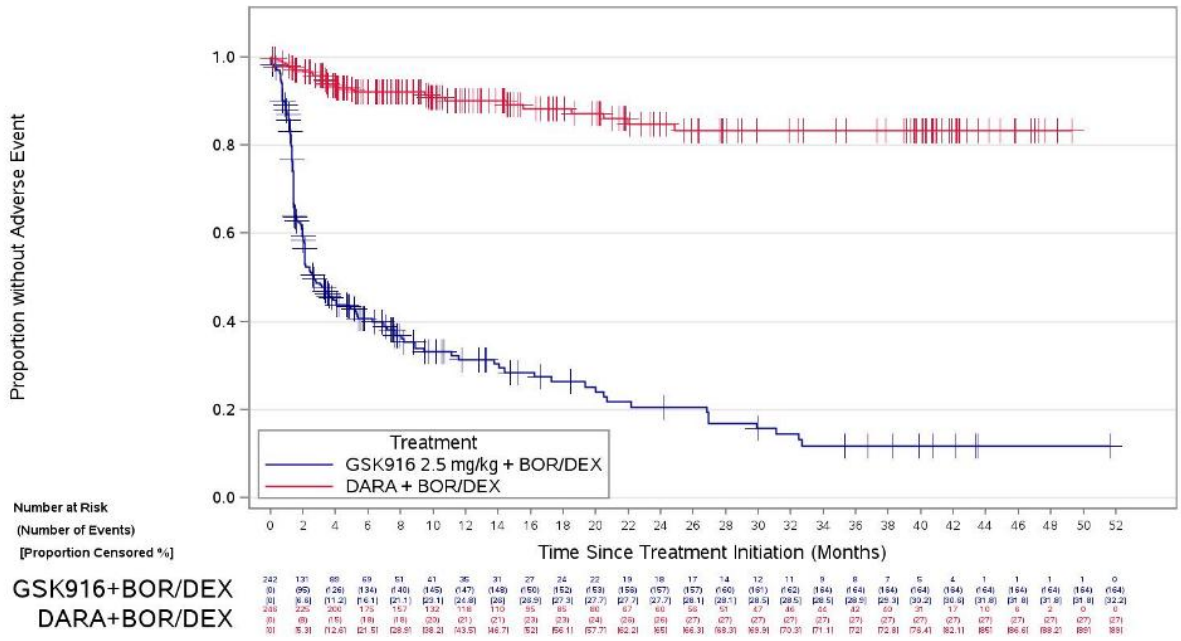

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT –Verschwommenes Sehen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

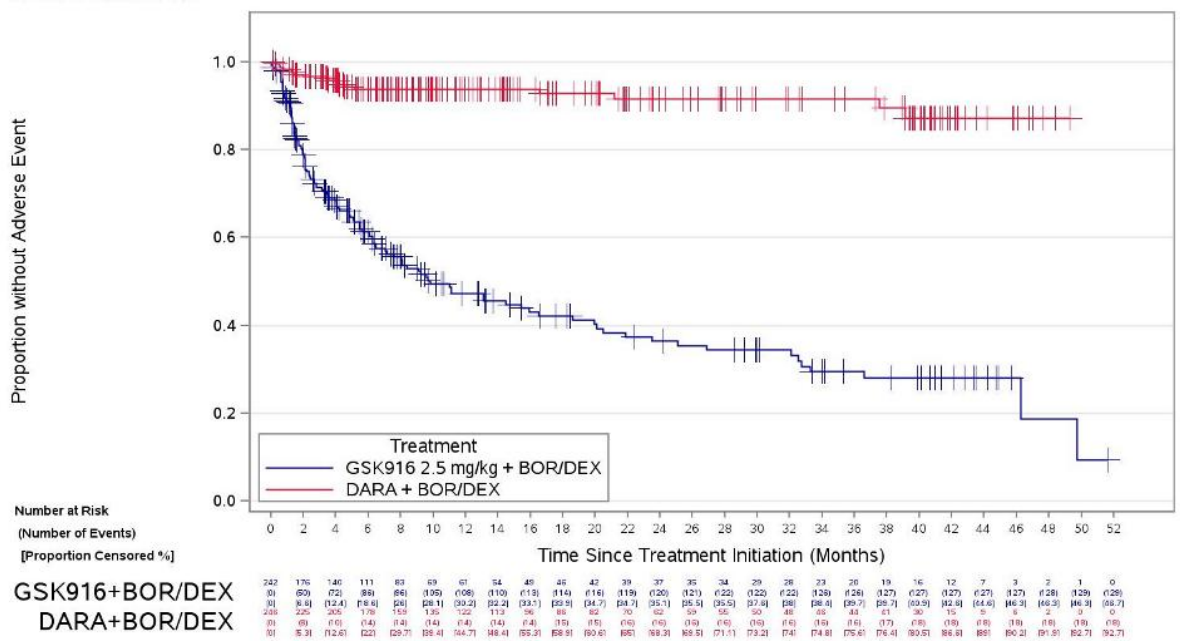

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Trockenes Auge – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

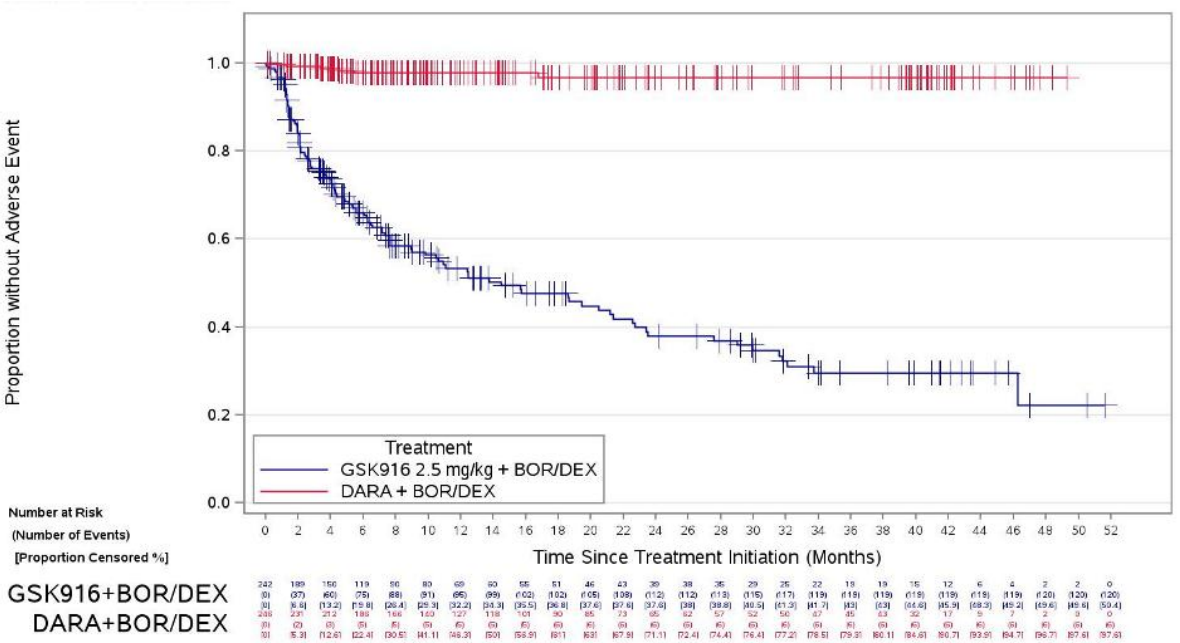

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Photophobie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

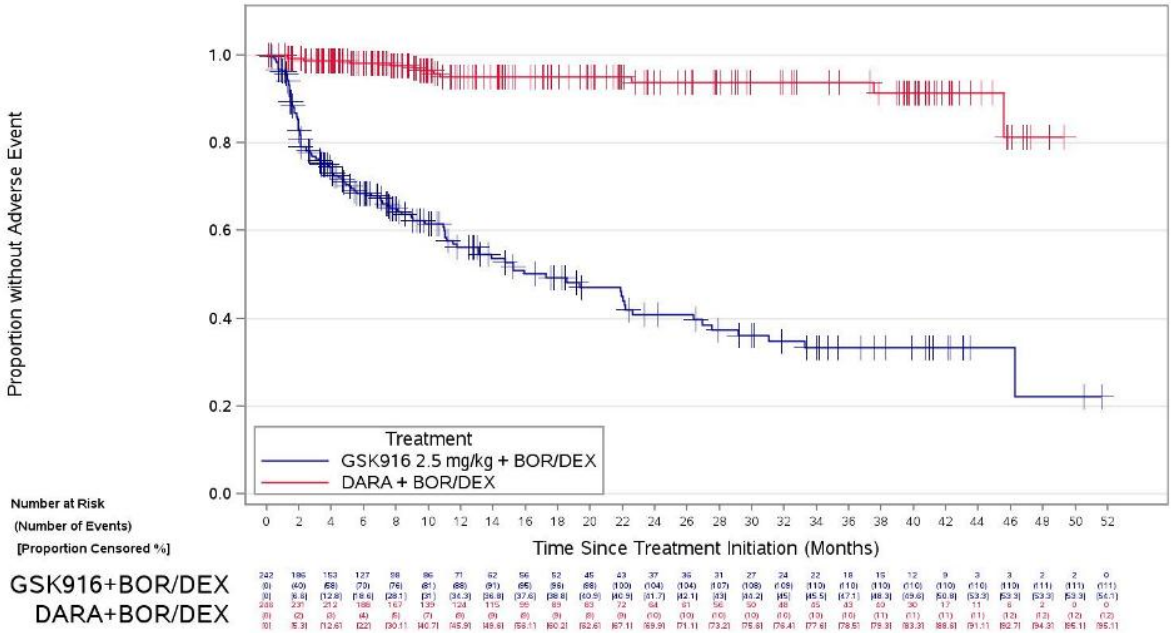

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Fremdkörpergefühl im Auge – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

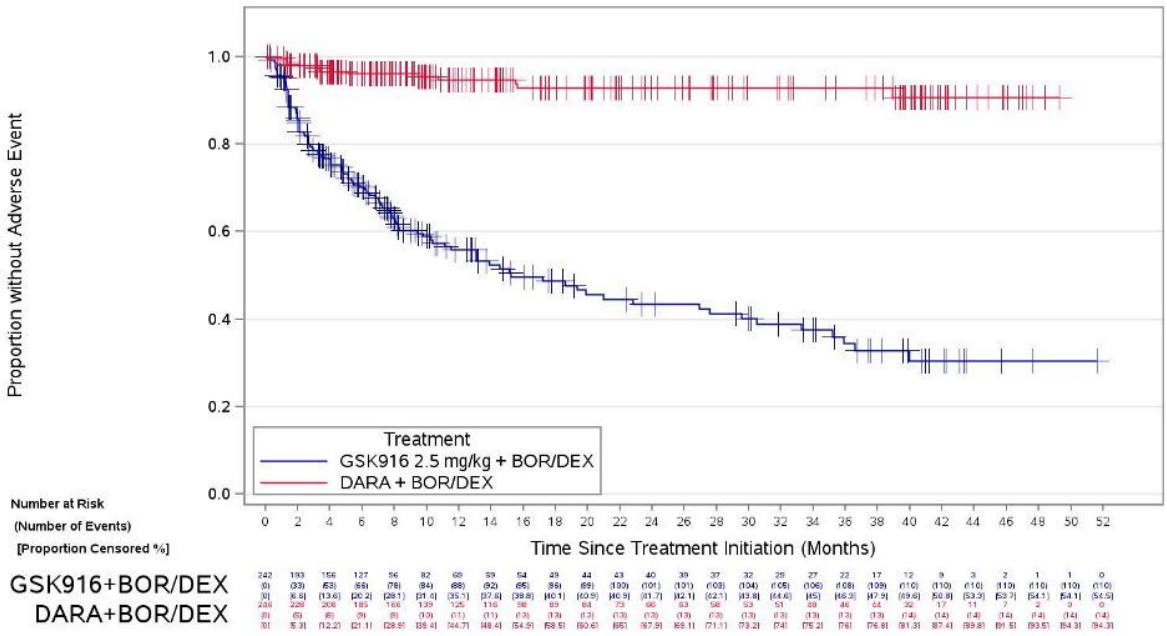

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Augenreizung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

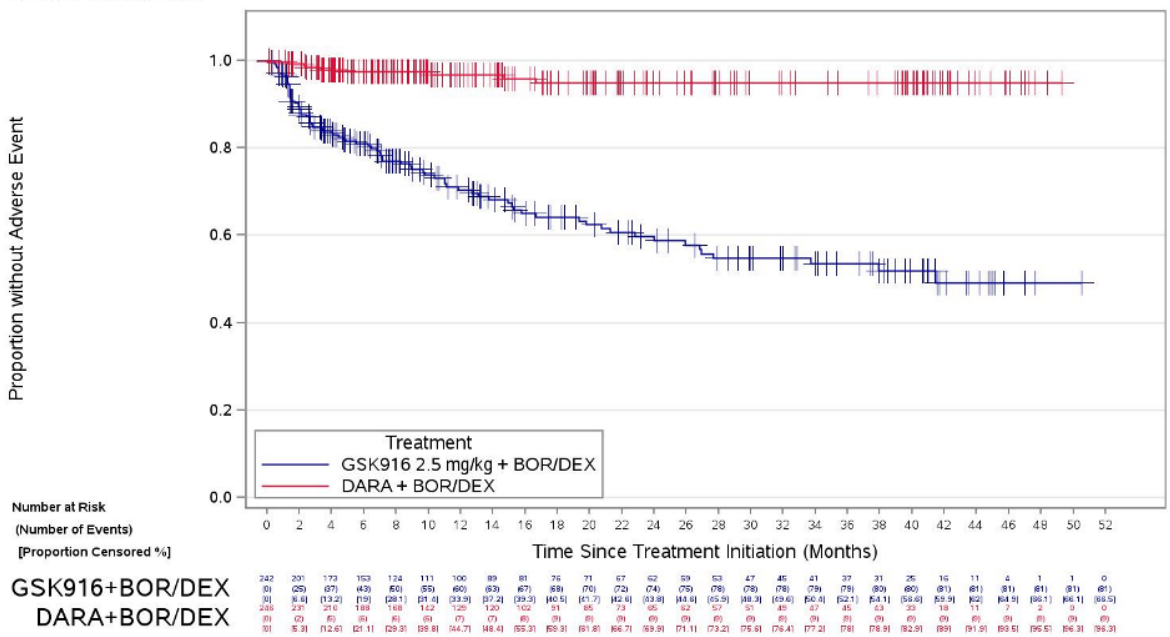

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Augenschmerzen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

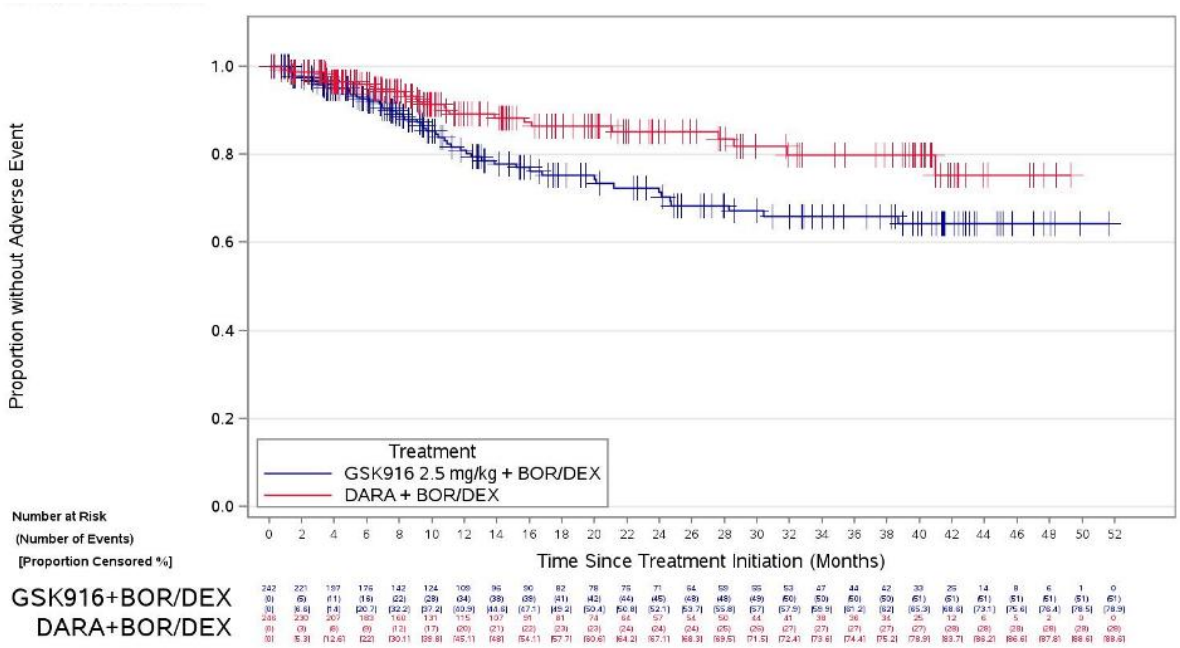

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Katarakt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

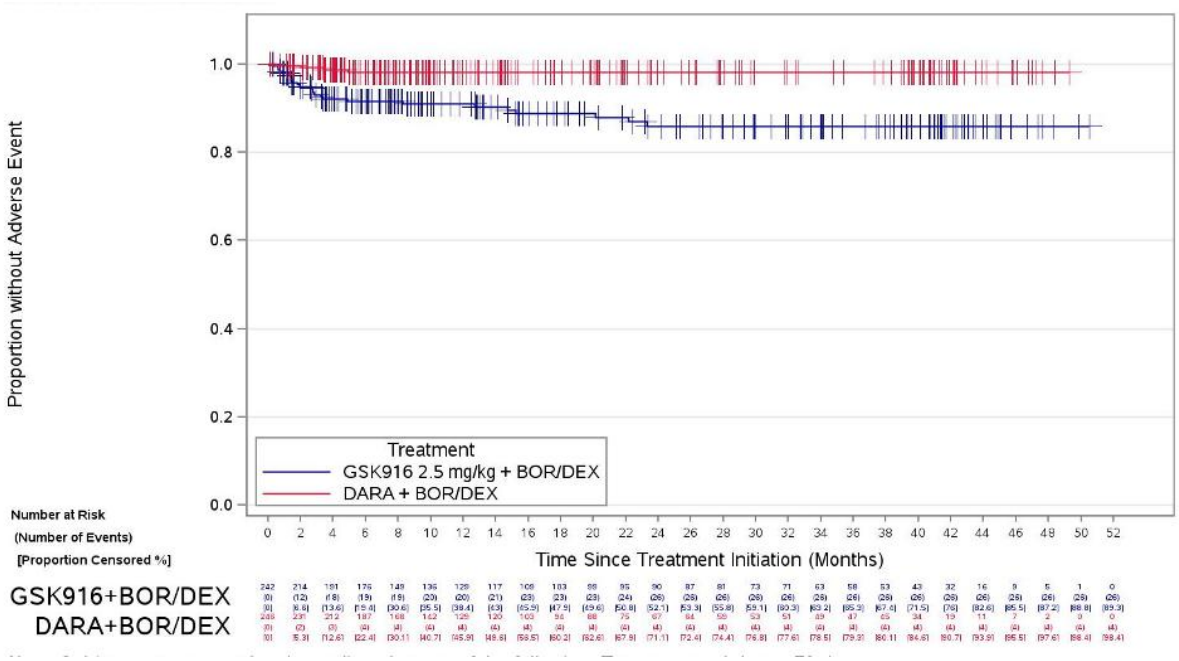

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Sehverschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

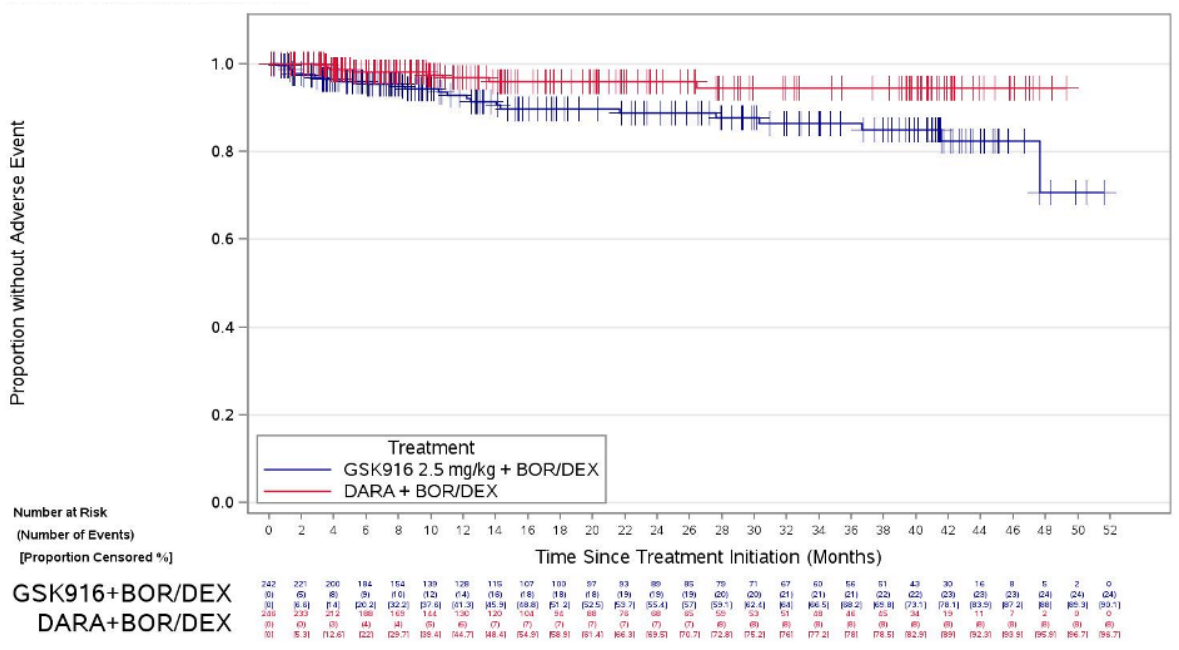

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Tränensekretion verstärkt – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

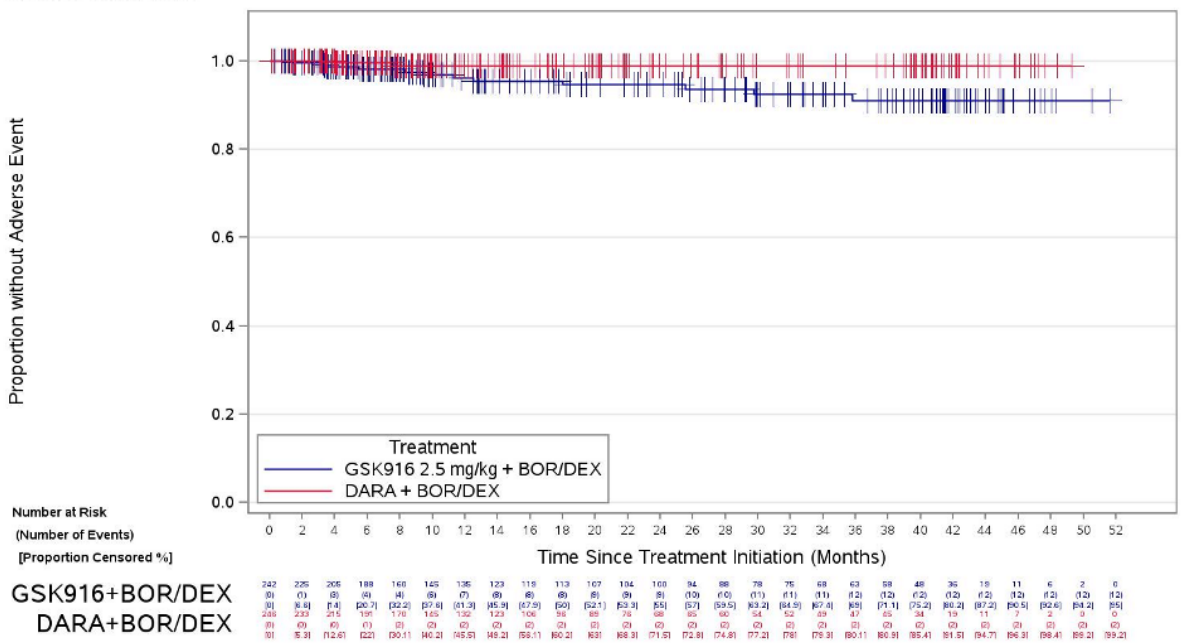

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Doppeltsehen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

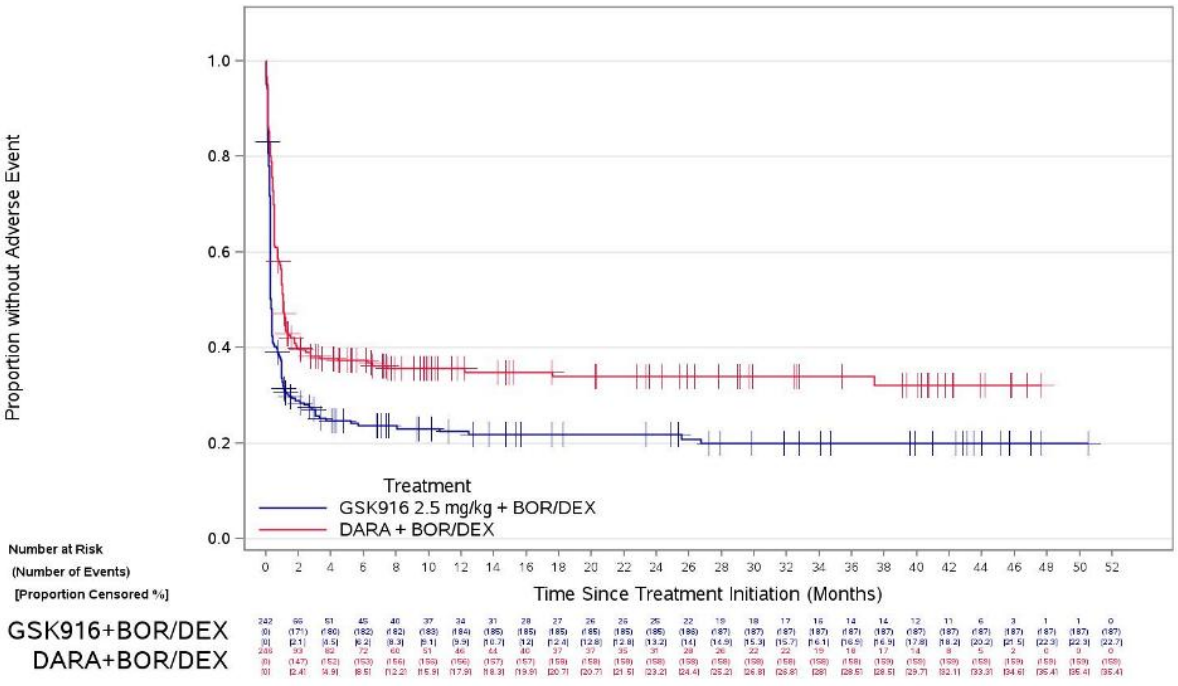

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

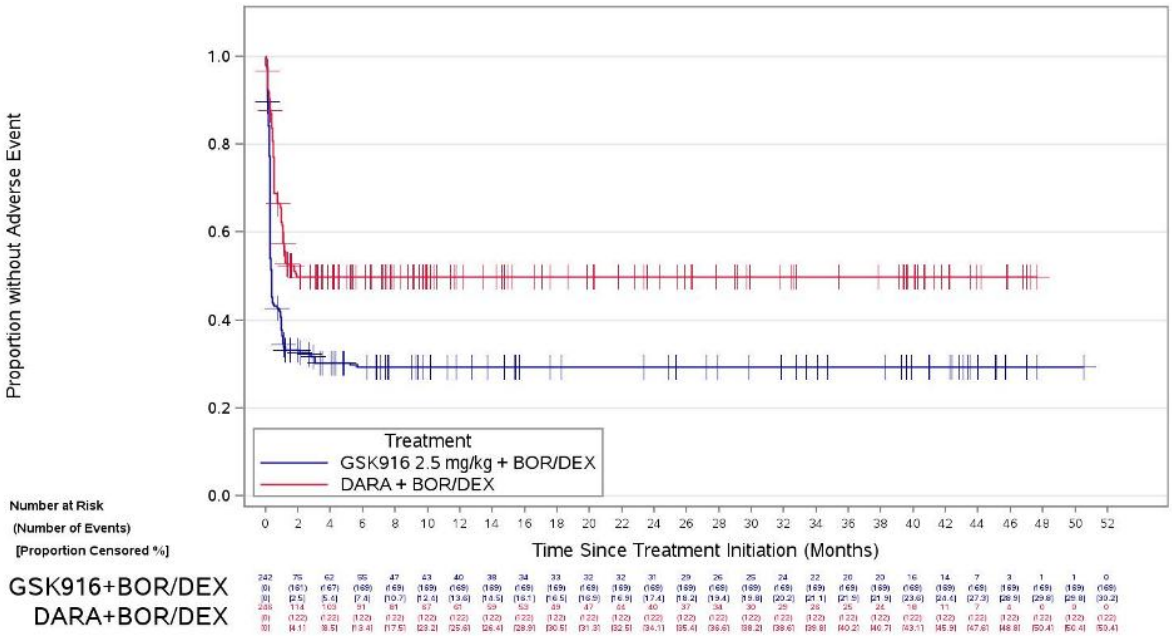

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

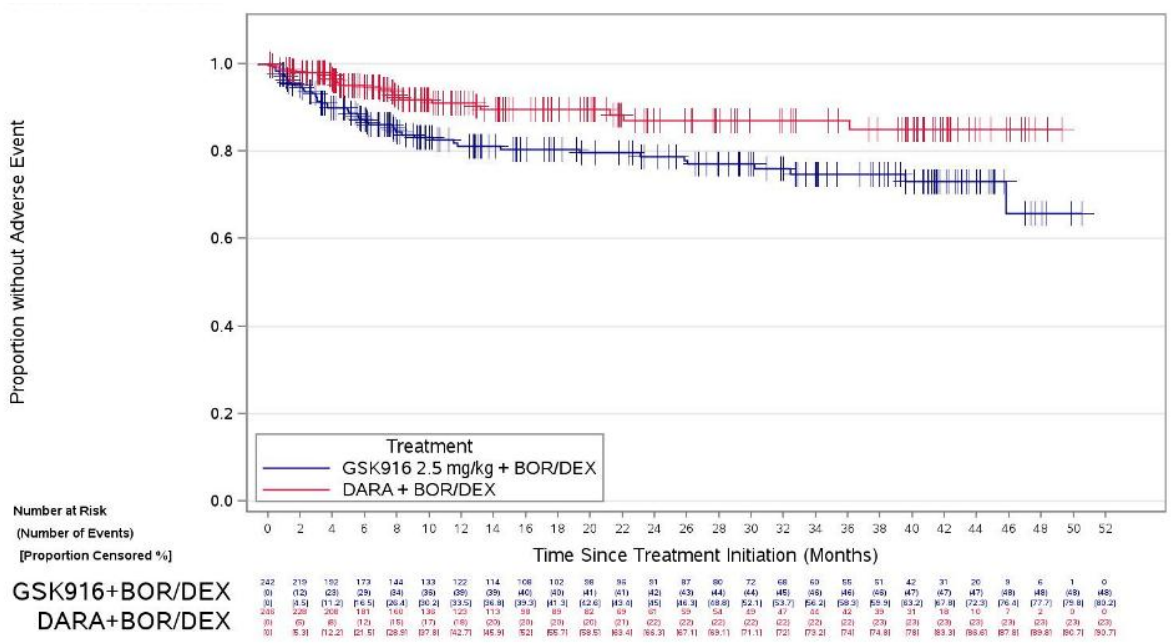

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

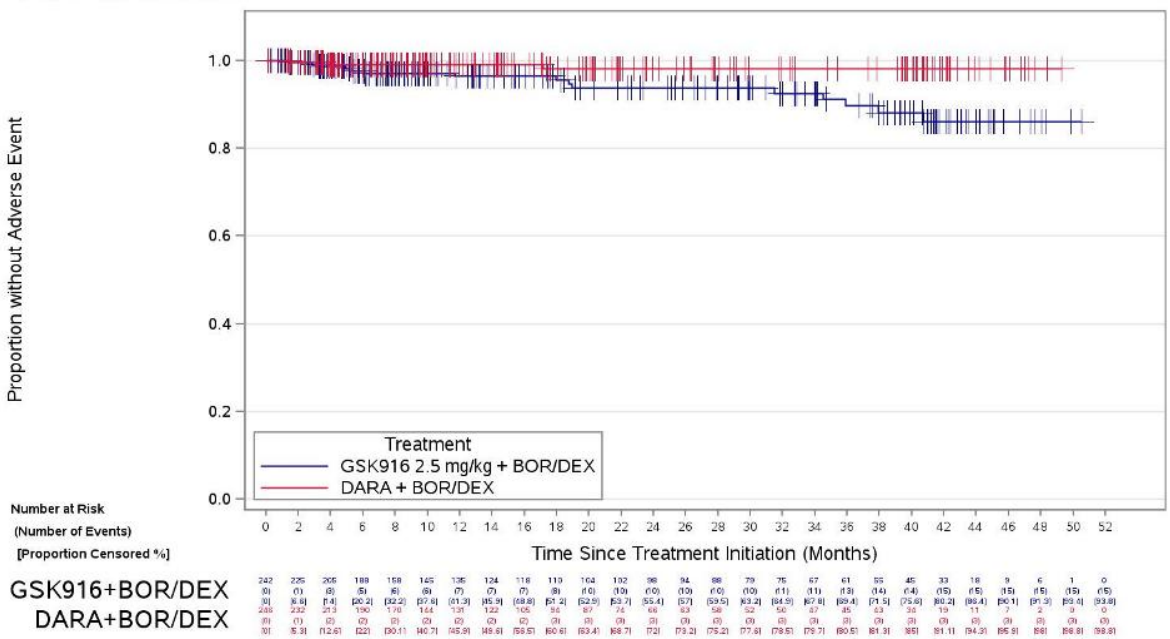

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Konjunktivitis – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

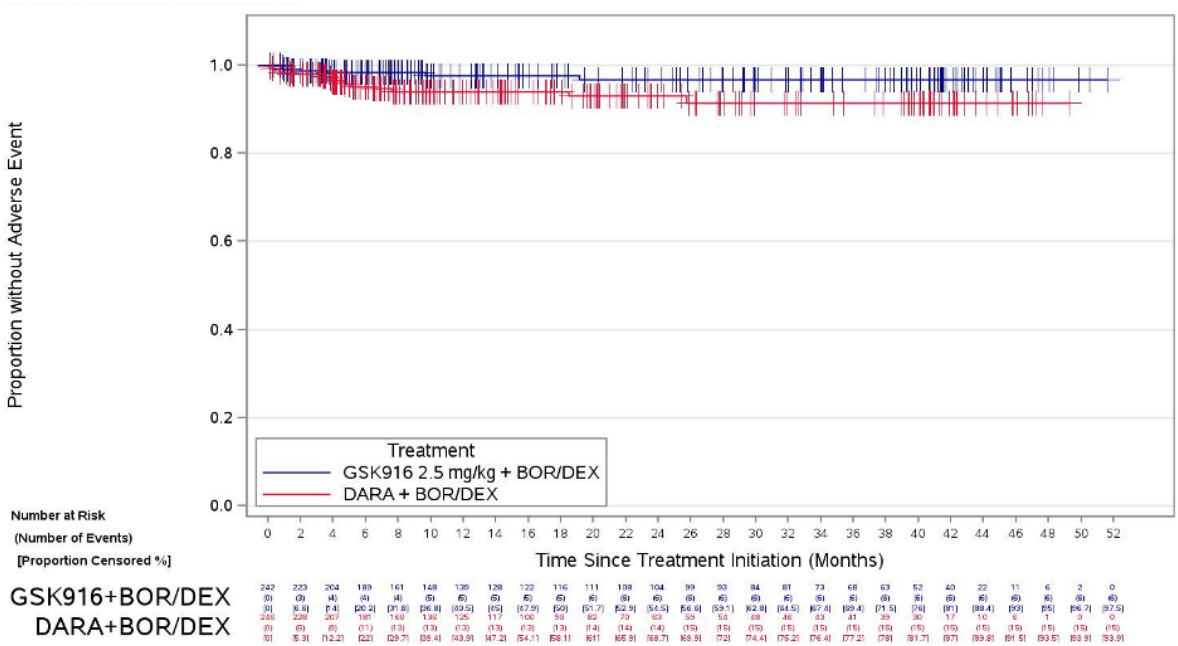

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerzen Oberbauch – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

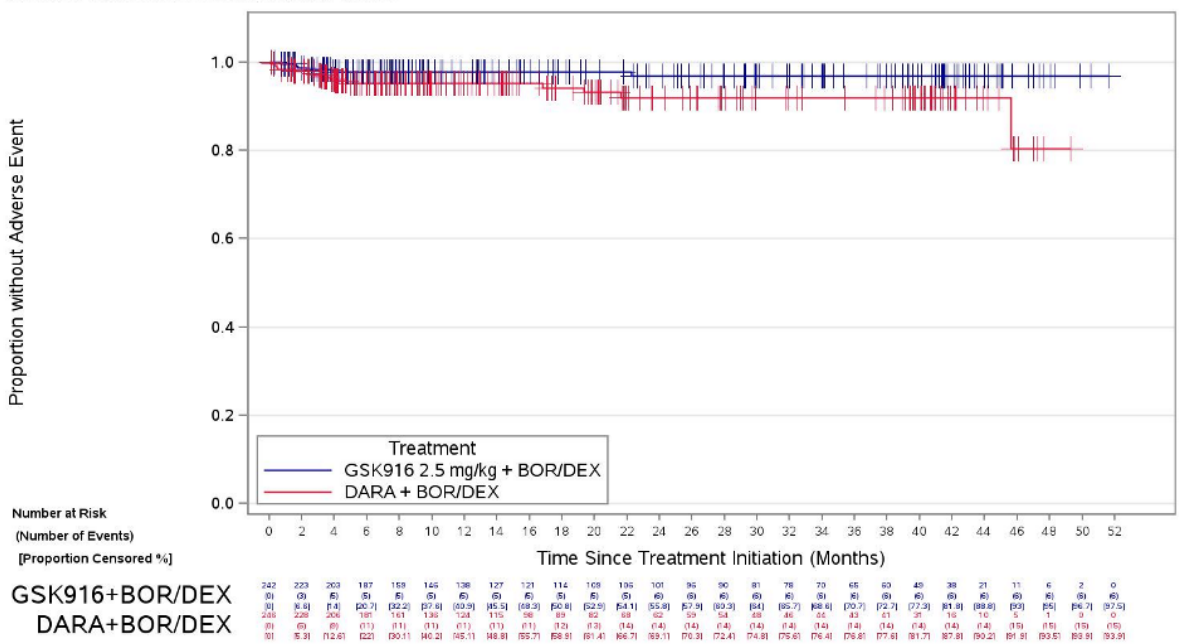

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gastroösophageale Refluxerkrankung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

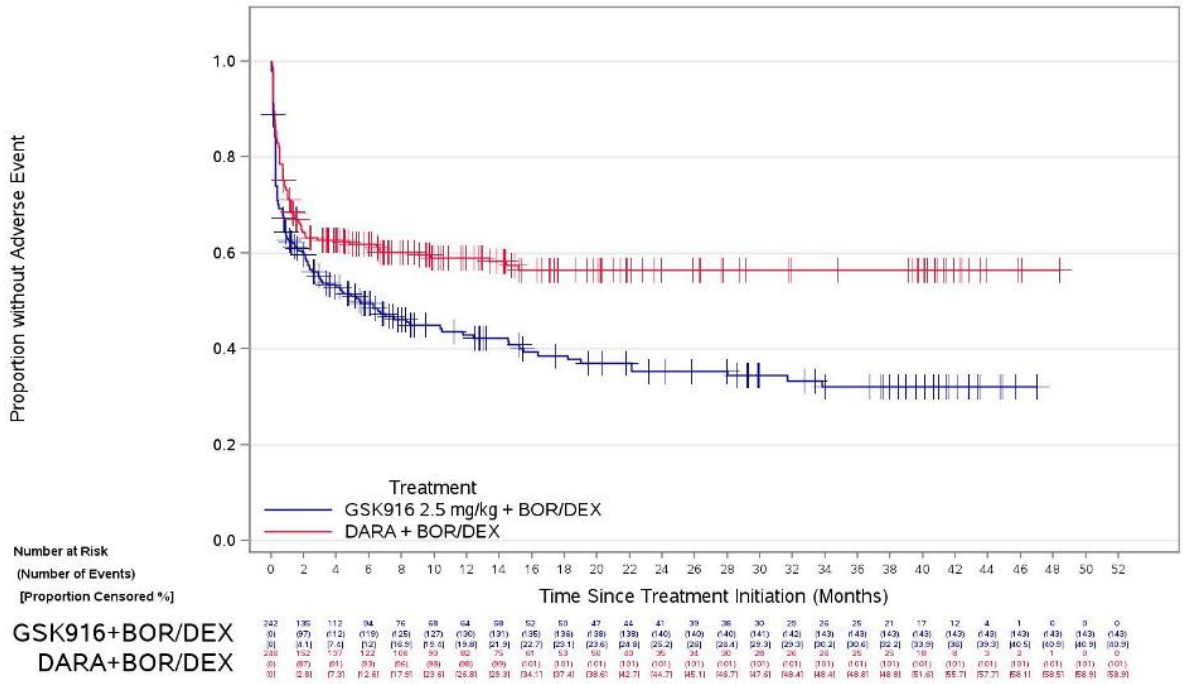

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Untersuchungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

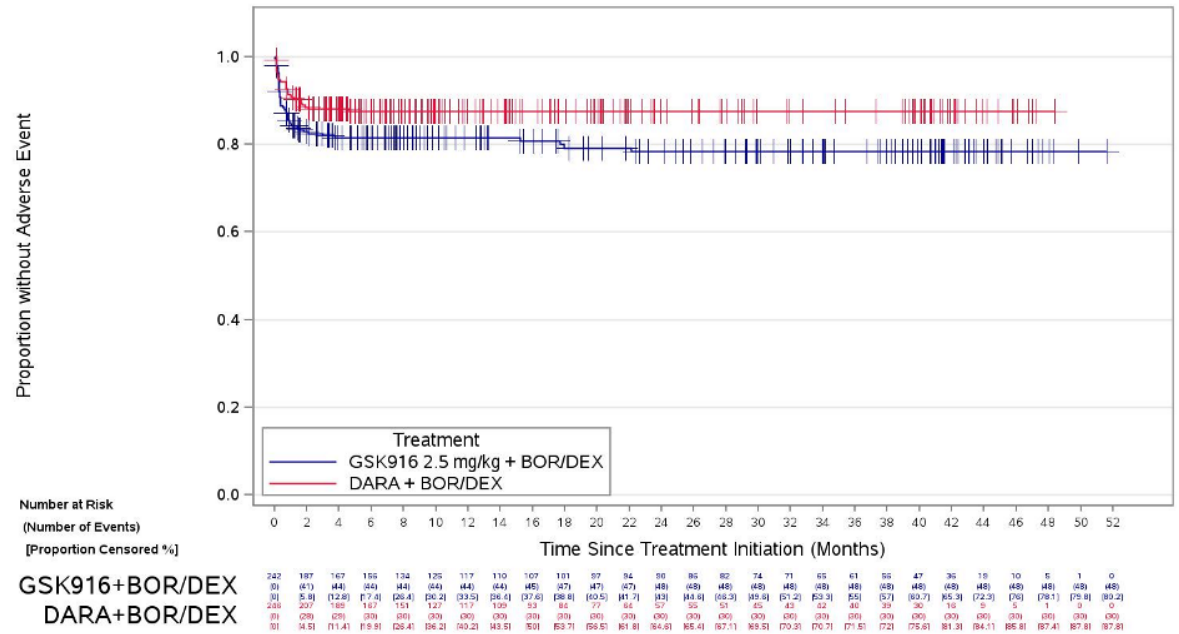

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Alaninaminotransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

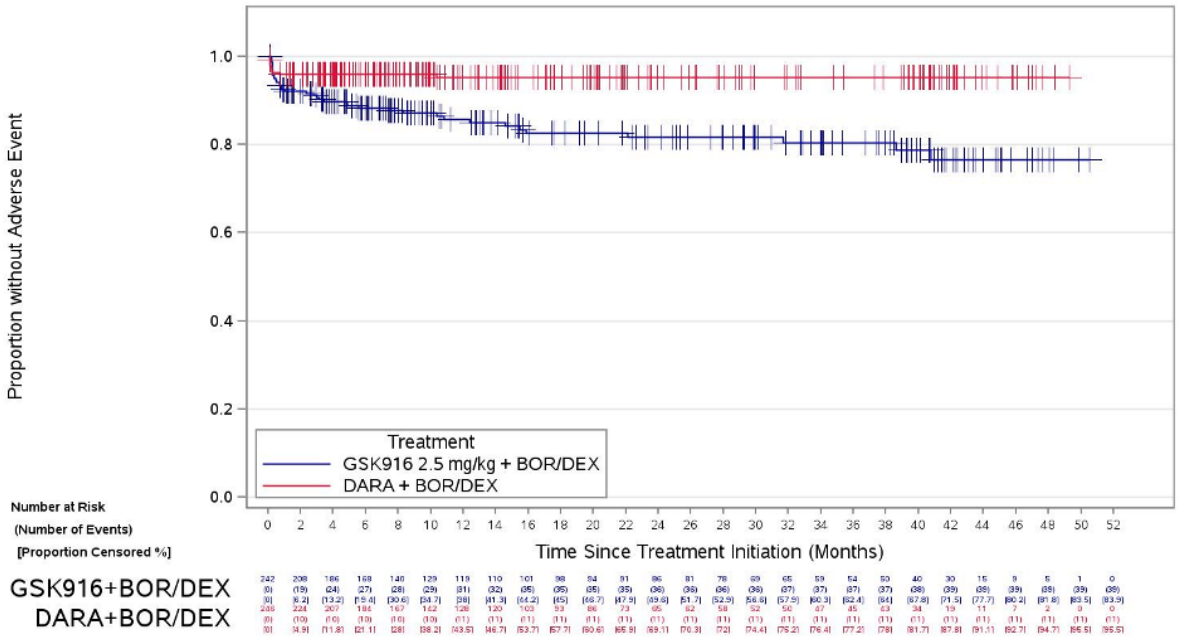

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gamma-Glutamyltransferase – erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

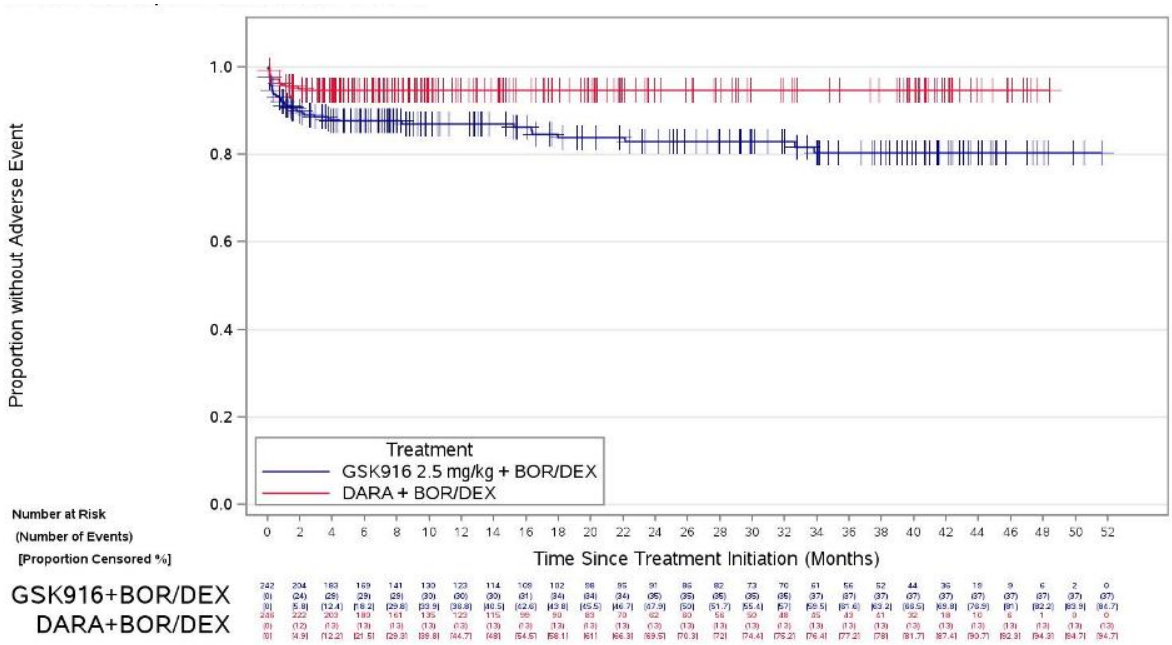

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Aspartataminotransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

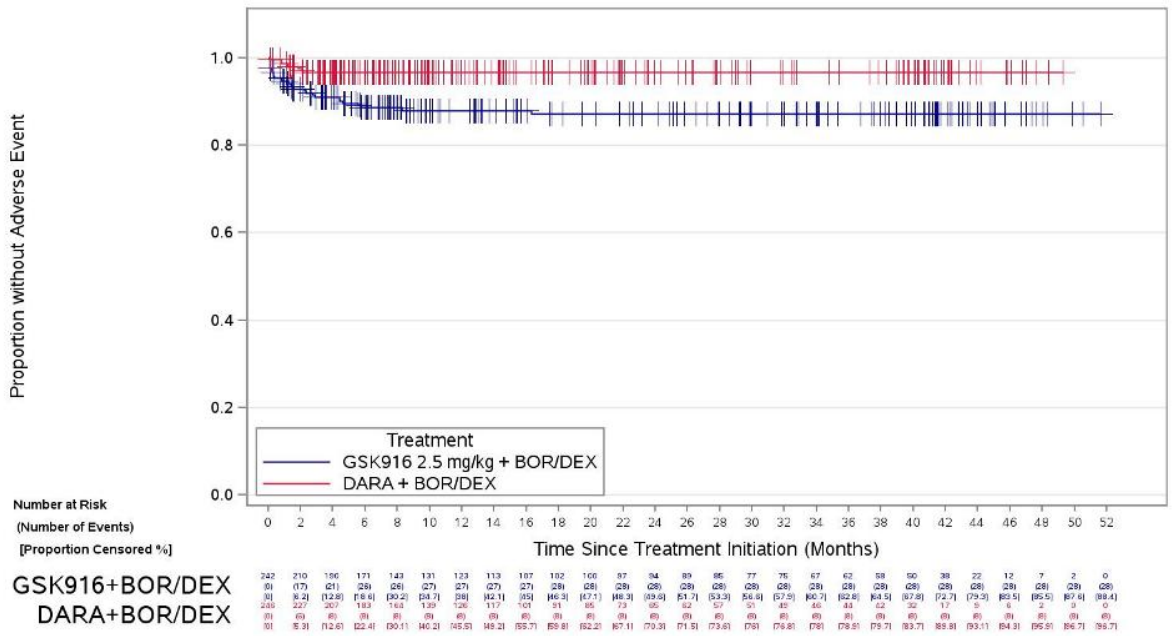

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Laktatdehydrogenase im Blut erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

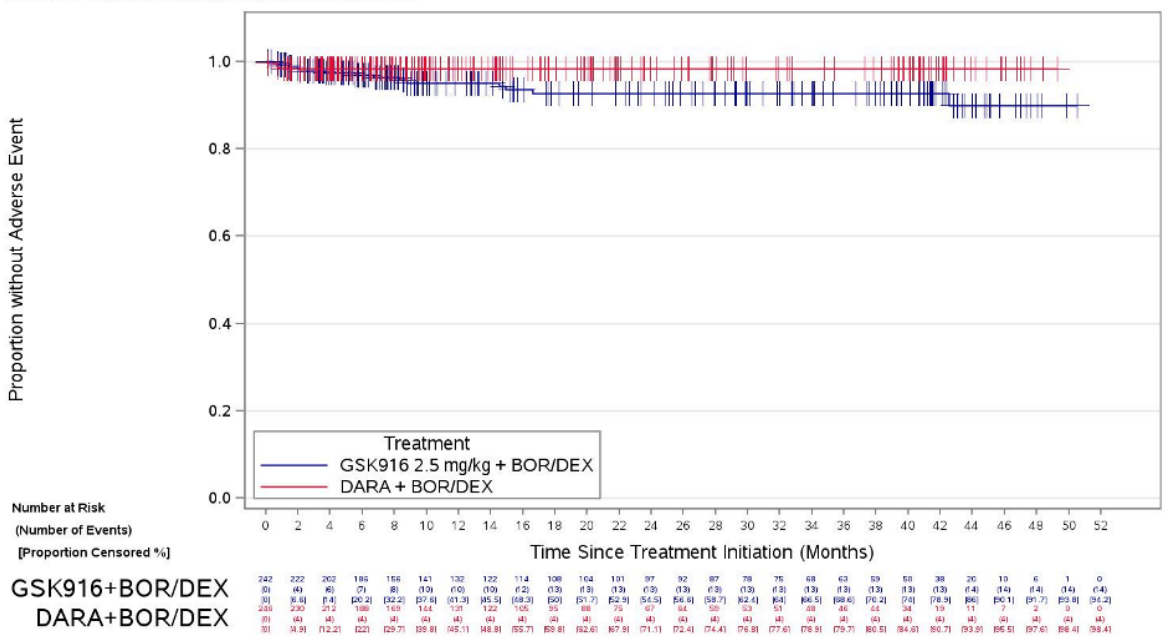

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

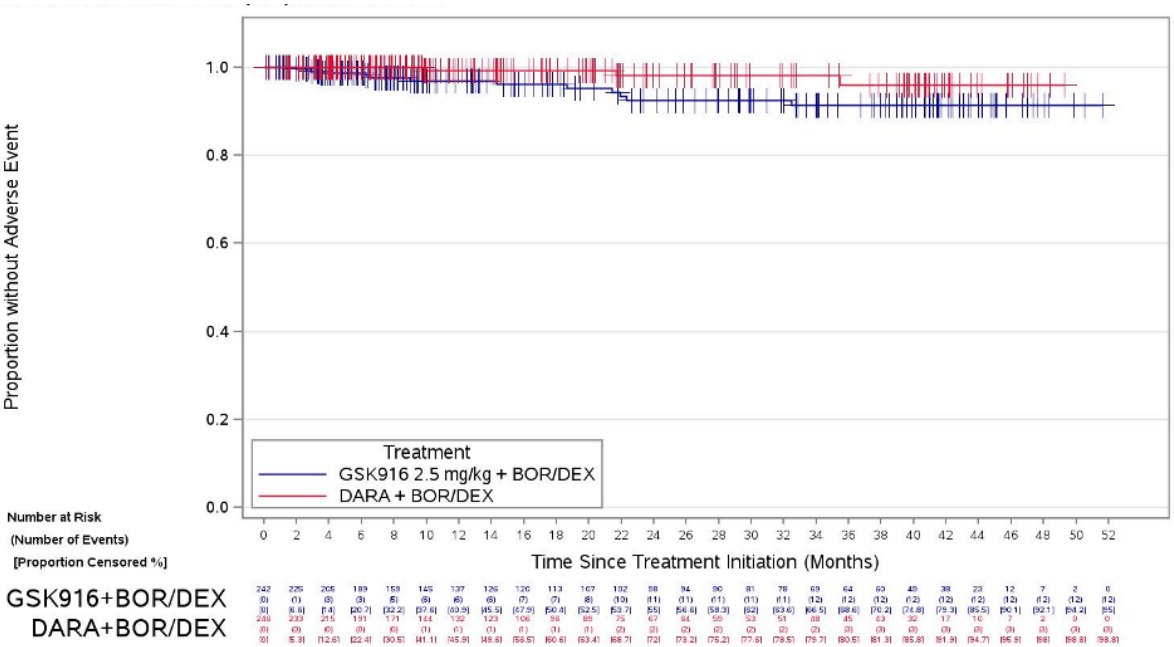

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Kreatinphosphokinase im Blut erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

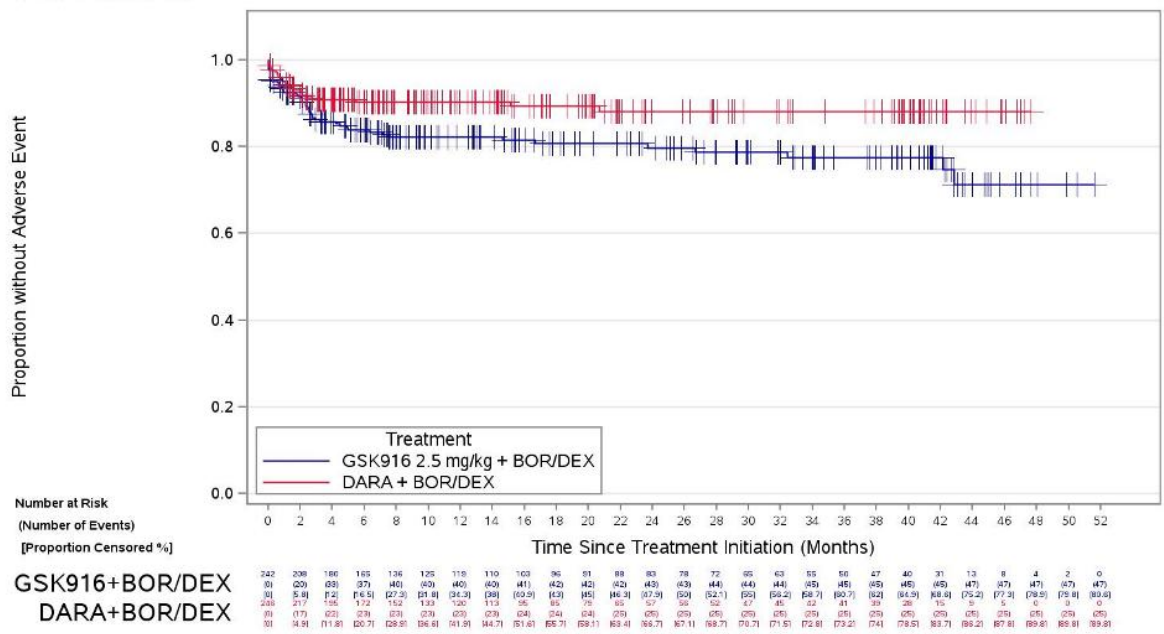

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Fieber – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

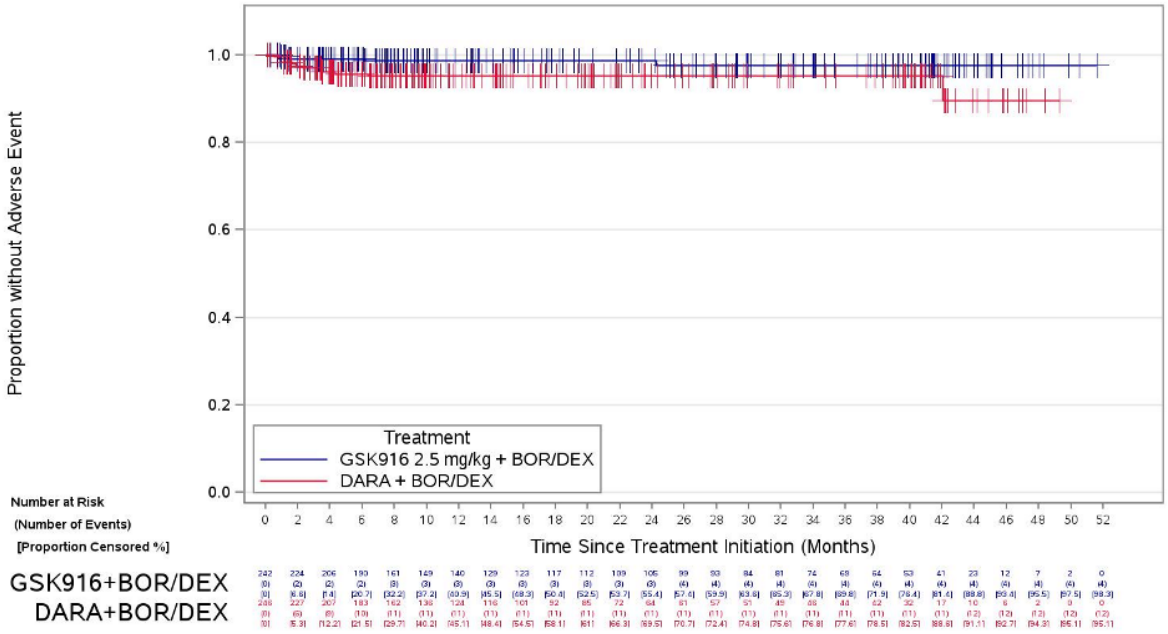

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Periphere Schwellung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

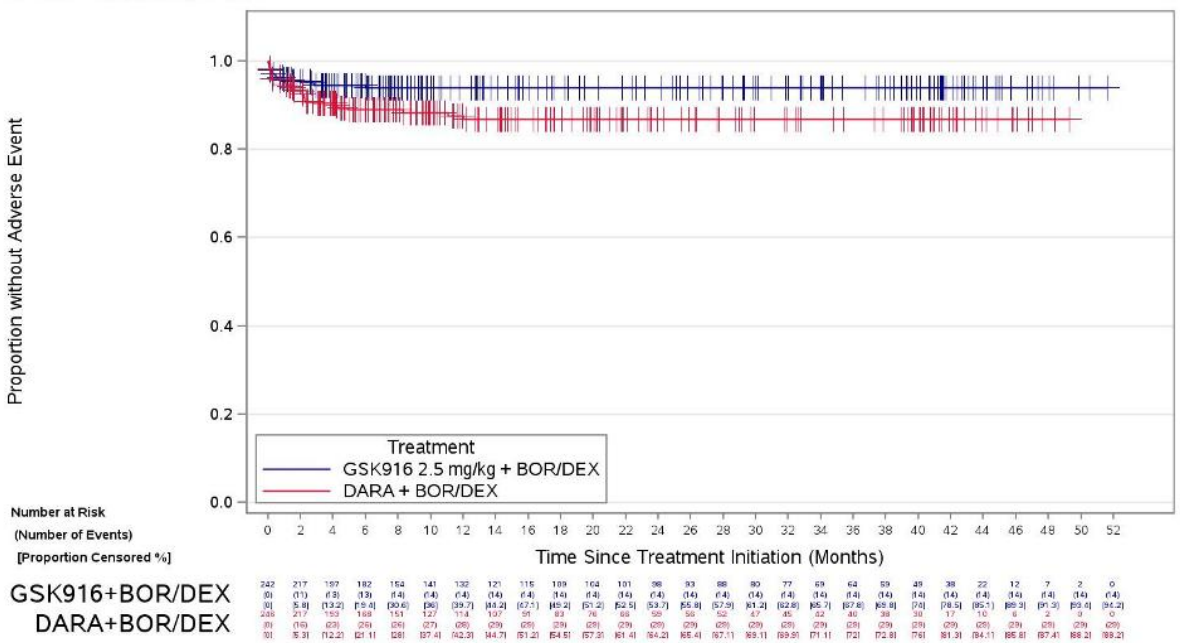

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Hyperglykämie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

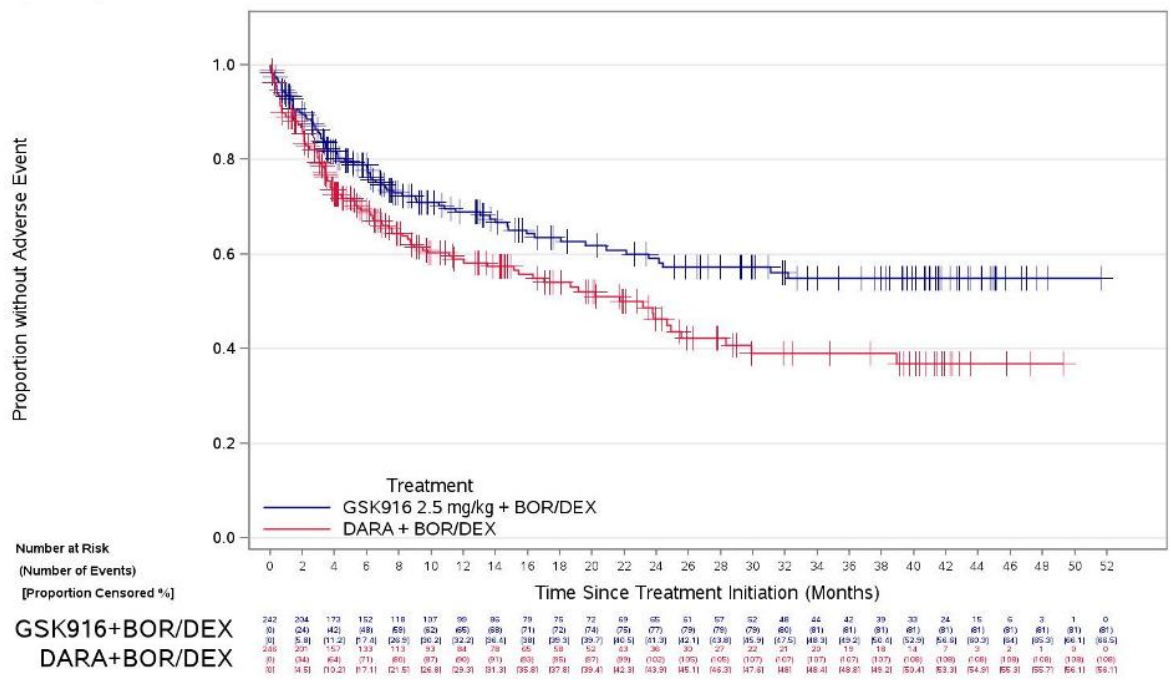

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

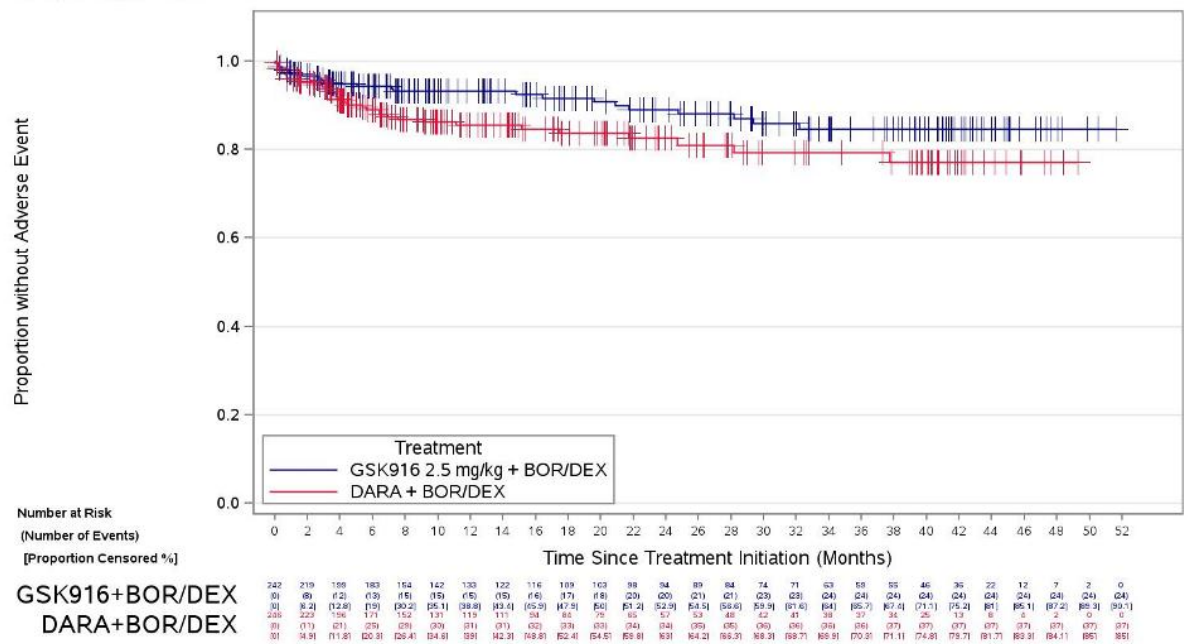

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Rückenschmerzen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

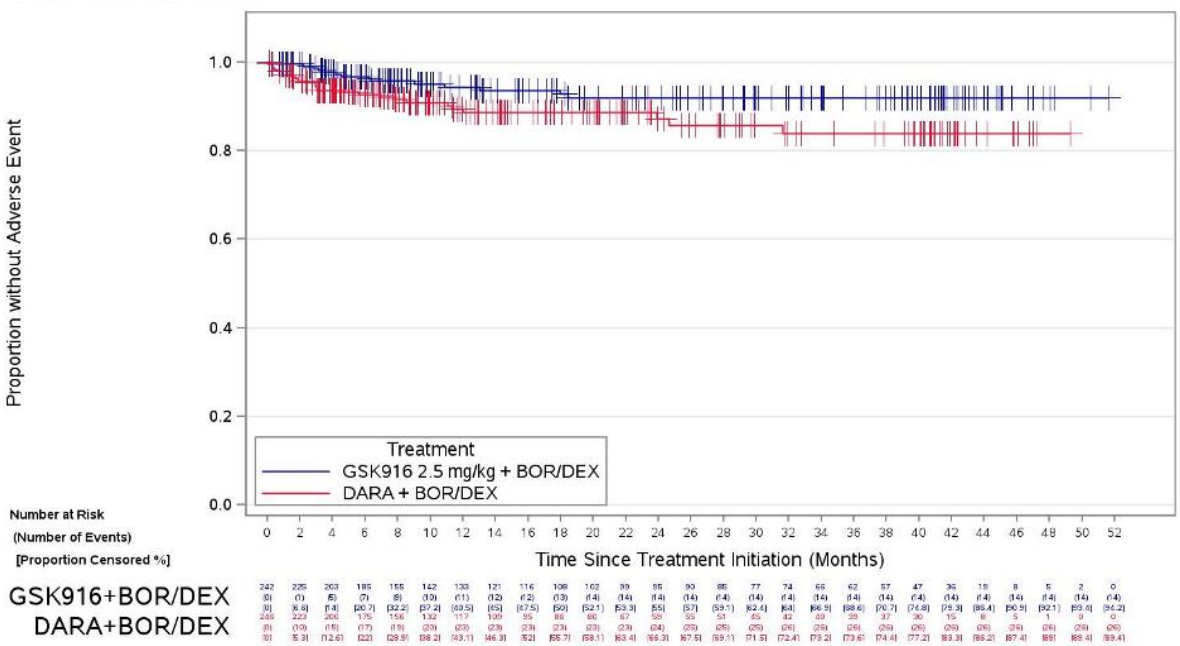

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerz in einer Extremität – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

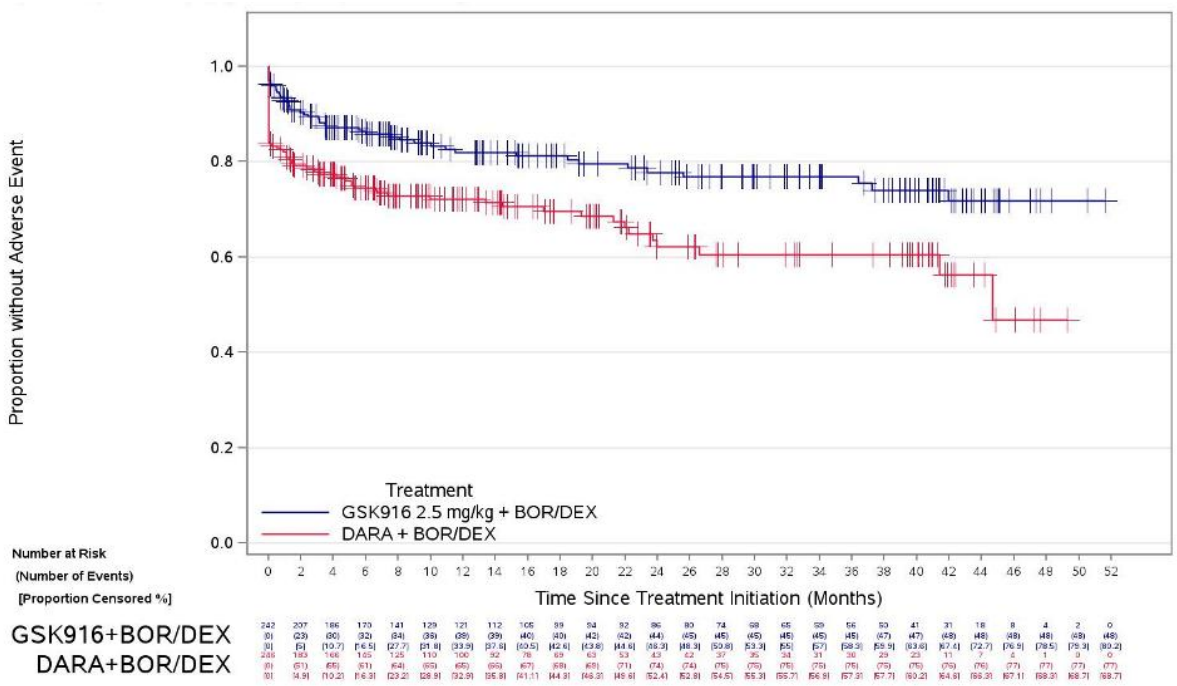

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

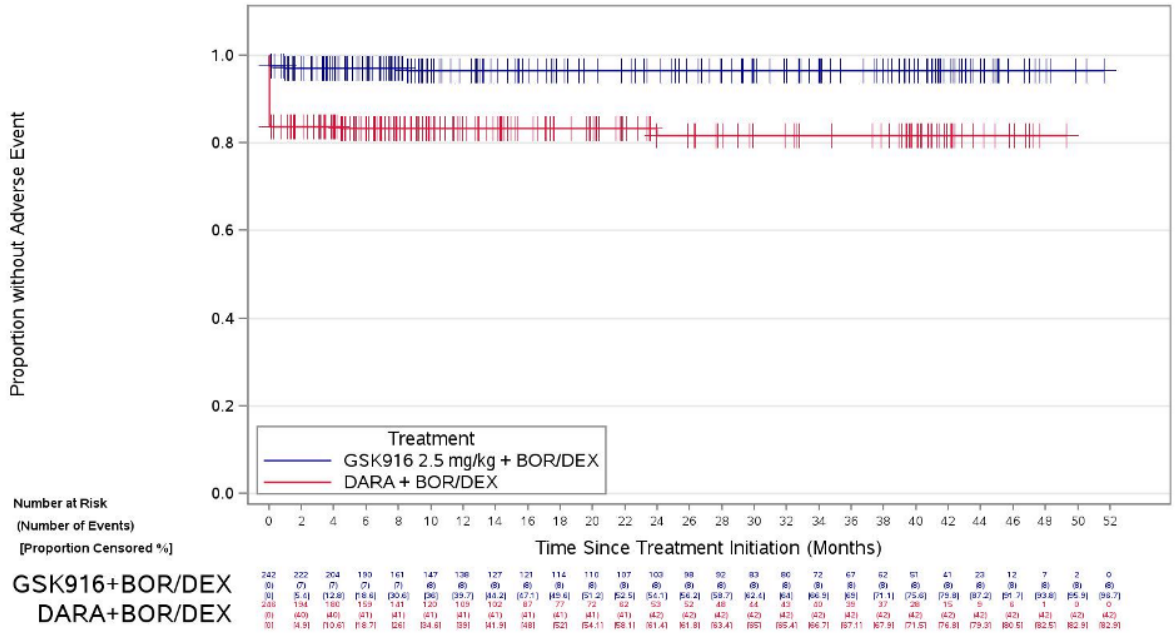

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

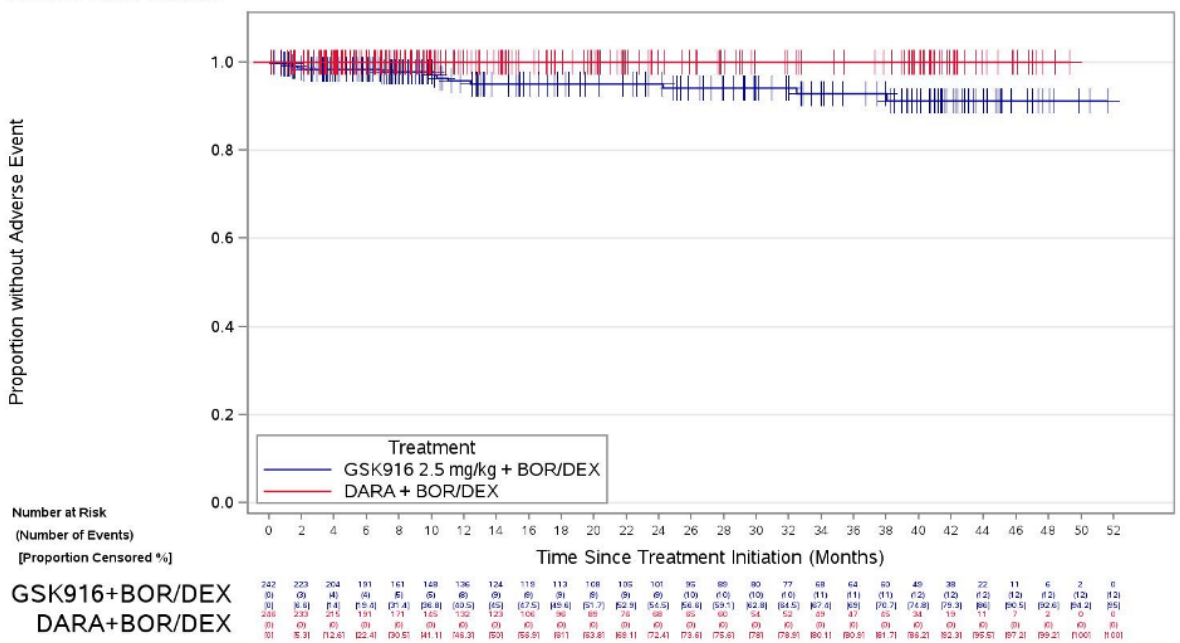

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Proteinurie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

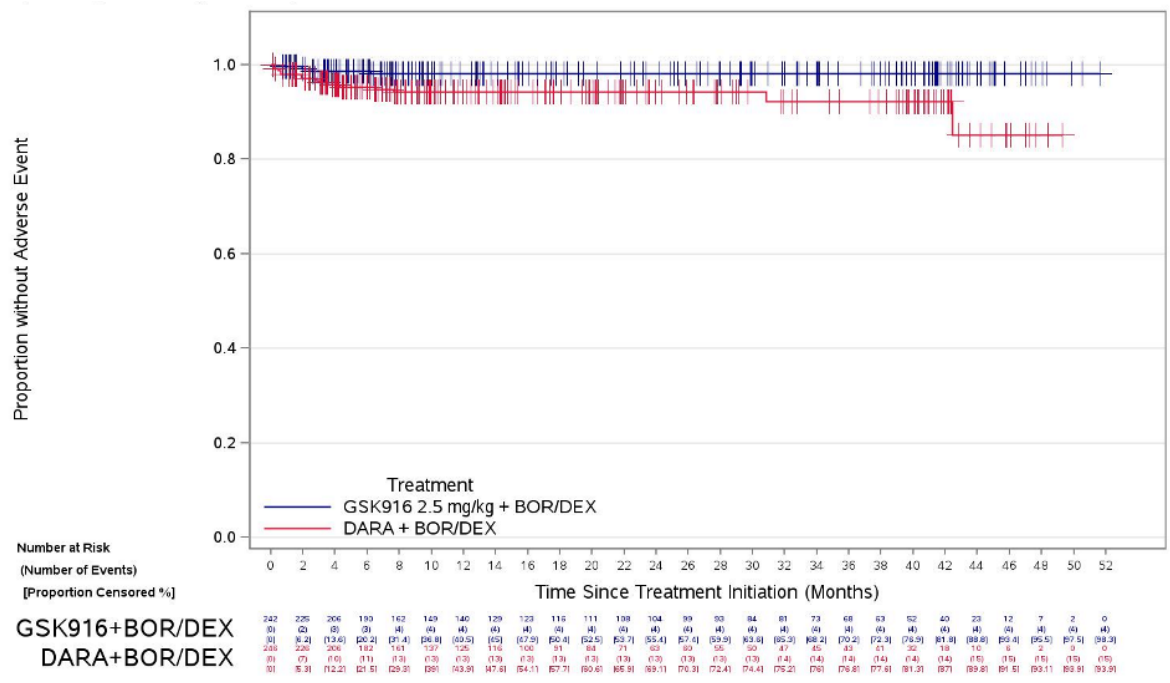

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-82zeigt einen Überblick über die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT. Es werden alle schweren UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
SOC PT	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	152/242 (63)	1,0 [0,4; 2,2]	110/246 (45)	NBB [4,4; NBB]	1,75 [1,37; 2,24]	< 0,00001
Thrombo-zytopenie	135/242 (56)	1,5 [0,7; 5,2]	87/246 (35)	NBB [NBB; NBB]	2,00 [1,53; 2,63]	< 0,00001
Neutropenie	30/242 (12)	NBB [NBB; NBB]	16/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	1,91 [1,04; 3,50]	0,03367
Anämie	21/242 (9)	NBB [NBB; NBB]	25/246 (10)	NBB [NBB; NBB]	0,83 [0,47; 1,49]	0,53407
Lymphopenie	13/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	18/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	0,73 [0,36; 1,48]	0,37793
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	96/242 (40)	34,5 [16,8; NBB]	16/246 (7)	NBB [NBB; NBB]	7,81 [4,60; 13,26]	< 0,00001
Verschwom-menes Sehen	57/242 (24)	NBB [NBB; NBB]	3/246 (1)	NBB [NBB; NBB]	21,27 [6,66; 67,93]	< 0,00001
Katarakt	17/242 (7)	NBB [NBB; NBB]	9/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	1,87 [0,83; 4,20]	0,12381
Trockenes Auge	17/242 (7)	NBB [NBB; NBB]	0/246 (0)	NBB [NBB; NBB]	36,14 [4,92; 4605,99]	0,00003
Augenreizung	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	0/246 (0)	NBB [NBB; NBB]	24,49 [3,23; 3139,41]	0,00062
Sehverschlech-terung	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	1/246 (< 1)	NBB [NBB; NBB]	12,18 [1,58; 93,71]	0,00211
Untersuchungen						
Gesamte SOC	81/242 (33)	NBB [NBB; NBB]	44/246 (18)	NBB [NBB; NBB]	2,03 [1,40; 2,93]	0,00012

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Thrombozyten-zahl vermindert	43/242 (18)	NBB [NBB; NBB]	26/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	1,77 [1,09; 2,88]	0,02028
Gamma-Glutamyltrans-ferase erhöht	24/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	4/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	6,12 [2,12; 17,63]	0,00013
Alaninamino-transferase erhöht	14/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	4/246 (2)	NBB [NBB; NBB]	3,57 [1,18; 10,86]	0,01656
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	80/242 (33)	NBB [36,3; NBB]	49/246 (20)	NBB [NBB; NBB]	1,64 [1,15; 2,34]	0,00588
Pneumonie	30/242 (12)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	2,99 [1,46; 6,11]	0,00168
COVID-19	14/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	1,25 [0,57; 2,75]	0,57931
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	30/242 (12)	NBB [NBB; NBB]	22/246 (9)	NBB [NBB; NBB]	1,32 [0,76; 2,29]	0,32544
Diarrhö	10/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,96 [0,40; 2,30]	0,92260
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	25/242 (10)	NBB [NBB; NBB]	27/246 (11)	NBB [NBB; NBB]	0,93 [0,54; 1,60]	0,79201
Periphere Neuropathie	3/242 (1)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,30 [0,08; 1,10]	0,05476
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	20/242 (8)	NBB [NBB; NBB]	19/246 (8)	NBB [NBB; NBB]	1,06 [0,56; 1,98]	0,86212
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	20/242 (8)	NBB [NBB; NBB]	31/246 (13)	NBB [NBB; NBB]	0,63 [0,36; 1,11]	0,10828
Hypokaliämie	6/242 (2)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	0,59 [0,22; 1,63]	0,30464
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	20/242 (8)	NBB [NBB; NBB]	14/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	1,41 [0,71; 2,79]	0,32224

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Hypertonie	13/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	7/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	1,77 [0,70; 4,45]	0,21825
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	15/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	3/246 (1)	NBB [NBB; NBB]	4,87 [1,41; 16,85]	0,00562
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	15/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	15/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	0,92 [0,45; 1,89]	0,82866
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	11/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	14/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	0,77 [0,35; 1,69]	0,50755
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	9/242 (4)	NBB [NBB; NBB]	15/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	0,57 [0,25; 1,32]	0,18422

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC zeigte sich in der Studie DREAMM-7 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 1,75 [1,37; 2,24]; p < 0,00001), „Augenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 7,81 [4,60; 13,26]; p < 0,00001), „Untersuchungen“ (HR [95%-KI]: 2,03 [1,40; 2,93]; p = 0,00012), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95%-KI]: 1,64 [1,15; 2,34]; p = 0,00588) und „Herzerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 4,87 [1,41; 16,85]; p = 0,00562). In der Analyse der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den PT „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 2,00 [1,53; 2,63]; p < 0,00001), „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 1,91 [1,04; 3,50]; p = 0,03367), „Verschwommenes Sehen“ (HR [95%-KI]: 21,27 [6,66; 67,93]; p < 0,00001), „Trockenes Auge“ (HR [95%-KI]: 36,14 [4,92; 4605,99]; p = 0,00003), „Augenreizung“ (HR [95%-KI]: 24,49 [3,23; 3139,41]; p = 0,00062), „Sehverschlechterung“ (HR [95%-KI]: 12,18 [1,58; 93,71]; p = 0,00211), „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95%-KI]: 1,77 [1,09; 2,88]; p = 0,02028), „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 6,12 [2,12; 17,63];

p = 0,00013), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 3,57 [1,18; 10,86]; p = 0,01656) und „Pneumonie“ (HR [95%-KI]: 2,99 [1,46; 6,11]; p = 0,00168).

Die gemäß der Expositionsdauer adjustierten Analysen anhand der EAIR zeigten dagegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Rate Ratio [95%-KI]: 1,18 [0,92; 1,51]; p = 0,19137) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Rate Ratio [95%-KI]: 1,39 [0,98; 1,99]; p = 0,06859) sowie nach den PT „Neutropenie“ (Rate Ratio [95%-KI]: 1,60 [0,87; 2,93]; p = 0,12997), „Alaninaminotransferase erhöht“ (Rate Ratio [95%-KI]: 2,98 [0,98; 9,06]; p = 0,05389) und „Thrombozytenzahl vermindert“ (Rate Ratio [95%-KI]: 1,41 [0,87; 2,29]; p = 0,16707) (siehe Anhang 4-G).

Zudem lag anhand der EAIR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach den SOC „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ (Rate Ratio [95%-KI]: 0,55 [0,31; 0,97]; p = 0,03703) und nach der PT „Periphere Neuropathien“ (Rate Ratio [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,93]; p = 0,03828) vor (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 4-89 bis Abbildung 4-103 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Analysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ohne statistisch signifikantem Behandlungsunterschied sind in Anhang 4-G dargestellt.

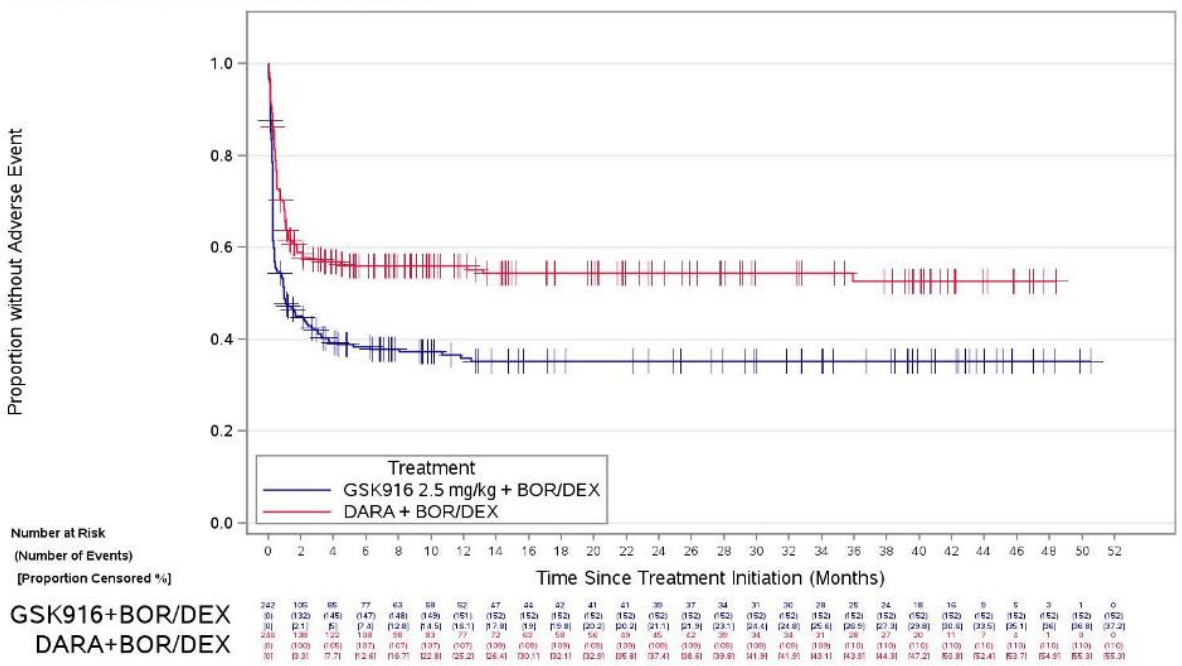

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

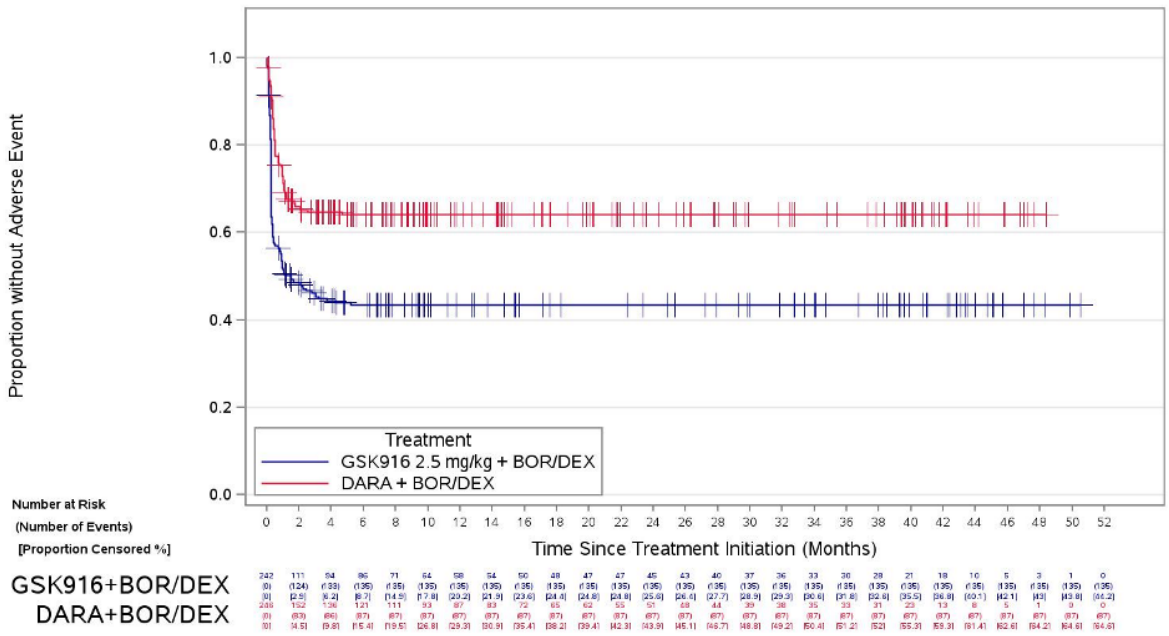

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

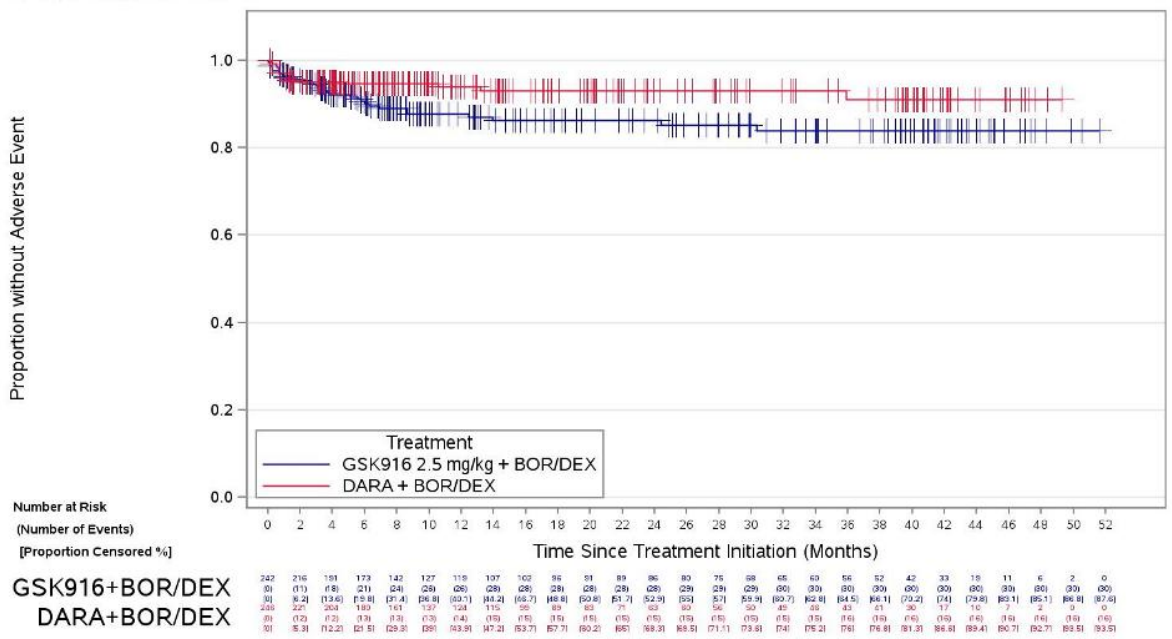

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

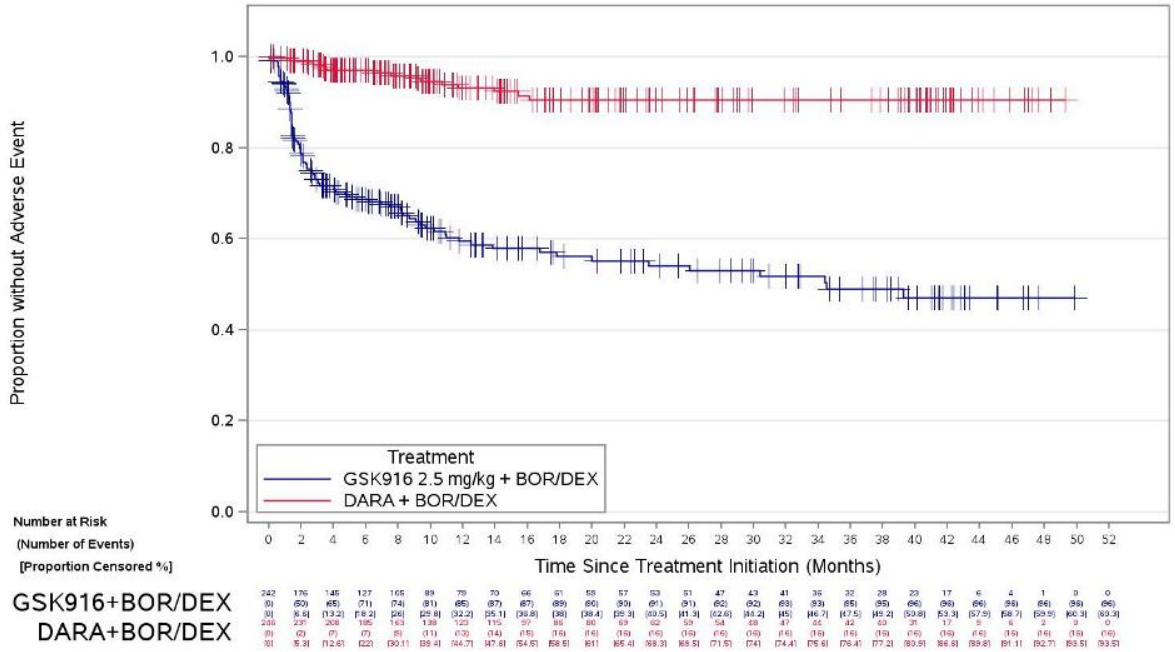

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Augenerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

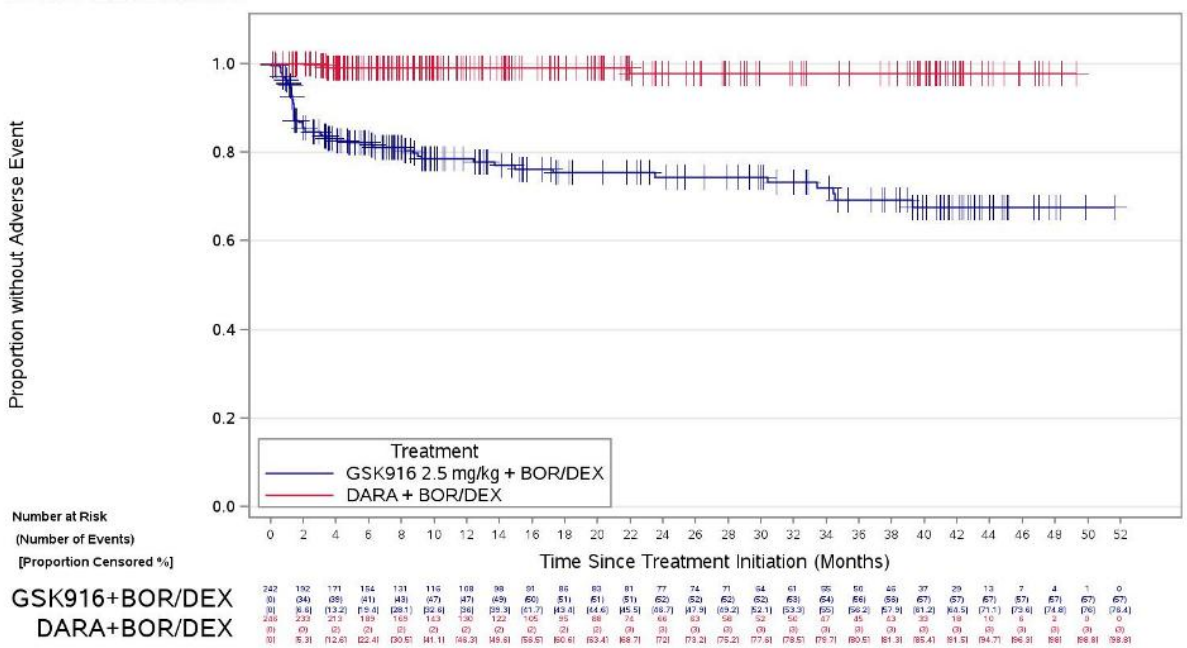

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT –Verschwommenes Sehen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

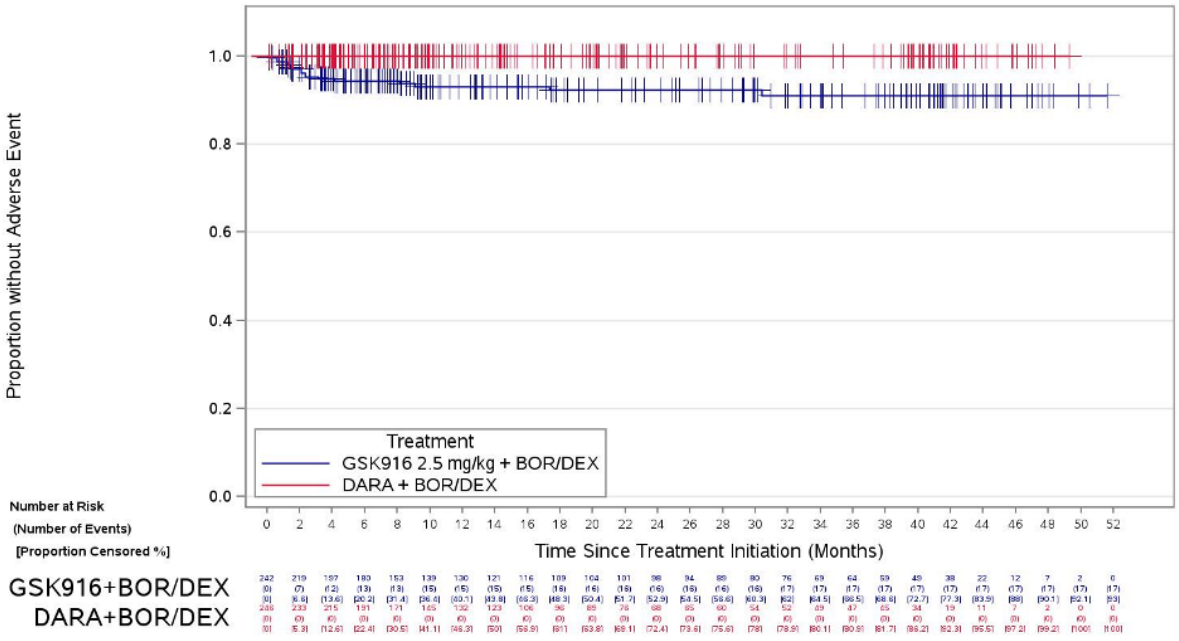

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Trockenes Auge – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

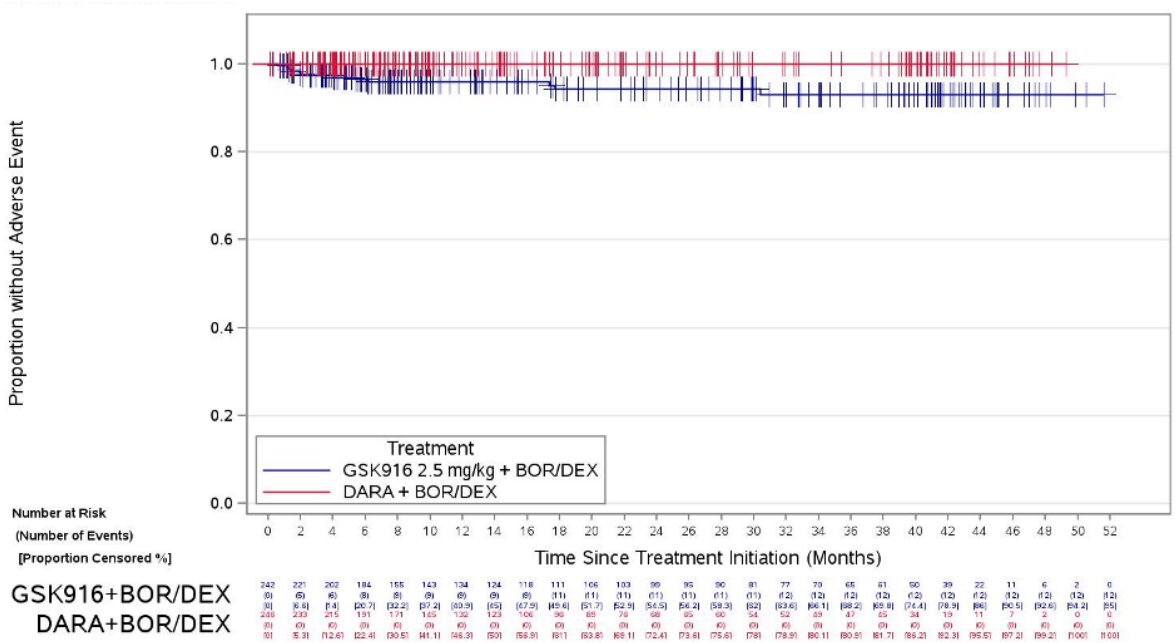

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Augenreizung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

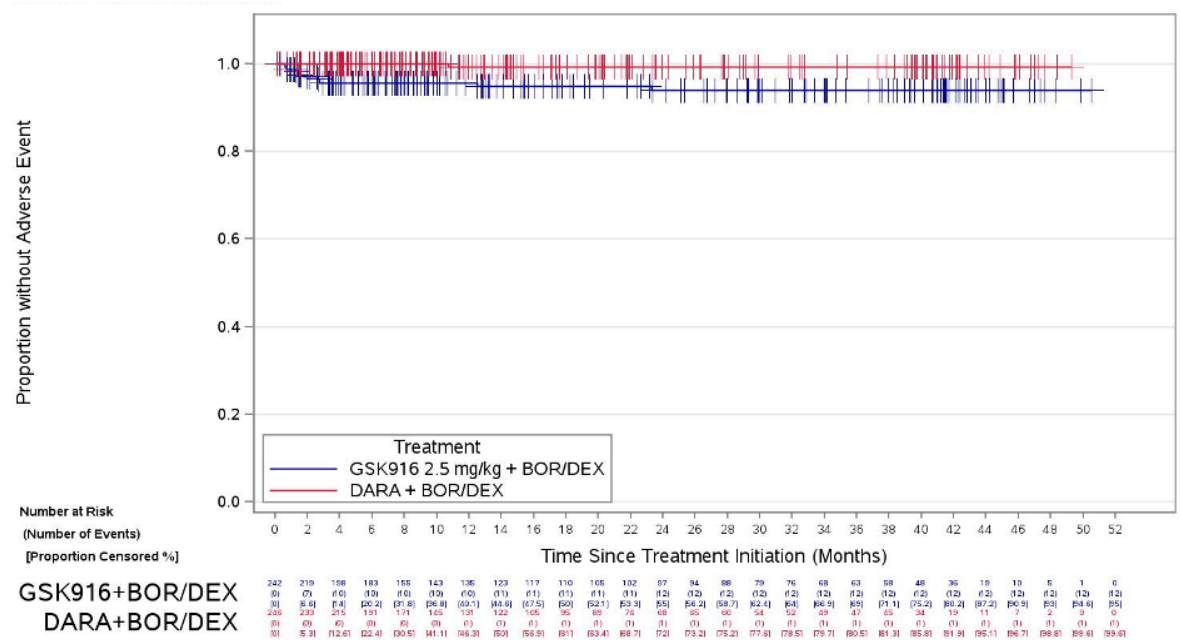

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Sehverschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

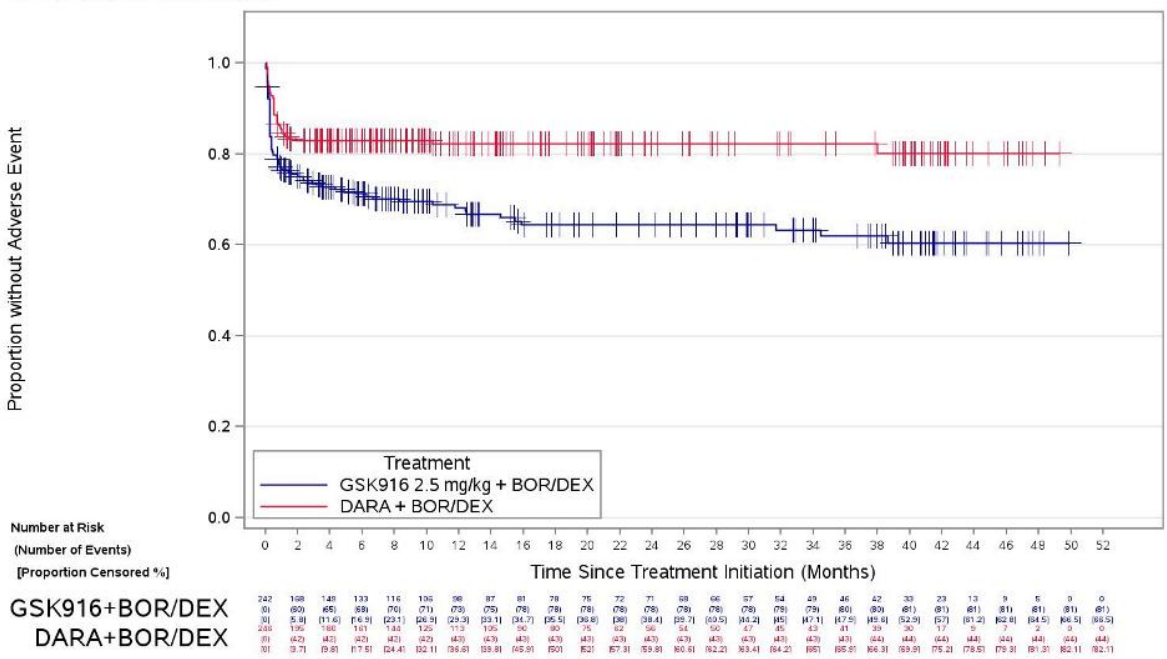

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

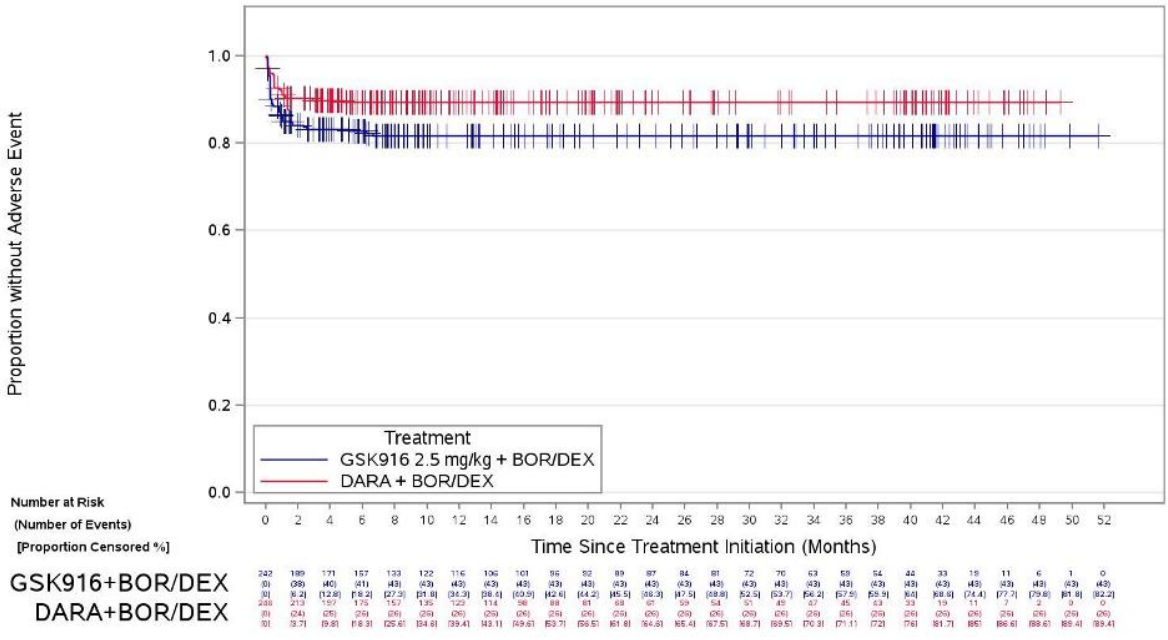

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytenzahl vermindert – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

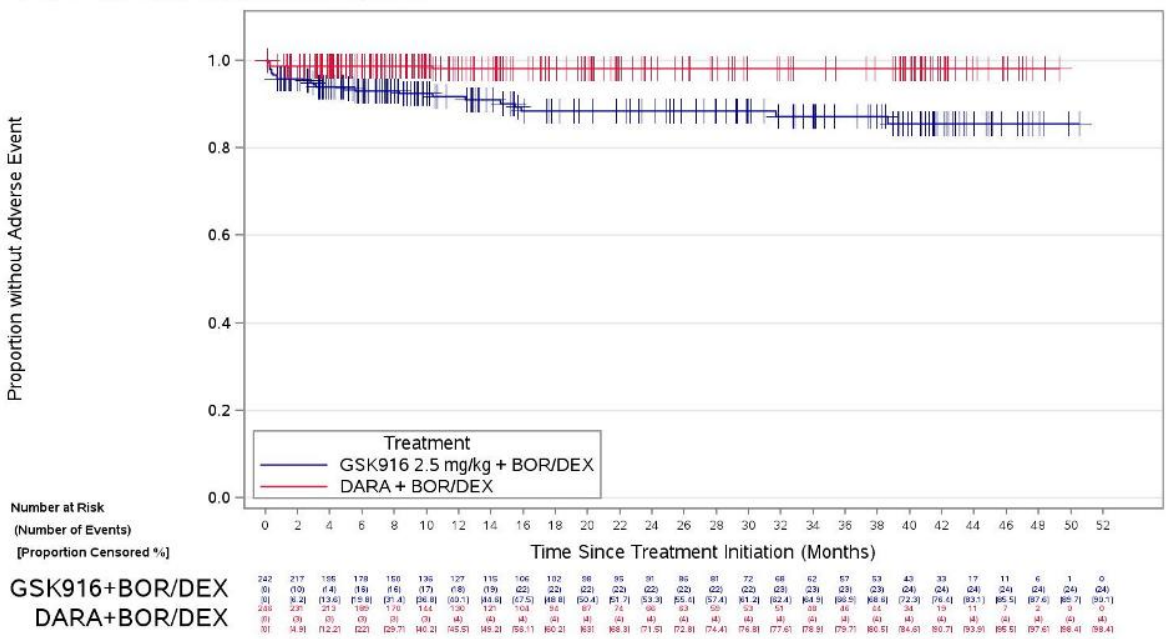

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

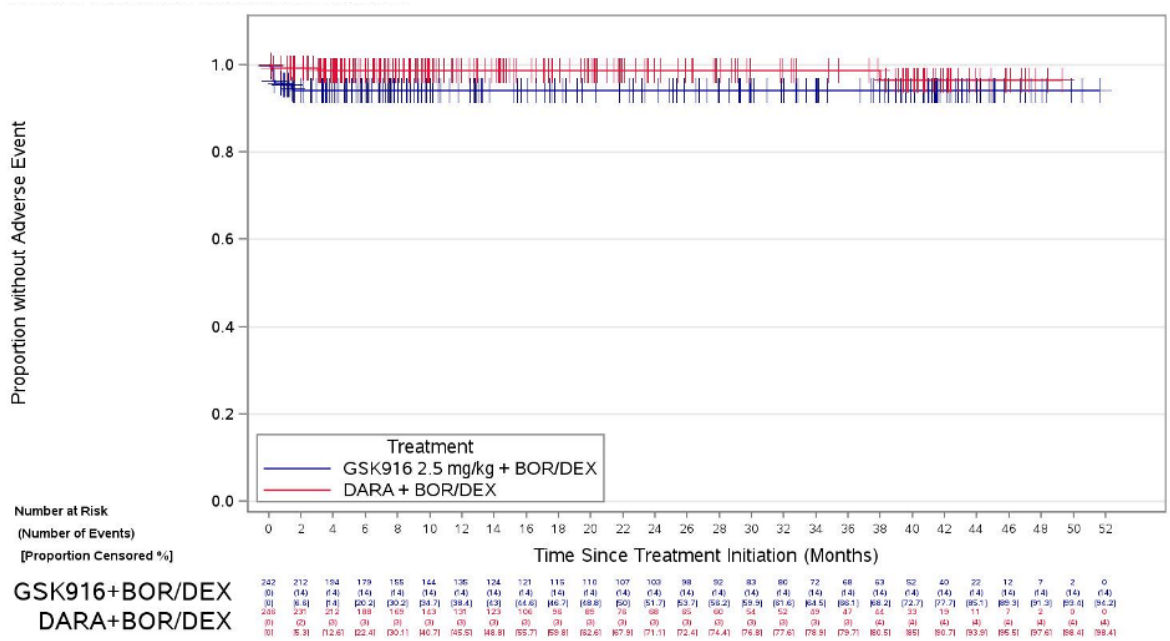

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Alaninaminotransferase erhöht – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

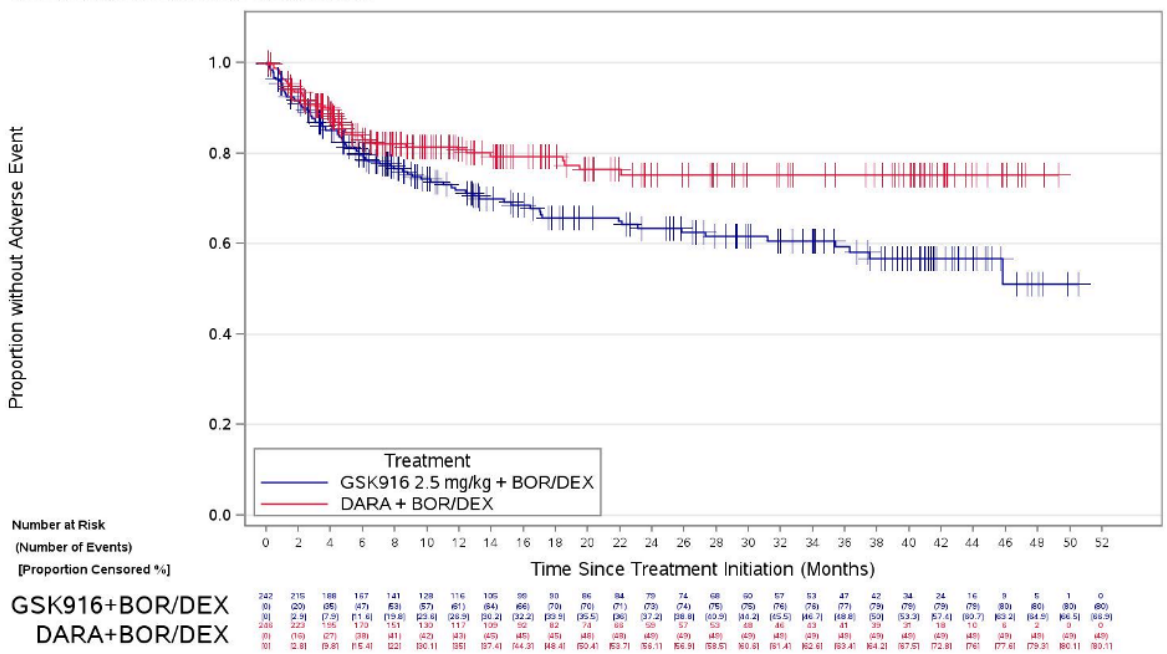

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

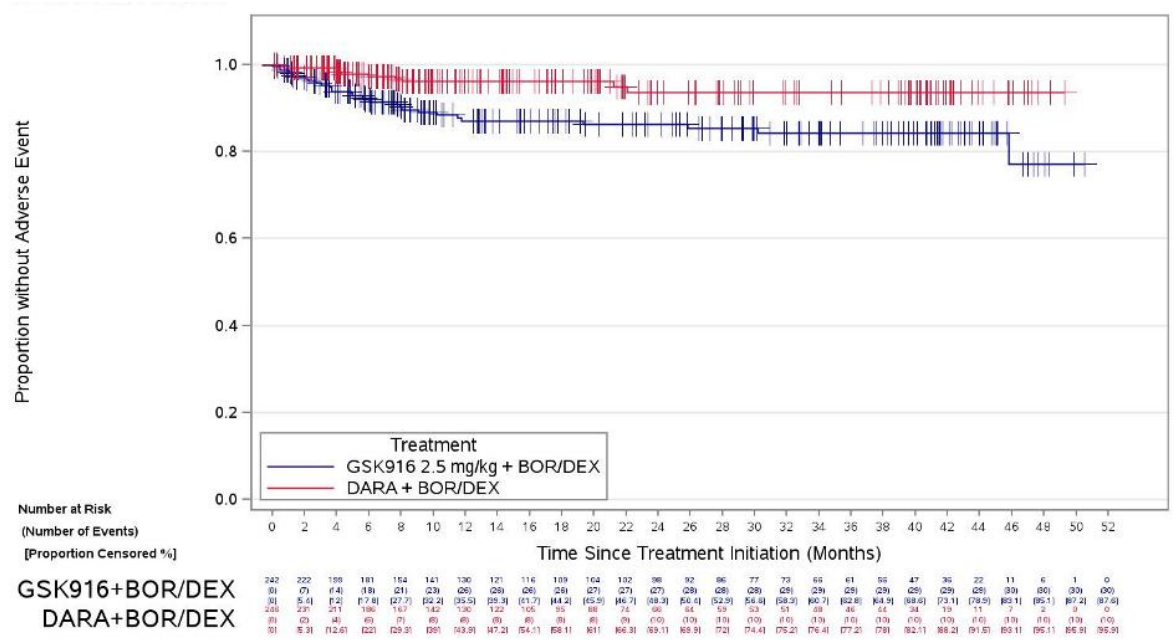

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

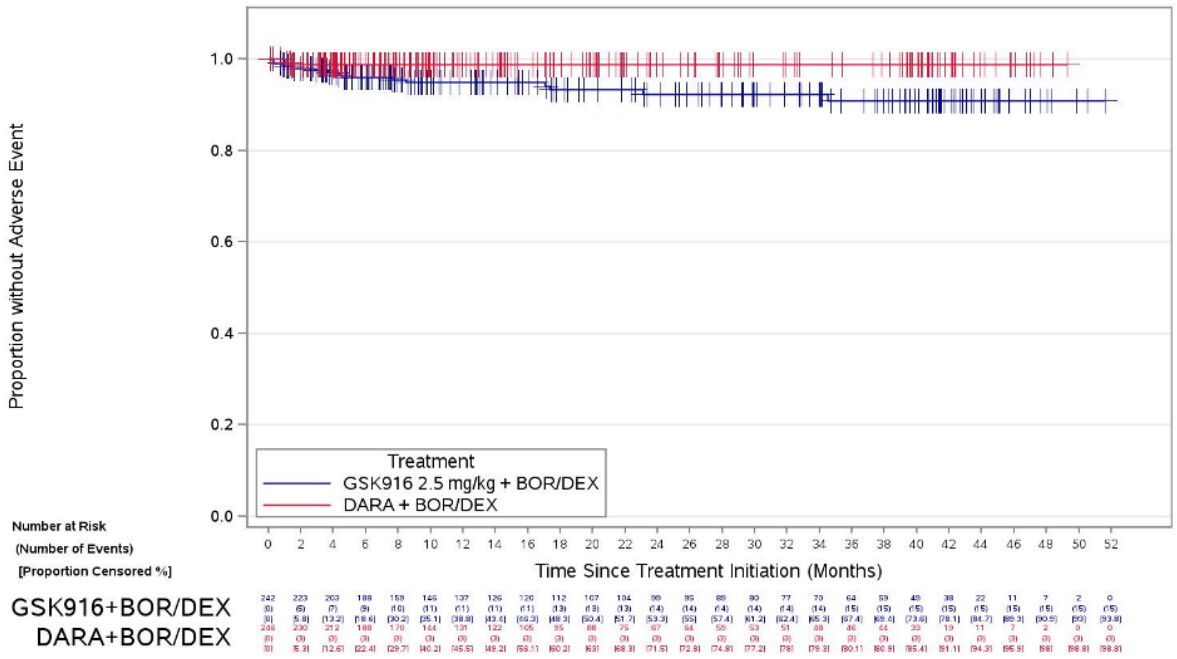

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Herzerkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-83 zeigt einen Überblick über die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT. Es wurden alle SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme beobachtet werden konnten.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd	
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	HR[b] [95 %-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	76/242 (31)	NBB [37,5; NBB]	48/246 (20)	NBB [NBB; NBB]	1,59 [1,11; 2,28]	0,01141
Pneumonie	29/242 (12)	NBB [NBB; NBB]	11/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	2,60 [1,30; 5,21]	0,00520
COVID-19	11/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	1,10 [0,47; 2,58]	0,83449
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	20/242 (8)	NBB [NBB; NBB]	9/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	2,16 [0,98; 4,75]	0,04975
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	15/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	14/246 (6)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,49; 2,13]	0,94958
Fieber	12/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	10/246 (4)	NBB [NBB; NBB]	1,19 [0,51; 2,76]	0,68383
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	14/242 (6)	NBB [NBB; NBB]	14/246 (6)	NBB [44,6; NBB]	0,91 [0,43; 1,91]	0,79569
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	13/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	8/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	1,62 [0,67; 3,92]	0,27798
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	11/242 (5)	NBB [NBB; NBB]	8/246 (3)	NBB [NBB; NBB]	1,23 [0,49; 3,06]	0,66192

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für den Endpunkt SUE nach SOC zeigte sich in der Studie DREAMM-7 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95%-KI]: 1,59 [1,11; 2,28]; p = 0,01141) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR [95%-KI]: 2,16 [0,98; 4,75]; p = 0,04975).

In der Analyse der SUE nach PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in der PT „Pneumonie“ (HR [95%-KI]: 2,60 [1,30; 5,21]; p = 0,00520).

Die gemäß der Expositionsdauer adjustierten Analysen anhand der EAIR zeigten dagegen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in SUE nach der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Rate Ratio [95%-KI]: 1,35 [0,94; 1,94]; p = 0,10406) (siehe Anhang 4-G).

In Abbildung 4-104 bis Abbildung 4-106 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Analysen der SUE nach SOC und PT ohne statistisch signifikantem Behandlungsunterschied sind in Anhang 4-G dargestellt.

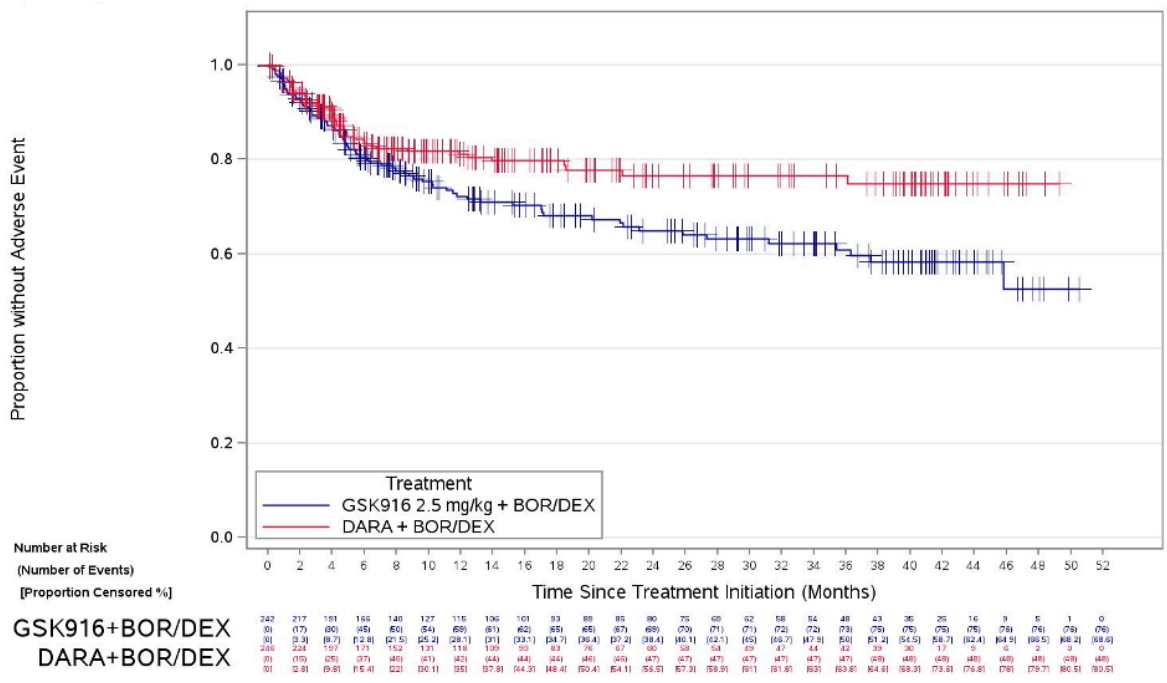

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

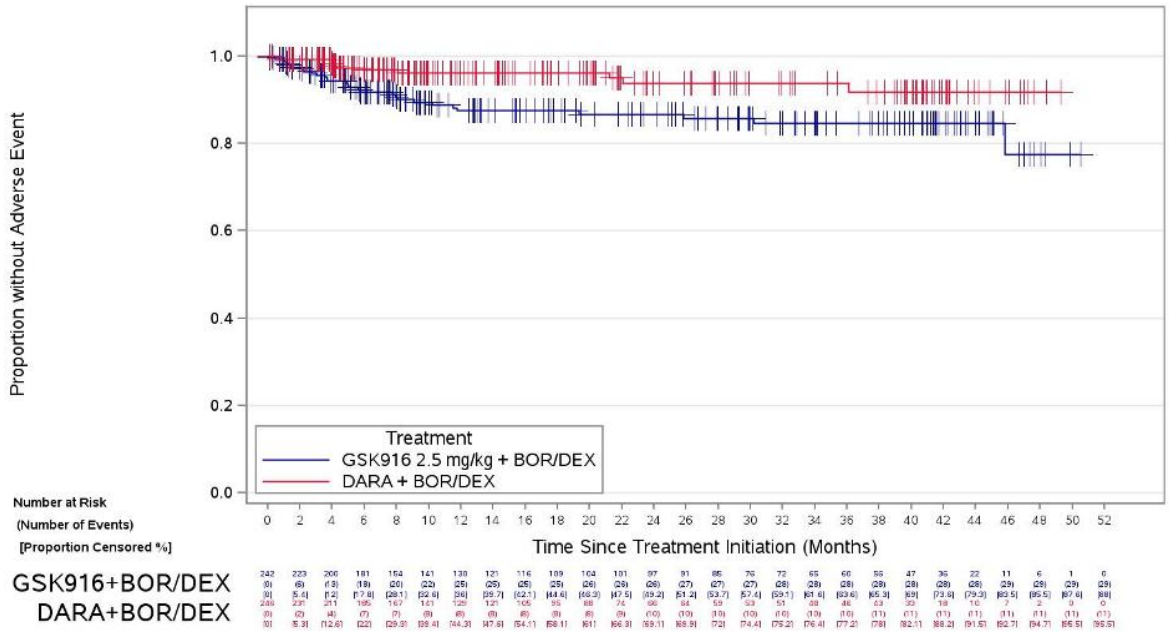

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach PT – Pneumonie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

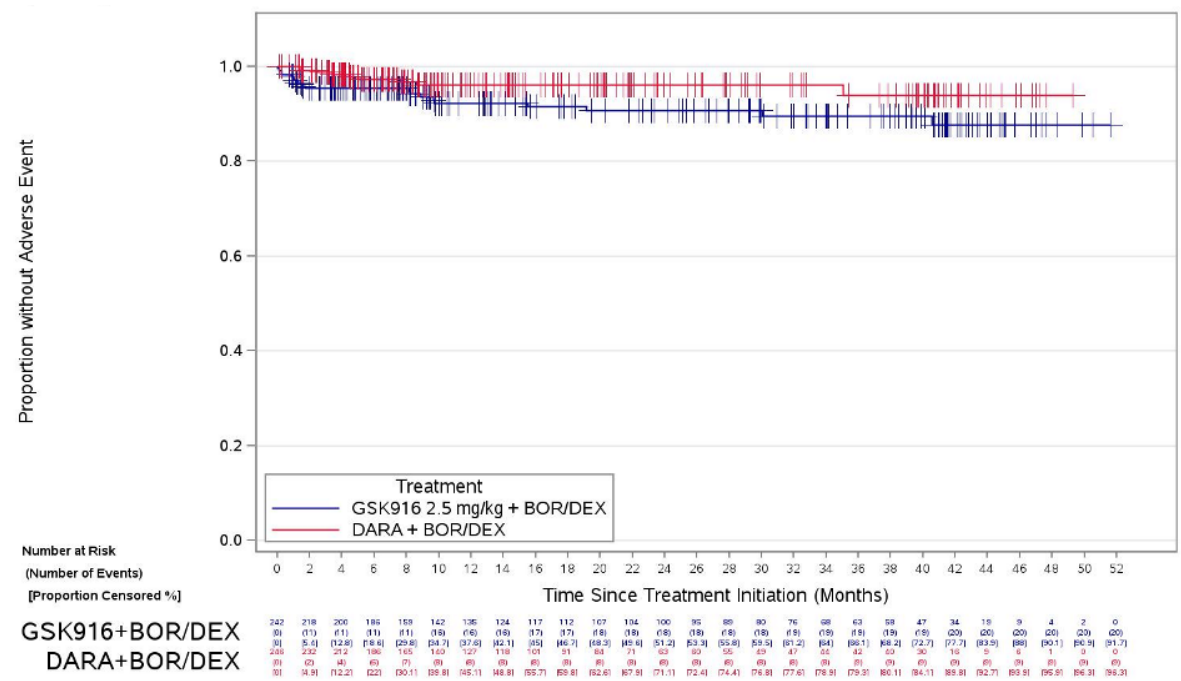

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)

Tabelle 4-84 zeigt einen Überblick über UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT. Die Darstellung erfolgt entsprechend der Dossiervorlage deskriptiv.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **SOC** PT	**B-Vd** **N = 242** **n (%)**	**D-Vd** **N = 246** **n (%)**
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	28 (12)	25 (12)
Periphere sensorische Neuropathie	14 (6)	6 (6)
Polyneuropathie	6 (2)	11 (2)
Periphere Neuropathie	7 (3)	5 (3)
Autonome Neuropathie	1 (< 1)	2 (< 1)
Neuralgie	1 (< 1)	0
Demenz	0	1 (< 1)
Intrakranielle Blutung	0	1 (< 1)
Periphere motorische Neuropathie	0	1 (< 1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	18 (7)	12 (7)
Pneumonie	9 (4)	0
COVID-19	3 (1)	4 (2)
COVID-19 Pneumonie	2 (< 1)	5 (2)
Sepsis	2 (< 1)	3 (1)
Coronavirus-Lungenentzündung	1 (< 1)	0
Pneumonie grippal	1 (< 1)	0
Septischer Schock	1 (< 1)	0
Sepsis durch Staphylokokken	1 (< 1)	0

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd N = 242 n (%)	D-Vd N = 246 n (%)
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	9 (4)	1 (< 1)
Verschwommenes Sehen	5 (2)	0
Augenschmerzen	0	1 (0)
Fremdkörpergefühl im Auge	1 (< 1)	0
Keratopathie	1 (< 1)	0
Augeninnendruck erhöht	1 (< 1)	0
Ulzerative Keratitis	1 (< 1)	0
Sehverschlechterung	1 (< 1)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	6 (2)	3 (1)
Thrombozytopenie	5 (2)	2 (< 1)
Anämie	1 (< 1)	1 (< 1)
Blutungserkrankung	0	1 (< 1)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	6 (2)	1 (< 1)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (< 1)	0
Thrombozytenzahl vermindert	2 (< 1)	0
Leberfunktionstest erhöht	1 (< 1)	0
SARS-CoV-2 test positive	0	1 (< 1)
Albumin/Creatinin Quotient im Urin erhöht	1 (< 1)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	4 (2)	1 (< 1)
Myelodysplastisches Syndrom	2 (< 1)	0

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd N = 242 n (%)	D-Vd N = 246 n (%)
Glioblastom	1 (< 1)	0
Intestinales Adenokarzinom	1 (< 1)	0
Prostatakarzinom	0	1 (< 1%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	3 (1)	4 (2)
Obstipation	0	1 (< 1)
Diarrhö	0	1 (< 1)
Magengeschwür	0	1 (< 1)
Gastritis	0	1 (< 1)
Erosive Gastritis	1 (< 1)	0
Gastrointestinalblutung	1 (< 1)	0
Thrombose eines Mesenterialgefäßes	1 (< 1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	3 (1)	2 (1)
Dyspnoe	2 (< 1)	2 (< 1)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (< 1)	0
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	3 (1)	1 (< 1)
Orthostasesyndrom	2 (< 1)	1 (< 1)
Hypertonie	1 (< 1)	0
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	2 (< 1)	0 (< 1)
Akuter Myokardinfarkt	1 (< 1)	0 (< 1)
Stauungsinsuffizienz	1 (< 1)	0 (< 1)

DREAMM-7 SOC PT	B-Vd N = 242 n (%)	D-Vd N = 246 n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	2 (< 1)	0
Subdurale Blutung	1 (< 1)	0
Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien	1 (< 1)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2 (< 1)	1 (< 1)
Proteinurie	2 (< 1)	0
Nephrolithiasis	0	1 (< 1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1 (< 1)	0
Periphere Schwellung	1 (< 1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	1 (< 1)	0
Hyperglykämie	1 (< 1)	0
Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026		

4.3.1.3.1.4.1.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-85 gibt einen Überblick über die Zeit bis zum ersten jeweiligen UESI.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 242		D-Vd N = 246		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
UESI – Korneale Ereignisse						
Korneale Ereignisse jeglichen Schweregrades	194 (80)	1,4 [1,4; 1,9]	75 (30)	45,6 [39,1; NBB]	6,27 [4,73; 8,30]	< 0,00001

DREAMM-7	B-Vd N = 242		D-Vd N = 246		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Schwere korneale Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	85 (35)	NBB [34,4; NBB]	8 (3)	NBB [NBB; NBB]	13,28 [6,43; 27,42]	< 0,00001
Schwerwiegende Korneale Ereignisse	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	1 (< 1)	NBB [NBB; NBB]	0,24 [0,00; 4,36]	0,23108
UESI – Infusionsbedingte Reaktionen						
Infusionsbedingte Reaktionen jeglichen Schweregrades	5 (2)	NBB [NBB; NBB]	49 (20)	NBB [NBB; NBB]	0,09 [0,04; 0,23]	< 0,00001
Schwere infusionsbedingte Reaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	6 (2)	NBB [NBB; NBB]	0,08 [0,00; 0,65]	0,01412
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	5 (2)	NBB [NBB; NBB]	0,09 [0,00; 0,80]	0,02488
UESI – Thrombozytopenie						
Thrombozytopenie jeglichen Schweregrades	212 (88)	0,3 [NBB; NBB]	160 (65)	1,0 [0,7; 1,1]	2,28 [1,85; 2,81]	< 0,00001
Schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	176 (73)	0,4 [0,3; 0,8]	113 (46)	NBB [1,7; NBB]	2,26 [1,79; 2,87]	< 0,00001
Schwerwiegende Thrombozytopenie	11 (5)	NBB [NBB; NBB]	4 (2)	NBB [NBB; NBB]	2,86 [0,91; 8,97]	0,05998

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Korneale Ereignisse jeglichen Schweregrades

Ein korneales Ereignis jeglichen Schweregrades trat unter B-Vd bei 80% der Patienten und unter D-Vd bei 30% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten kornealen Ereignis jeglichen Schweregrades im B-Vd-Arm betrug 1,4 Monate (95%-KI: 1,4; 1,9) und im D-Vd-Arm 45,6 Monate (95%-KI: 39,1; NBB). Für den Endpunkt korneales Ereignis jeglichen Schweregrades zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 6,27 [4,73; 8,30]; p < 0,00001).

Schwere korneale Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein schweres korneales Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) trat unter B-Vd bei 35% der Patienten und unter D-Vd bei 3% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten schweren kornealen Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt schweres korneales Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 13,28 [6,43; 27,42]; p < 0,00001).

Schwerwiegende korneale Ereignisse

Ein schwerwiegendes korneales Ereignis trat unter B-Vd bei 0% der Patienten und unter D-Vd bei < 1% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten schwerwiegenden kornealen Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt schwerwiegendes korneales Ereignis zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,24 [0,00; 4,36]; p = 0,23108).

Mechanismus der Hornhaut-Regeneration unter Dosisanpassung bei okulären Nebenwirkungen

Wie bereits ausgeführt, war es in der Studie DREAMM-7 erlaubt, bei auftretenden Nebenwirkungen angemessene und patientenindividuelle Dosisanpassungen vorzunehmen. Die individuelle Anpassung des Dosierungsschemas von Belantamab-Mafodotin ermöglicht es den Patienten, die Therapie auch bei Auftreten okulärer Nebenwirkungen fortzusetzen, und somit weiterhin von der Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin zu profitieren.

Abbildung 4-107 B-E zeigen die pathophysiologischen Veränderungen sowie die Regeneration der Kornea über den Therapieverlauf bei Dosisanpassung und/oder Therapieunterbrechungen.

Der Limbus der Kornea (braun dargestellt) enthält Stammzellen, welche für die kontinuierliche Erneuerung des Hornhautepithels verantwortlich sind – etwa alle 7–10 Tage. Diese regenerative Kapazität erklärt die potenzielle Reversibilität der beobachteten okulären Nebenwirkungen.

Vor Therapiebeginn (Bild A) ist die Iris klar erkennbar und es zeigen sich keine Anzeichen für epitheliale Veränderungen im Bereich des Limbus. Aktuellen Erkenntnissen zufolge dringt Belantamab-Mafodotin während der Therapie über den Tränenfilm bzw. die vaskularisierten Regionen des Limbus in die Kornea ein. Dort wird Belantamab-Mafodotin von limbalen Stammzellen internalisiert und führt zu deren Apoptose, wodurch mikrozystenähnliche Epithelveränderungen (Microcyst-like Epithelial Changes, MEC) entstehen (Bild B).

Diese apoptotischen Zellen migrieren daraufhin von peripher nach zentral, in die Nähe der optischen Achse, was zu visuellen Veränderungen und anderen bekannten okulären Nebenwirkungen führen kann (Bild C).

Unter Dosisanpassungen kommt es zu einer deutlichen Reduktion neu entstehender MEC. Gleichzeitig setzt die physiologisch rasche Erneuerung des Hornhautepithels ein, sobald die Wirkstoffkonzentration von Belantamab-Mafodotin gesunken ist (Halbwertszeit ca. 13–17 Tage): Innerhalb von etwa 7–10 Tagen werden apoptotische, bereits migrierte Zellen durch neue, gesunde Epithelzellen ersetzt. Diese kontinuierliche Regeneration ermöglicht die sukzessive Rückbildung der okulären Veränderungen und unterstreicht die potenzielle Reversibilität der Nebenwirkungen (Bild D).

Der behandelnde Arzt kann in Abhängigkeit vom Schweregrad und Verlauf der okulären Symptome gezielt therapeutisch eingreifen (z. B. durch kurzzeitiges Aussetzen der Therapie; Bild E). Durch eine individuelle Anpassung des Dosierungsintervalls und der Wirkstoffmenge lässt sich der Zeitpunkt der nächsten Applikation auf den natürlichen Erneuerungszyklus der Kornea abstimmen. So kann die Therapie mit Belantamab-Mafodotin optimal weitergeführt werden, mit dem Ziel, die bestmögliche Balance zwischen therapeutischer Wirksamkeit und okulärer Verträglichkeit für die Patienten zu gewährleisten.

Physiologischer Zustand vor Therapiebeginn:

(A)

Unter Therapie:

(B)

(C)

Unter Dosisanpassung: **Bei Therapieunterbrechung:**

(D)

(E1)

→ (E2)

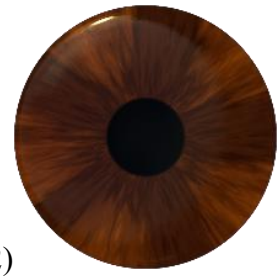

Abbildung 4-107: Reversible okuläre Veränderungen durch Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin
A) Physiologischer Zustand des Limbus, B) und C) Limbus mit MEC, D) und E) deutliche Reduktion und sukzessive Rückbildung der okulären Veränderungen, noch vorhandene MEC wandern zum Zentrum, wo sie anschließend durch neue, gesunde Epithelzellen ersetzt werden.
Quelle: Adaptiert nach Farooq 2020

Infusionsbedingte Reaktionen jeglichen Schweregrades

Eine infusionsbedingte Reaktion jeglichen Schweregrades trat unter B-Vd bei 2% der Patienten und unter D-Vd bei 20% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zur ersten infusionsbedingten Reaktion jeglichen Schweregrades wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktion jeglichen Schweregrades zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 0,09 [0,04; 0,23]; $p < 0,00001$).

Schwere infusionsbedingte Reaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3)

Eine schwere infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) trat unter B-Vd bei 0% der Patienten und unter D-Vd bei 2% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zur ersten schweren infusionsbedingten Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt schwere infusionsbedingte Reaktion (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 0,08 [0,00; 0,65]; p = 0,01412).

Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen

Eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion trat unter B-Vd bei 0% der Patienten und unter D-Vd bei 2% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zur ersten schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktion wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 0,09 [0,00; 0,80]; p = 0,02488).

Thrombozytopenie jeglichen Schweregrades

Eine Thrombozytopenie jeglichen Schweregrades trat unter B-Vd bei 88% der Patienten und unter D-Vd bei 65% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Thrombozytopenie jeglichen Schweregrades im B-Vd-Arm betrug 0,3 Monate (95%-KI: NBB; NBB) und im D-Vd-Arm 1,0 Monate (95%-KI: 0,7; 1,1). Für den Endpunkt Thrombozytopenie jeglichen Schweregrades zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 2,28 [1,85; 2,81]; p < 0,00001).

Schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Eine schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) trat unter B-Vd bei 73% der Patienten und unter D-Vd bei 46% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug im B-Vd-Arm 0,4 Monate (95%-KI: 0,3; 0,8). Im D-Vd-Arm wurde der Median nicht erreicht. Für den Endpunkt schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd (HR [95%-KI]: 2,26 [1,79; 2,87]; p < 0,00001).

Schwerwiegende Thrombozytopenie

Eine schwerwiegende Thrombozytopenie trat unter B-Vd bei 5% der Patienten und unter D-Vd bei 2% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zur ersten schwerwiegende Thrombozytopenie wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für den Endpunkt schwerwiegende Thrombozytopenie zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 2,86 [0,91; 8,97]; p = 0,05998).

In Abbildung 4-108 bis Abbildung 4-116 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zu UESI dargestellt.

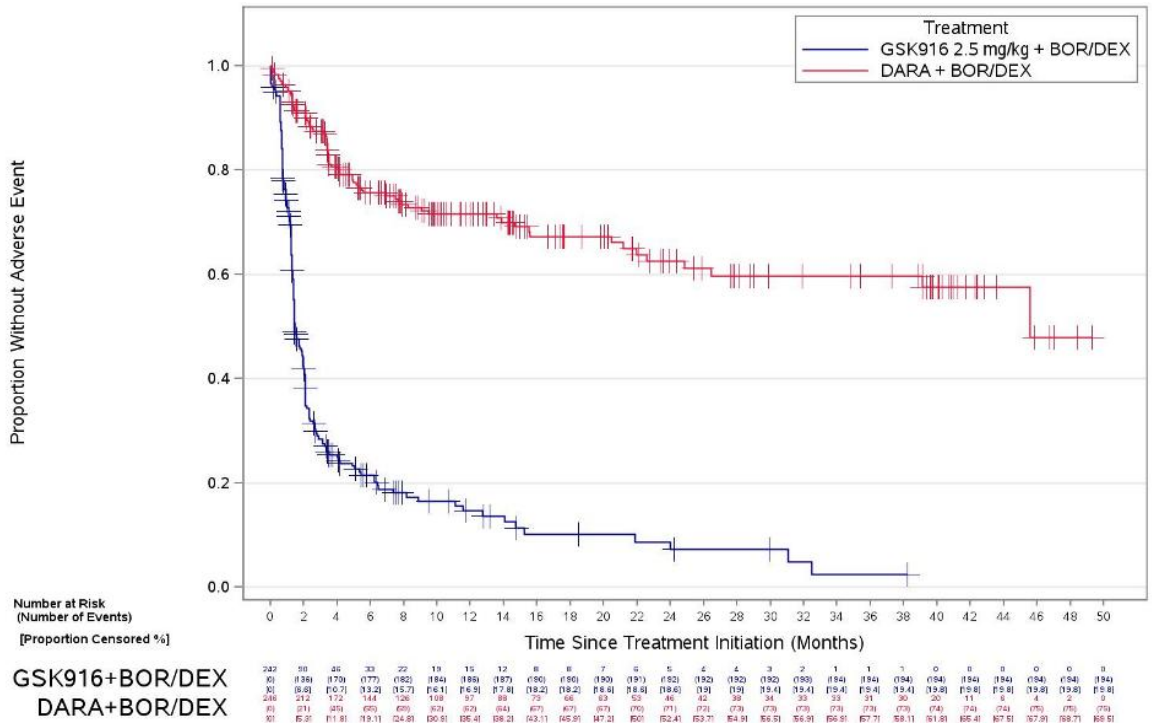

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI jeglichen Schweregrades – Korneale Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

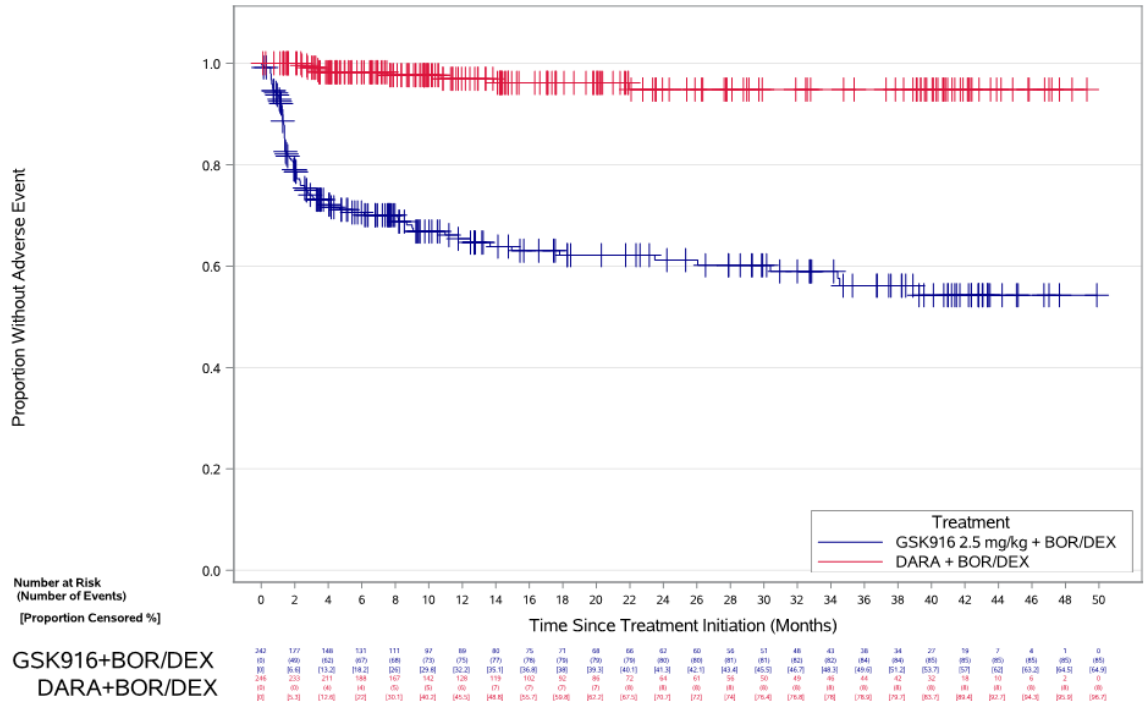

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – Korneale Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

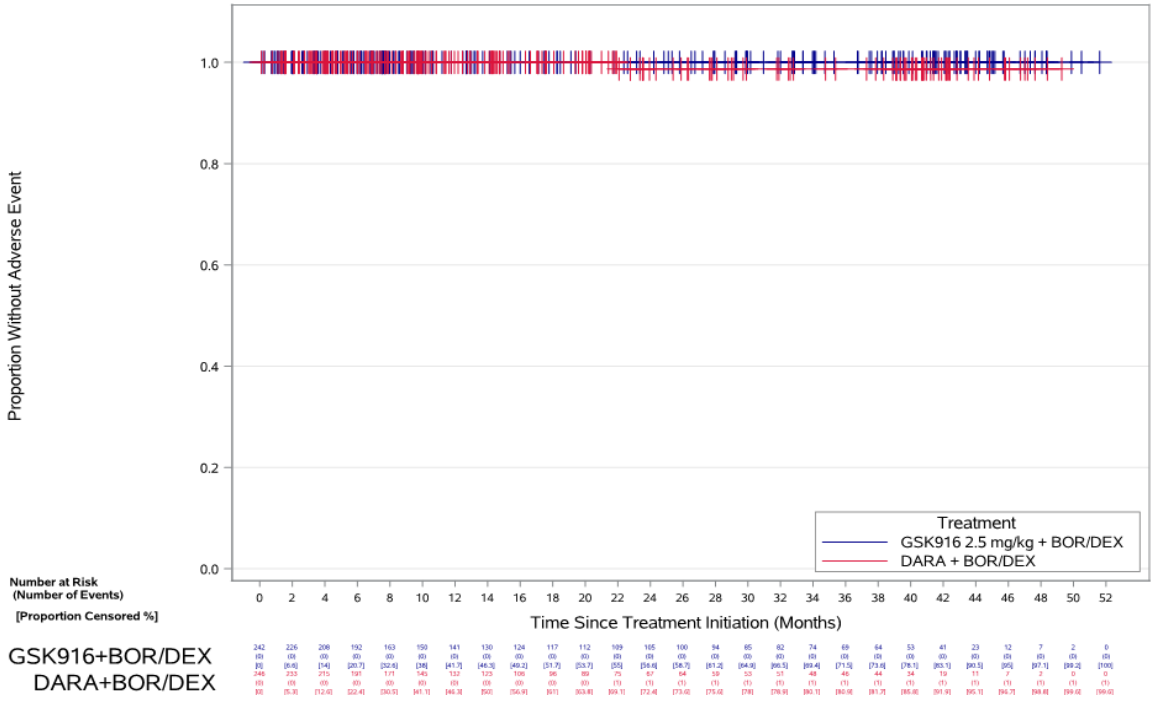

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI – Korneale Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

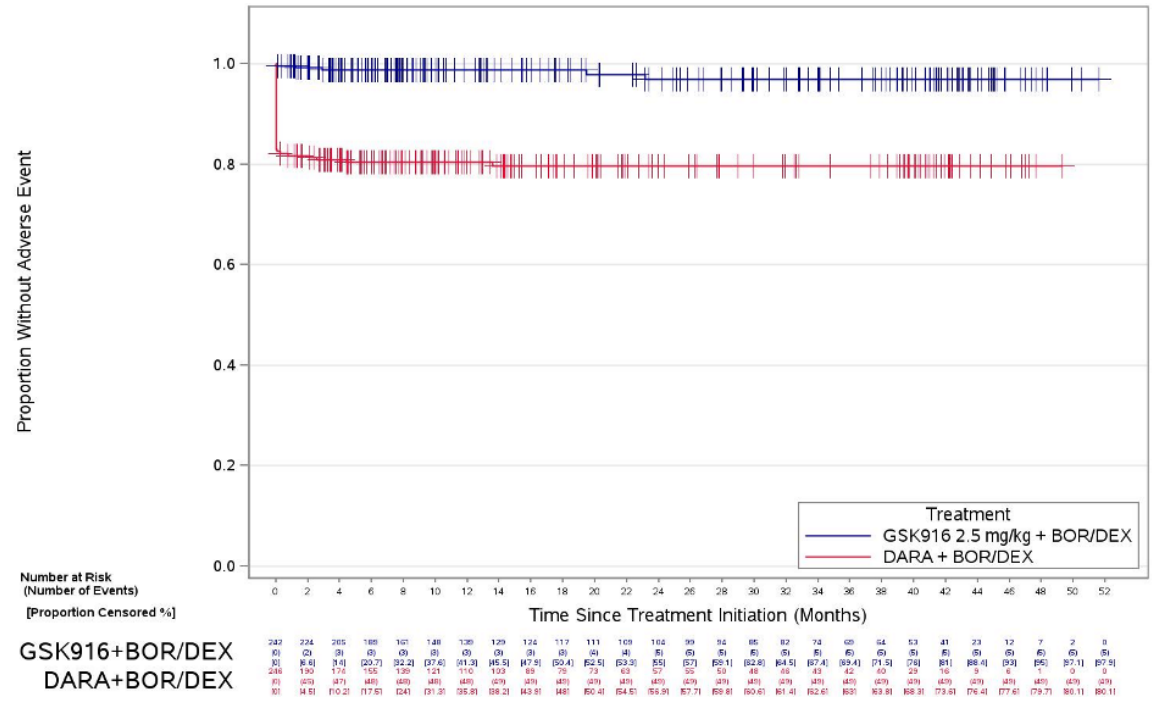

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI jeglichen Schweregrades – Infusionsbedingte Reaktionen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

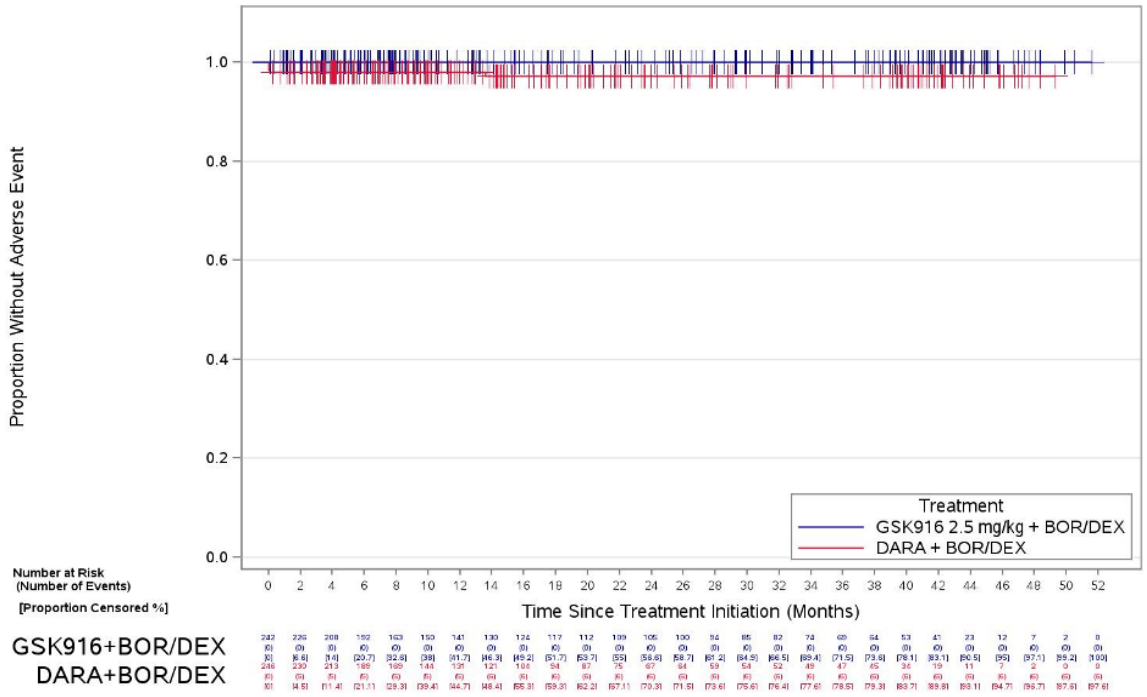

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – Infusionsbedingte Reaktionen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

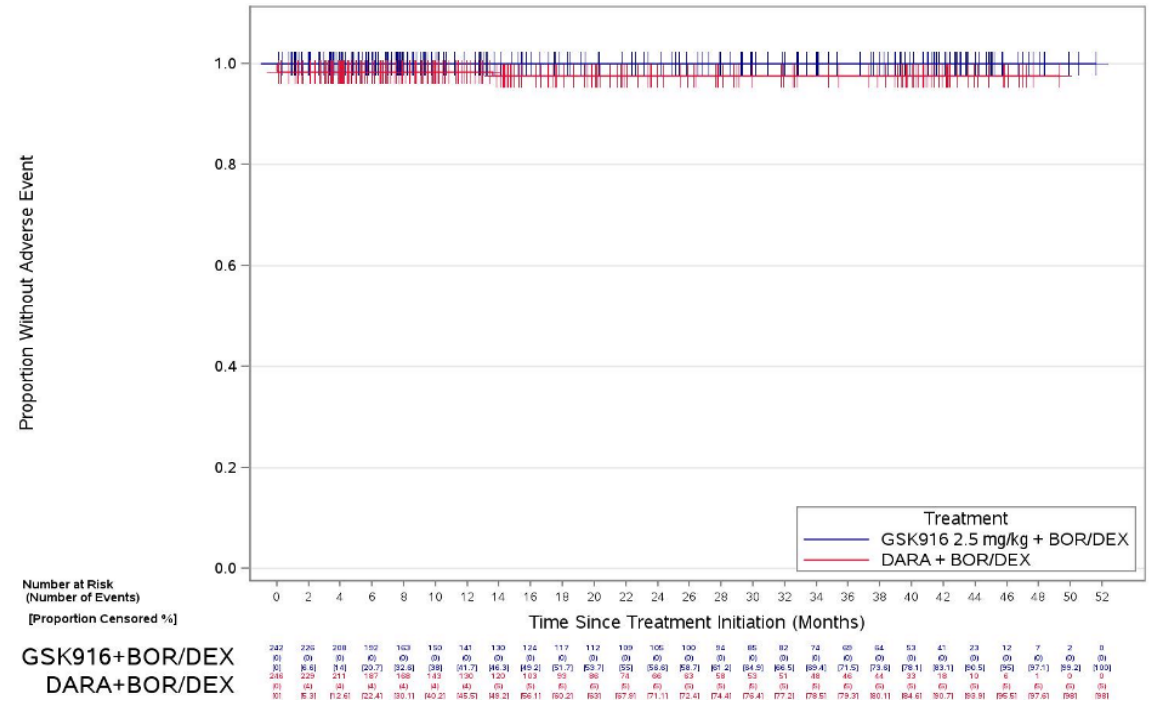

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI – Infusionsbedingte Reaktionen – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

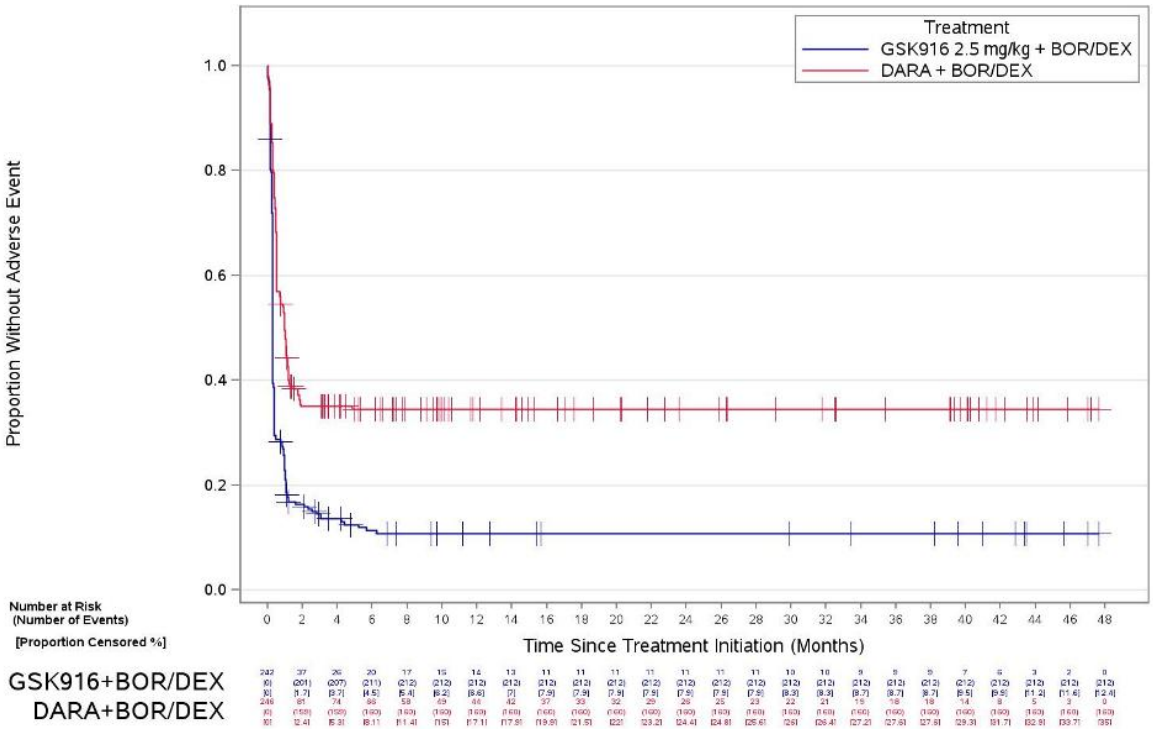

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI jeglichen Schweregrades – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

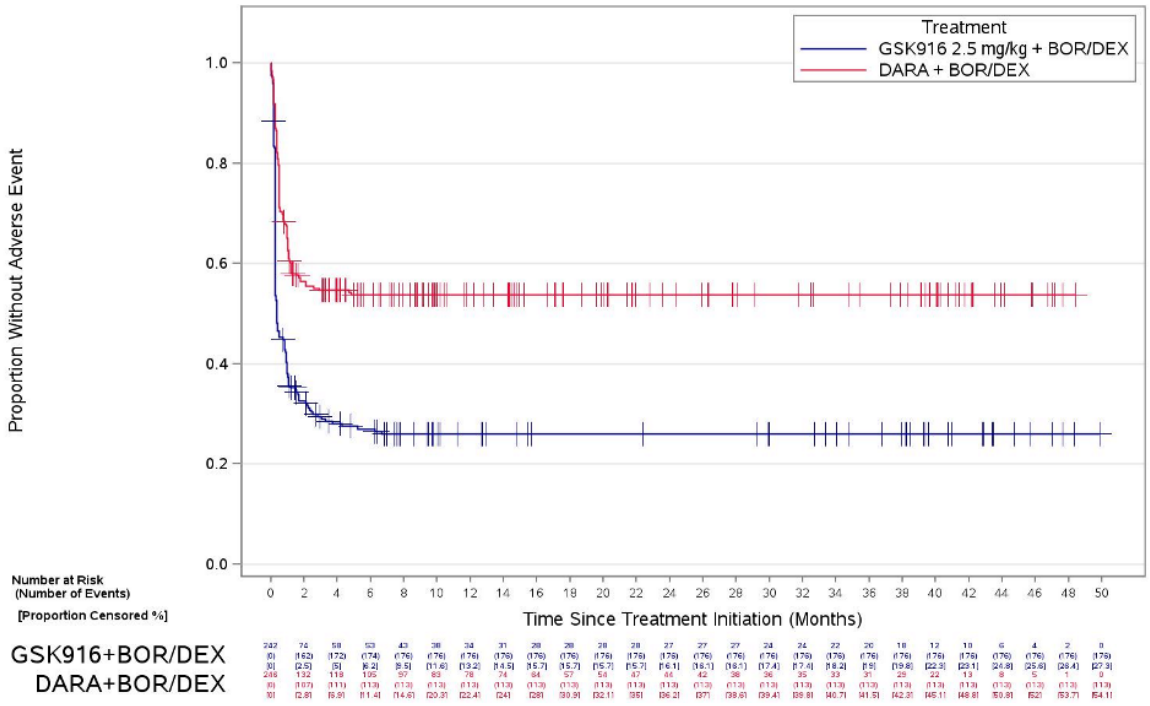

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

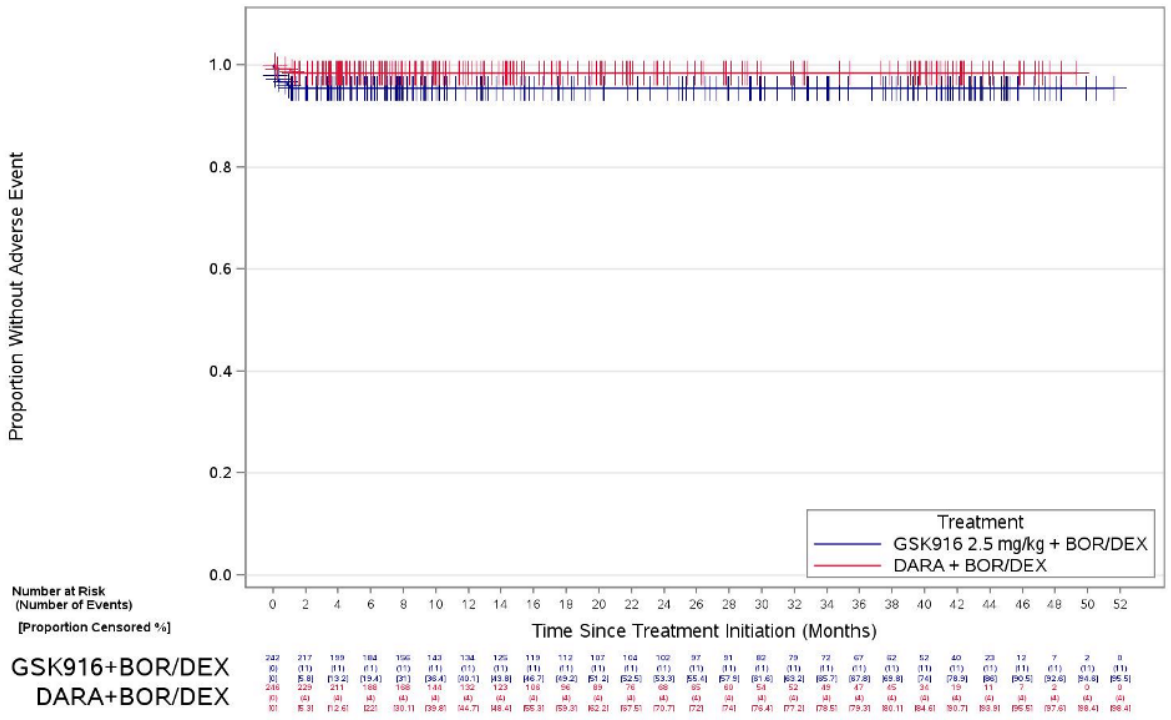

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI – Thrombozytopenie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.2 PRO-CTCAE – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunktes PRO-CTCAE – RCT

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>DREAMM-7</td><td>Der PRO-CTCAE enthält eine Sammlung aus 124 Items, die 78 symptomatische Toxizitäten aus dem CTCAE repräsentieren (Basch 2014). Für jedes Item wird die Häufigkeit, die Schwere und die Beeinträchtigung mit 5 Antwortmöglichkeiten abgefragt bzw. das Vorhandensein / die Abwesenheit erfasst (siehe Tabelle 4-87). In der Studie DREAMM-7 wurde, entsprechend den Empfehlungen NCI, eine Auswahl relevanter Items aus der PRO-CTCAE Version 1.0 angewendet. Die Auswahl war präspezifiziert und basierte dabei auf präklinischen Daten und behandlungsspezifischen Informationen zum Wirkstoff und dem zu erwartenden Profil der symptomatischen UE (NCI 2024).
Tabelle 4-87: Antwortbogen PRO-CTCAE
<table>
<tr><td></td><td colspan="5">Kategorien</td></tr>
<tr><td>Antwortskala</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Häufigkeit</td><td>Niemals</td><td>Selten</td><td>Gelegentlich</td><td>Häufig</td><td>Fast durchgehend</td></tr>
<tr><td>Schwere</td><td>Keine</td><td>Mild</td><td>Moderat</td><td>Schwer</td><td>Sehr schwer</td></tr>
<tr><td>Beeinträchtigung</td><td>Überhaupt nicht</td><td>Etwas</td><td>Geringfügig</td><td>Ziemlich stark</td><td>Sehr stark</td></tr>
<tr><td>Vorhandensein/ Abwesenheit</td><td>Nein</td><td>Ja</td><td>–</td><td>–</td><td>–</td></tr>
</table>
Erhebungszeitpunkte: Die Erhebung des PRO-CTCAE erfolgte in der Studie DREAMM-7 zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende.
Datenanalyse: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der Safety-Population. Im Dossier wurden für den Endpunkt PRO-CTCAE folgende Analysen dargestellt:
Deskriptive Auswertungen der relevanten Items, um den maximalen PRO-CTCAE-Wert nach der Baseline für jedes Item-Attribut (Häufigkeit, Schwere, Beeinträchtigung, Vorhandensein/Abwesenheit) der relevanten Items zusammenzufassen (Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für das jeweilige Item-Attribut, Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen maximalen PRO-CTCAE-Wert für das jeweilige Item-Attribut und der prozentuale Anteil der Patienten mit dem maximalen PRO-CTCAE-Wert bezogen auf die Patienten mit einem Wert zum jeweiligen Item-Attribut). Zudem wurde der Anteil der Patienten mit einem maximalen PRO-CTCAE-Wert von mehr als 0 und der Anteil der Patienten mit einem maximalen Score von 3 oder 4 für jedes Item-Attribut</td></tr>
</table>

dargestellt, sowie der prozentuale Anteil der jeweiligen Patienten. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset dargestellt. • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende bezogen auf die Safety-Population (Rücklaufquote) Supportiv wurden die Stacked Bar-Grafiken der PRO-CTCAE-Werte nach Attributen und zu den Visiten in Anhang 4-G dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PRO-CTCAE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu symptomatischen UE wie PRO-CTCAE ist somit als hoch einzustufen.

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

Für den Endpunkt PRO-CTCAE betrug die mediane Beobachtungsdauer der Safety-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 17,25 Monate und im D-Vd-Arm 12,88 Monate.

Rücklaufquoten

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt PRO-CTCAE bereits zu Woche 28 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 54% und im D-Vd-Arm bei 63%.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der PRO-CTCAE ist zu beachten, dass diese hoch verzerrt sind, da sich diese lediglich auf die berichteten Ereignisse (n (%)) beziehen. Dabei war die Beobachtungszeit im B-Vd-Arm über 4 Monate länger als im D-Vd-Arm, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit ein solches Ereignis zu erfahren für die Patienten im B-Vd-Arm erhöht.

Tabelle 4-89: Rücklaufquoten für den PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 242**	**D-Vd N = 246**
	n (%)	**n (%)**
PRO-CTCAE Score Rücklaufquoten		
Baseline	232 (6)	227 (92)
Woche 4	213 (88)	216 (88)
Woche 7	205 (85)	208 (85)
Woche 10	201 (83)	209 (85)
Woche 13	199 (82)	205 (83)
Woche 16	191 (79)	194 (79)
Woche 19	181 (75)	181 (74)
Woche 22	177 (73)	178 (72)
Woche 25	172 (71)	176 (72)
Woche 28	164 (68)	163 (66)
Woche 31	156 (64)	146 (59)
Woche 34	151 (62)	153 (62)
Woche 37	146 (60)	147 (60)
Woche 40	144 (60)	136 (55)
Woche 43	140 (58)	122 (50)
Woche 46	134 (55)	122 (50)
Woche 49	133 (55)	125 (51)

DREAMM-7	B-Vd N = 242	D-Vd N = 246
	n (%)	n (%)
Woche 52	130 (54)	121 (49)
Woche 55	129 (53)	109 (44)
Woche 58	123 (51)	109 (44)
Woche 61	120 (50)	106 (43)
Woche 64	122 (50)	97 (39)
Woche 67	114 (47)	94 (38)
Woche 70	115 (48)	91 (37)
Woche 73	117 (48)	88 (36)
Woche 76	111 (46)	88 (36)
Woche 79	108 (45)	88 (36)
Woche 82	108 (45)	87 (35)
Woche 85	106 (44)	77 (31)
Woche 88	104 (43)	79 (32)
Woche 91	103 (43)	72 (29)
Woche 94	97 (40)	72 (29)
Woche 97	98 (40)	63 (26)
Woche 100	103 (43)	62 (25)
Woche 103	97 (40)	62 (25)
Woche 106	96 (40)	62 (25)
Woche 109	96 (40)	58 (24)
Woche 112	92 (38)	56 (23)
Woche 115	93 (38)	59 (24)
Woche 118	94 (39)	55 (22)
Woche 121	88 (36)	57 (23)
Woche 124	85 (35)	52 (21)
Woche 127	84 (35)	51 (21)
Woche 130	81 (33)	49 (20)
Woche 133	73 (30)	48 (20)
Woche 136	73 (30)	46 (19)
Woche 139	71 (29)	51 (21)
Woche 142	66 (27)	47 (19)
Woche 145	68 (28)	45 (18)
Woche 148	66 (27)	45 (18)
Woche 151	66 (27)	44 (18)

DREAMM-7	B-Vd N = 242	D-Vd N = 246
	n (%)	n (%)
Woche 154	65 (27)	43 (17)
Woche 157	65 (27)	44 (18)
Woche 160	59 (24)	40 (16)
Woche 163	62 (26)	43 (17)
Woche 166	64 (26)	43 (17)
Woche 169	56 (23)	33 (13)
Woche 172	59 (24)	37 (15)
Woche 175	52 (21)	31 (13)
Woche 178	51 (21)	26 (11)
Woche 181	44 (18)	20 (8)
Woche 184	36 (15)	18 (7)
Woche 187	32 (13)	15 (6)
Woche 190	26 (11)	13 (5)
Woche 193	20 (8)	12 (5)
Woche 196	21 (9)	9 (4)
Woche 199	14 (6)	9 (4)
Woche 202	9 (4)	6 (2)
Woche 205	10 (4)	4 (2)
Woche 208	8 (3)	2 (< 1)
Woche 211	6 (2)	2 (< 1)
Woche 214	3 (1)	0
Woche 217	3 (1)	0
Woche 220	0	0
Behandlungsende	131 (54)	157 (63)

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
Verschwommenes Sehen		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	17 (7)	62 (26)
1, n (%)	22 (9)	81 (34)
2, n (%)	66 (28)	59 (25)
3, n (%)	89 (37)	29 (12)
4, n (%)	44 (18)	8 (3)
3+4, n (%)	133 (56)	37 (15)
> 0, n (%)	221 (93)	177 (74)
Beeinträchtigung, n	222	180
0, n (%)	8 (4)	36 (20)
1, n (%)	27 (12)	62 (34)
2, n (%)	53 (24)	50 (28)
3, n (%)	81 (36)	25 (14)
4, n (%)	53 (24)	7 (4)
3+4, n (%)	134 (60)	32 (18)
> 0, n (%)	214 (96)	144 (80)
Obstipation		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	66 (28)	62 (26)
1, n (%)	74 (31)	72 (30)
2, n (%)	50 (21)	61 (26)
3, n (%)	34 (14)	27 (11)
4, n (%)	14 (6)	17 (7)
3+4, n (%)	48 (20)	44 (18)
> 0, n (%)	172 (72)	177 (74)
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Husten		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	70 (29)	78 (33)

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
1, n (%)	63 (26)	69 (29)
2, n (%)	50 (21)	53 (22)
3, n (%)	39 (16)	31 (13)
4, n (%)	16 (7)	8 (3)
3+4, n (%)	55 (23)	39 (16)
> 0, n (%)	168 (71)	161 (67)
Beeinträchtigung, n	169	166
0, n (%)	38 (22)	47 (28)
1, n (%)	54 (32)	66 (40)
2, n (%)	37 (22)	31 (19)
3, n (%)	31 (18)	16 (10)
4, n (%)	9 (5)	6 (4)
3+4, n (%)	40 (24)	22 (13)
> 0, n (%)	131 (78)	119 (72)
Appetit vermindert		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	52 (22)	69 (29)
1, n (%)	67 (28)	80 (33)
2, n (%)	58 (24)	51 (21)
3, n (%)	46 (19)	30 (13)
4, n (%)	15 (6)	9 (4)
3+4, n (%)	61 (26)	39 (16)
> 0, n (%)	186 (78)	170 (71)
Beeinträchtigung, n	188	174
0, n (%)	41 (22)	41 (24)
1, n (%)	62 (33)	66 (38)
2, n (%)	37 (20)	34 (20)
3, n (%)	31 (16)	26 (15)
4, n (%)	17 (9)	7 (4)
3+4, n (%)	48 (26)	33 (19)
> 0, n (%)	147 (78)	133 (76)
Erschöpfung		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
0, n (%)	7 (3)	12 (5)
1, n (%)	46 (19)	45 (19)
2, n (%)	82 (34)	84 (35)
3, n (%)	77 (32)	73 (31)
4, n (%)	26 (11)	25 (10)
3+4, n (%)	103 (43)	98 (41)
> 0, n (%)	231 (97)	227 (95)
Beeinträchtigung, n	231	228
0, n (%)	10 (4)	11 (5)
1, n (%)	48 (21)	57 (25)
2, n (%)	76 (33)	64 (28)
3, n (%)	65 (28)	65 (29)
4, n (%)	32 (14)	31 (14)
3+4, n (%)	97 (42)	96 (42)
> 0, n (%)	221 (96)	217 (95)
Juckreiz		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	97 (41)	101 (42)
1, n (%)	66 (28)	76 (32)
2, n (%)	55 (23)	42 (18)
3, n (%)	16 (7)	18 (8)
4, n (%)	4 (2)	2 (< 1)
3+4, n (%)	20 (8)	20 (8)
> 0, n (%)	141 (59)	138 (58)
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Loser/Wässriger Stuhl		
Häufigkeit, n	238	239
0, n (%)	55 (23)	54 (23)
1, n (%)	47 (20)	60 (25)
2, n (%)	65 (27)	66 (28)
3, n (%)	46 (19)	44 (18)
4, n (%)	25 (11)	15 (6)
3+4, n (%)	71 (30)	59 (25)
> 0, n (%)	183 (77)	185 (77)

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
Schweregrad, n	NBB	NBB
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Mund/Rachenraum Wunden		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	136 (57)	129 (54)
1, n (%)	62 (26)	61 (26)
2, n (%)	24 (10)	31 (13)
3, n (%)	14 (6)	15 (6)
4, n (%)	2 (< 1)	3 (1)
3+4, n (%)	16 (7)	18 (8)
> 0, n (%)	102 (43)	110 (46)
Beeinträchtigung, n	108	118
0, n (%)	39 (36)	42 (36)
1, n (%)	41 (38)	43 (36)
2, n (%)	12 (11)	22 (19)
3, n (%)	12 (11)	9 (8)
4, n (%)	4 (4)	2 (2)
3+4, n (%)	16 (15)	11 (9)
> 0, n (%)	69 (64)	76 (64)
Übelkeit		
Häufigkeit, n	238	239
0, n (%)	100 (42)	104 (44)
1, n (%)	53 (22)	52 (22)
2, n (%)	56 (24)	53 (22)
3, n (%)	23 (10)	24 (10)
4, n (%)	6 (3)	6 (3)
3+4, n (%)	29 (12)	30 (13)
> 0, n (%)	138 (58)	135 (56)
Schweregrad, n	141	139
0, n (%)	10 (7)	11 (8)
1, n (%)	64 (45)	67 (48)
2, n (%)	48 (34)	48 (35)
3, n (%)	13 (9)	9 (6)
4, n (%)	6 (4)	4 (3)

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
3+4, n (%)	19 (13)	13 (9)
> 0, n (%)	131 (93)	128 (92)
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Nasenbluten		
Häufigkeit, n	238	239
0, n (%)	166 (70)	185 (77)
1, n (%)	48 (20)	35 (15)
2, n (%)	17 (7)	17 (7)
3, n (%)	4 (2)	2 (< 1)
4, n (%)	3 (1)	0
3+4, n (%)	7 (3)	2 (< 1)
> 0, n (%)	72 (30)	54 (23)
Schweregrad, n	77	67
0, n (%)	19 (25)	25 (37)
1, n (%)	46 (60)	29 (43)
2, n (%)	9 (12)	10 (15)
3, n (%)	3 (4)	3 (4)
4, n (%)	0	0
3+4, n (%)	3 (4)	3 (4)
> 0, n (%)	58 (75)	42 (63)
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Taubheit/Kribbeln in den Händen/Füßen		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	19 (8)	17 (7)
1, n (%)	45 (19)	48 (2)
2, n (%)	78 (33)	78 (33)
3, n (%)	69 (29)	67 (28)
4, n (%)	27 (11)	29 (12)
3+4, n (%)	96 (40)	96 (40)
> 0, n (%)	219 (92)	222 (93)
Beeinträchtigung, n	219	222
0, n (%)	19 (9)	30 (14)
1, n (%)	62 (28)	54 (24)
2, n (%)	68 (31)	70 (32)

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
3, n (%)	52 (24)	48 (22)
4, n (%)	18 (8)	20 (9)
3+4, n (%)	70 (32)	68 (31)
>0, n (%)	200 (91)	192 (86)
Schmerzen im Abdomen		
Häufigkeit, n	238	239
0, n (%)	55 (23)	59 (25)
1, n (%)	48 (20)	52 (22)
2, n (%)	77 (32)	68 (28)
3, n (%)	41 (17)	47 (20)
4, n (%)	17 (7)	13 (5)
3+4, n (%)	58 (24)	60 (25)
> 0, n (%)	183 (77)	180 (75)
Schweregrad, n	184	182
0, n (%)	7 (4)	10 (5)
1, n (%)	61 (33)	67 (37)
2, n (%)	83 (45)	65 (36)
3, n (%)	26 (14)	32 (18)
4, n (%)	7 (4)	8 (4)
3+4, n (%)	33 (18)	40 (22)
>0, n (%)	177 (96)	172 (95)
Beeinträchtigung, n	178	175
0, n (%)	32 (18)	34 (19)
1, n (%)	69 (39)	61 (35)
2, n (%)	46 (26)	48 (27)
3, n (%)	25 (14)	23 (13)
4, n (%)	6 (3)	9 (5)
3+4, n (%)	31 (17)	32 (18)
> 0, n (%)	146 (82)	141 (81)
Schmerzen/Brennen beim Wasserlassen		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	154 (65)	151 (63)
1, n (%)	53 (22)	55 (23)
2, n (%)	24 (10)	20 (8)

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
3, n (%)	5 (2)	8 (3)
4, n (%)	2 (< 1)	5 (2)
3+4, n (%)	7 (3)	13 (5)
> 0, n (%)	84 (35)	88 (37)
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Probleme beim Essen/Trinken		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	70 (29)	88 (37)
1, n (%)	77 (32)	60 (25)
2, n (%)	50 (21)	60 (25)
3, n (%)	27 (11)	24 (10)
4, n (%)	14 (6)	7 (3)
3+4, n (%)	41 (17)	31 (13)
> 0, n (%)	168 (71)	151 (63)
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Schüttelfrost		
Häufigkeit, n	238	239
0, n (%)	83 (35)	99 (41)
1, n (%)	62 (26)	66 (28)
2, n (%)	60 (25)	57 (24)
3, n (%)	24 (10)	13 (5)
4, n (%)	9 (4)	4 (2)
3+4, n (%)	33 (14)	17 (7)
> 0, n (%)	155 (65)	140 (59)
Schweregrad, n	158	149
0, n (%)	17 (11)	21 (14)
1, n (%)	65 (41)	71 (48)
2, n (%)	47 (30)	41 (28)
3, n (%)	20 (13)	15 (10)
4, n (%)	9 (6)	1 (< 1)
3+4, n (%)	29 (18)	16 (11)
> 0, n (%)	141 (89)	128 (86)
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
Kurzatmigkeit		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	61 (26)	64 (27)
1, n (%)	82 (34)	74 (31)
2, n (%)	55 (23)	61 (26)
3, n (%)	29 (12)	30 (13)
4, n (%)	11 (5)	10 (4)
3+4, n (%)	40 (17)	40 (17)
> 0, n (%)	177 (74)	175 (73)
Beeinträchtigung, n	177	176
0, n (%)	20 (11)	18 (10)
1, n (%)	73 (41)	70 (40)
2, n (%)	43 (24)	48 (27)
3, n (%)	28 (16)	29 (16)
4, n (%)	13 (7)	11 (6)
3+4, n (%)	41 (23)	40 (23)
> 0, n (%)	157 (89)	158 (90)
Erbrechen		
Häufigkeit, n	238	239
0, n (%)	171 (72)	178 (74)
1, n (%)	46 (19)	39 (16)
2, n (%)	17 (7)	20 (8)
3, n (%)	4 (2)	1 (< 1)
4, n (%)	0	1 (< 1)
3+4, n (%)	4 (2)	2 (< 1)
> 0, n (%)	67 (28)	61 (26)
Schweregrad, n	141	139
0, n (%)	87 (62)	87 (63)
1, n (%)	33 (23)	36 (26)
2, n (%)	11 (8)	13 (9)
3, n (%)	8 (6)	1 (< 1)
4, n (%)	2 (1)	2 (1)
3+4, n (%)	10 (7)	3 (2)
> 0, n (%)	54 (38)	52 (37)

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
Beeinträchtigung, n	NBB	NBB
Tränende Augen		
Häufigkeit, n	NBB	NBB
Schweregrad, n	238	239
0, n (%)	37 (16)	63 (26)
1, n (%)	64 (27)	97 (41)
2, n (%)	70 (29)	53 (22)
3, n (%)	47 (20)	17 (7)
4, n (%)	20 (8)	9 (4)
3+4, n (%)	67 (28)	26 (11)
> 0, n (%)	201 (84)	176 (74)
Beeinträchtigung, n	203	178
0, n (%)	24 (12)	54 (30)
1, n (%)	57 (28)	66 (37)
2, n (%)	59 (29)	37 (21)
3, n (%)	43 (21)	19 (11)
4, n (%)	20 (10)	2 (1)
3+4, n (%)	63 (31)	21 (12)
> 0, n (%)	179 (88)	124 (70)
Nesselsucht		
n	238	239
Ja, n (%)	106 (45)	108 (45)
Nein, n (%)	132 (55)	131 (55)
Lichtblitze		
n	238	239
Ja, n (%)	112 (47)	97 (41)
Nein, n (%)	126 (53)	142 (59)
Glaskörpertrübung		
n	238	239
Ja, n (%)	152 (64)	108 (45)
Nein, n (%)	86 (36)	131 (55)
Leichte Hämatombildung		
n	238	239
Ja, n (%)	157 (66)	157 (66)
Nein, n (%)	81 (34)	82 (34)

DREAMM-7	**B-Vd (N=242)**	**D-Vd (N=246)**
Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population NBB: Nicht berechenbar, da das Item-Attribut nicht erhoben wurde. Für Häufigkeitsstufen steht die Antwortskala für: 0: Nie, 1: Selten, 2: Gelegentlich, 3: Häufig, 4: Fast ständig Für Schweregrade steht die Antwortskala für: 0: Keine, 1: Leicht, 2: Mäßig, 3: Schwer, 4: Sehr schwer Für Beeinträchtigungsgrade steht die Antwortskala für: 0: Überhaupt nicht, 1: Ein wenig, 2: Etwas, 3: Ziemlich stark, 4: Sehr stark In der Studie DREAMM-7 wurde, entsprechend den Empfehlungen des NCI, eine Auswahl relevanter Items aus der PRO-CTCAE Version 1.0 angewendet. Die Auswahl war präspezifiziert und basierte auf präklinischen Daten und behandlungsspezifischen Informationen zum Wirkstoff und dem zu erwartenden Profil der symptomatischen UE (NCI 2024). Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026		

Bei der Auswertung des Endpunktes maximaler Post-Baseline PRO-CTCAE-Wert gab, bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (56%) als im D-Vd-Arm (15%) für den Schweregrad durch verschwommenes Sehen Werte von Grad 3+4 an.

Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 222; D-Vd: n = 180) gab ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (60%) als im D-Vd-Arm (18%) für die Beeinträchtigung durch verschwommenes Sehen Werte von Grad 3+4 an.

Ein höherer Anteil der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) gab den Schweregrad Grad 3+4 für Obstipation (20% vs. 18%), Husten (23% vs. 16%) und verminderten Appetit (26% vs. 16%) an.

Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 169; D-Vd: n = 166) gab ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (24%) als im D-Vd-Arm (13%) für die Beeinträchtigung durch Husten Werte von Grad 3+4 an. Für verminderten Appetit gab ein höherer Anteil der Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 188; D-Vd: n = 174) eine Beeinträchtigung Werte von Grad 3+4 an (26% vs. 19%).

Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline zum Schweregrad (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) und der Beeinträchtigung (B-Vd: n = 231; D-Vd: n = 228) durch Erschöpfung gab ein ähnlicher Anteil der Patienten Werte von Grad 3+4 an (43% vs. 41% bzw. jeweils 42%). Es gab der gleiche Anteil an Patienten für den Schweregrad durch Juckreiz Werte von Grad 3+4 an (jeweils 8%). Ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm als im D-Vd-Arm gab für die Häufigkeit von losem/wässrigen Stuhl Werte von Grad 3+4 an (30% vs. 25%). Ein ähnlicher Anteil an Patienten gab für den Schweregrad durch Mund/Rachenraum Wunden Werte von 3+4 (7% vs. 8%) an.

Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) gab ein ähnlicher Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (12%) wie im D-Vd-Arm (13%) für die Häufigkeit von Übelkeit Werte von Grad 3+4 an. Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n= 141; D-Vd: n = 139) gab ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (13%) als im D-Vd-Arm (9%) für den Schweregrad Werte von Grad 3+4 an.

Ein ähnlicher Anteil der Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) gab die Häufigkeit für Nasenbluten mit Grad 3+4 (3% vs. < 1%) an.

Der gleiche Anteil der Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 77; D-Vd: n = 67) gab den Schweregrad Grad 3+4 für Nasenbluten (jeweils 4%) an.

Der gleiche Anteil der Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline gab den Schweregrad (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) mit Grad 3+4 für Taubheit/Kribbeln in den Händen/Füßen (jeweils 40%) an. Ein ähnlicher Anteil der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen (B-Vd: n = 219; D-Vd: n = 222) gab die Beeinträchtigung für Taubheit/Kribbeln in den Händen/Füßen mit Grad 3+4 an (32% vs. 31%).

Bei der Auswertung des Endpunktes maximaler Post-Baseline PRO-CTCAE-Wert gab bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) ein ähnlicher Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (24%) wie im D-Vd-Arm (25%) für die Häufigkeit von Schmerzen im Abdomen Werte von Grad 3+4 an. Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 184; D-Vd: n = 182) gab ein geringerer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (18%) als im D-Vd-Arm (22%) für den Schweregrad der Schmerzen im Abdomen Werte von Grad 3+4 an. Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 178; D-Vd: n = 175) gab ein ähnlicher Anteil der Patienten für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Abdomen Werte von Grad 3+4 (17% vs. 18%) an.

Ein ähnlicher Anteil der Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) gab für den Schweregrad der Schmerzen/Brennen beim Wasserlassen mit Grad 3+4 (3% vs. 5%) an.

Bei der Auswertung des Endpunktes maximaler Post-Baseline PRO-CTCAE-Wert gab bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (17%) als im D-Vd-Arm (13%) für den Schweregrad durch Probleme beim Essen/Trinken Werte von Grad 3+4 an.

Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline zur Häufigkeit (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) und zum Schweregrad (B-Vd: n = 158; D-Vd: n = 149) von Schüttelfrost gab ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm Werte von Grad 3+4 an (14% vs. 7% bzw. 18% vs. 11%).

Der gleiche Anteil der Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline gab den Schweregrad (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) und die Beeinträchtigung (B-Vd: n = 177; D-Vd: n = 176) mit Grad 3+4 für Kurzatmigkeit (jeweils 17% bzw. 23%) an.

Bei der Auswertung des Endpunktes maximaler Post-Baseline PRO-CTCAE-Wert gab bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) ein ähnlicher Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (2%) wie im D-Vd-Arm (< 1%) für die Häufigkeit von Erbrechen von Grad 3+4 an. Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 141; D-Vd: n = 139) gab ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm (7%) als im D-Vd-Arm (2%) für den Schweregrad des Erbrechens Werte von Grad 3+4 an.

Bezogen auf die Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline zum Schweregrad (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) und der Beeinträchtigung (B-Vd: n = 203; D-Vd: n = 178) durch tränende Augen gab ein höherer Anteil der Patienten Werte von Grad 3+4 an (28% vs. 11% bzw. jeweils 31% vs. 12%).

Der gleiche Anteil der Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline (B-Vd: n = 238; D-Vd: n = 239) gab das Vorhandensein von Nesselsucht (jeweils 45%) und leichte Hämatombildung (jeweils 66%) an. Bezogen auf denselben Anteil an Patienten mit mindestens einer Angabe nach Baseline gab ein höherer Anteil der Patienten im B-Vd-Arm als im D-Vd-Arm Vorhandensein von Lichtblitzen und Glaskörpertrübung an (47% vs. 41% bzw. 64% vs. 45%).

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.3 OSDI – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes OSDI – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Der OSDI ist ein 12-Item-Fragebogen zur Beurteilung sowohl der Häufigkeit der Symptome in Form eines trockenen Auges als auch deren Auswirkungen auf die sehkraftbezogene Funktion (Dougherty 2011; Schiffman 2000). Für den OSDI werden der Gesamtscore sowie die Werte für die 3 Subskalen („Okuläre Symptome“: Item 1–3; „Sehkraftbezogene Funktion“: Item 4–9; und „Umweltbedingte Auslöser“: Item 10–12) berechnet. Ein Wert von 100 entspricht einer vollständigen Beeinträchtigung, definiert als die Beantwortung aller Fragen mit „immer”. Demgegenüber steht ein Wert von 0, der keine Beeinträchtigung indiziert, definiert als die Beantwortung aller Fragen mit „nie”. Folglich bedeutet ein niedrigerer Wert im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung. **Erhebungszeitpunkte:** In der Studie DREAMM-7 wurde der OSDI im B-Vd-Arm zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen bis zum 6. Zyklus (d. h. bis Woche 16) erhoben und danach alle 6 Wochen bis zum Behandlungsende. Sofern zum Behandlungsende keine Auffälligkeiten bei den Augenuntersuchungen auftraten, wurde der OSDI nicht weiter erhoben. Bei Patienten im B-Vd-Arm, bei denen Auffälligkeiten bei den Augenuntersuchungen zum Behandlungsende vorhanden waren, wurde der OSDI alle 12 Wochen bis zur Verbesserung (zu Grad 1 oder Baseline) oder für bis zu 12 Monate erhoben, je nachdem, was früher auftrat. Im D-Vd-Arm wurde der OSDI zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen bis zum 6. Zyklus (d. h. bis Woche 16) erhoben und danach alle 12 Wochen bis zum Behandlungsende. In der PFS-/OS-Follow-up-Periode wurde bei Patienten im D-Vd-Arm der OSDI nicht erhoben. **Datenanalyse:** Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der Safety-Population. Für den Endpunkt OSDI wurden Analysen jeweils zu dem Gesamtscore und den einzelnen Subskalen durchgeführt. Dargestellt im Dossier wurden jeweils die Ereigniszeitanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur ersten Verbesserung und Zeit bis zur ersten Verschlechterung bis zum letzten Follow-up. Die Schwellenwerte für den MCID gegenüber Baseline wurden wie folgt definiert: • Gesamtscore: ≥ 15 Punkte • Okuläre Symptome: ≥ 16,67 Punkte (präspezifizierte Wert, liegt über 15%-Kriterium) • Sehkraftbezogene Funktion: ≥ 15 Punkte • Umweltbedingte Auslöser: ≥ 15 Punkte Im Dossier wurden für den Endpunkt OSDI zudem folgende Analyse dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und letzten Follow-up bezogen auf die Safety-Population (Rücklaufquote)

	Das HR inklusive 95%-KI, wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. Bewertungen während des OS- und PFS-Follow-up (B-Vd-Arm) wurden ebenfalls berücksichtigt. In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet. Wenn sich der Zustand eines Patienten nicht um die jeweilige MCID verbesserte bzw. verschlechterte, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hat, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert. Es wurden die folgenden supportiven Analysen für den Endpunkt OSDI basierend auf der Safety-Population durchgeführt und in Anhang 4-G berichtet: • Deskriptive Auswertung der Werte und der Veränderung der Werte von Baseline für den Gesamtscore und jede Subskala zu den jeweiligen Visiten (Anzahl der Patienten, Mittelwert inklusive SD, Median, Minimum, Maximum) • Mittlere Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten für den Gesamtscore bzw. jedes Subskala mittels MMRM (Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für mindestens eine Visite, Anzahl der Patienten mit verwertbaren Daten für die jeweilige Visite, LS Mean und LS Mean-Veränderung gegenüber Baseline zur jeweiligen Visite inklusive Standardfehler und 95%-KI für jeden Behandlungsarm, LS Mean-Differenz zwischen den Behandlungsarmen inklusive Standardfehler, 95%-KI und p-Wert sowie Hedges'g inklusive 95%-KI) • Grafische Darstellungen der Verlaufskurven der mittleren Veränderung des Wertes von Baseline zu den jeweiligen Visiten für den Gesamtscore bzw. jede Subskala Die Analyse mittels MMRM stellt den Vergleich der Unterschiede gegenüber Baseline zwischen den Behandlungen unter Berücksichtigung von Korrelationen zwischen mehreren Zeitpunkten innerhalb eines Patienten dar. Das MMRM-Modell schließt die Behandlung, den Analysezeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt, den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen dem Wert zu Baseline und des Analysezeitpunktes als Kovariaten ein. Alle Kovariaten wurden als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt behandelt. Die Daten, die während des PFS- Follow-up und während des OS- Follow-up erhoben wurden (B-Vd-Arm), wurden in die Analysen einbezogen.
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OSDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lagen die Rücklaufquoten ab Woche 28 unter 70%. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu symptomatischen UE wie OSDI ist somit als hoch einzustufen.

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

Für den Endpunkt OSDI betrug die mediane Beobachtungsdauer der Safety-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 19,32 Monate und im D-Vd-Arm 12,83 Monate.

Rücklaufquoten

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt OSDI bereits zu Woche 34 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 53% und im D-Vd-Arm bei 63%.

Tabelle 4-93: Rücklaufquoten für OSDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 242	D-Vd N = 246
	n (%)	n (%)
OSDI Rücklaufquoten		
Baseline	235 (97)	226 (92)
Woche 4	213 (88)	216 (88)
Woche 7	206 (85)	206 (84)
Woche 10	203 (84)	208 (85)
Woche 13	148 (61)	118 (48)
Woche 16	179 (74)	186 (76)
Woche 22	183 (76)	0
Woche 28	173 (71)	172 (70)
Woche 34	159 (66)	0
Woche 40	153 (63)	152 (62)
Woche 46	143 (59)	0
Woche 52	137 (57)	121 (49)
Woche 58	134 (55)	0
Woche 64	124 (51)	99 (40)
Woche 70	116 (48)	0
Woche 76	116 (48)	88 (36)
Woche 82	112 (46)	0
Woche 88	110 (45)	84 (34)
Woche 94	99 (41)	0
Woche 100	99 (41)	66 (27)
Woche 106	94 (39)	0
Woche 112	95 (39)	60 (24)
Woche 118	96 (40)	0
Woche 124	89 (37)	54 (22)
Woche 130	81 (33)	0
Woche 136	71 (29)	51 (21)
Woche 142	69 (29)	0
Woche 148	68 (28)	44 (18)
Woche 154	64 (26)	0
Woche 160	62 (26)	41 (17)
Woche 166	62 (26)	0
Woche 172	58 (24)	40 (16)

DREAMM-7	B-Vd N = 242	D-Vd N = 246
	n (%)	n (%)
Woche 178	52 (21)	0
Woche 184	41 (17)	20 (8)
Woche 190	28 (12)	0
Woche 196	21 (9)	10 (4)
Woche 202	11 (5)	0
Woche 208	9 (4)	6 (2)
Woche 214	4 (2)	0
Behandlungsende	128 (53)	156 (63)
Letzter Follow-up	27 (11)	3 (1)
Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026		

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 242		D-Vd N = 246		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
OSDI						
Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte	31 (13)	NBB [NBB; NBB]	29 (12)	NBB [NBB; NBB]	1,04 [0,63; 1,72]	0,88569
Okuläre Symptome – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 16,67 Punkte	18 (7)	NBB [NBB; NBB]	18 (7)	NBB [NBB; NBB]	1,09 [0,56; 2,09]	0,79924
Sehkraftbezogene Funktion – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte	44 (18)	NBB [NBB; NBB]	41 (17)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,67; 1,56]	0,92629
OSDI Umweltbedingte Auslöser – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte	32 (13)	NBB [NBB; NBB]	36 (15)	NBB [NBB; NBB]	1,25 [0,77; 2,01]	0,36906

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.
c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten im OSDI-Gesamtscore 13% der Patienten im B-Vd-Arm und 12% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte im OSDI-Gesamtscore zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95 %-KI]: 1,04 [0,63; 1,72]; p = 0,88569).

In der OSDI Subskala „Okuläre Symptome“ zeigten 7% der Patienten im B-Vd-Arm und ebenfalls 7% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 16,67 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 16,67 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 16,67 Punkte in der OSDI Subskala „Okuläre Symptome“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,09 [0,56; 2,09]; p = 0,79924).

In der OSDI Subskala „Sehkraftbezogene Funktion“ zeigten 18% der Patienten im B-Vd-Arm und 17% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der OSDI Subskala „Sehkraftbezogene Funktion“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,02 [0,67; 1,56]; p = 0,92629).

In der OSDI Subskala „Umweltbedingte Auslöser“ zeigten 13% der Patienten im B-Vd-Arm und 15% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der OSDI Subskala „Umweltbedingte Auslöser“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Inverses HR [95%-KI]: 1,25 [0,77; 2,01]; p = 0,36906).

In Abbildung 4-117 bis Abbildung 4-120 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OSDI – Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt.

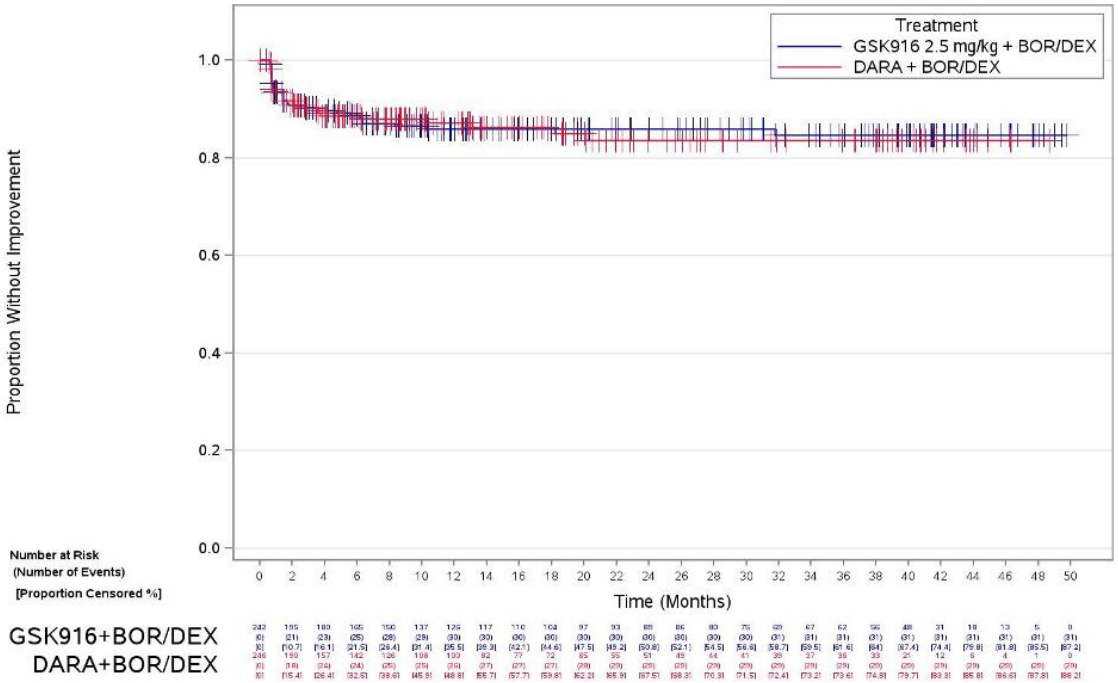

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

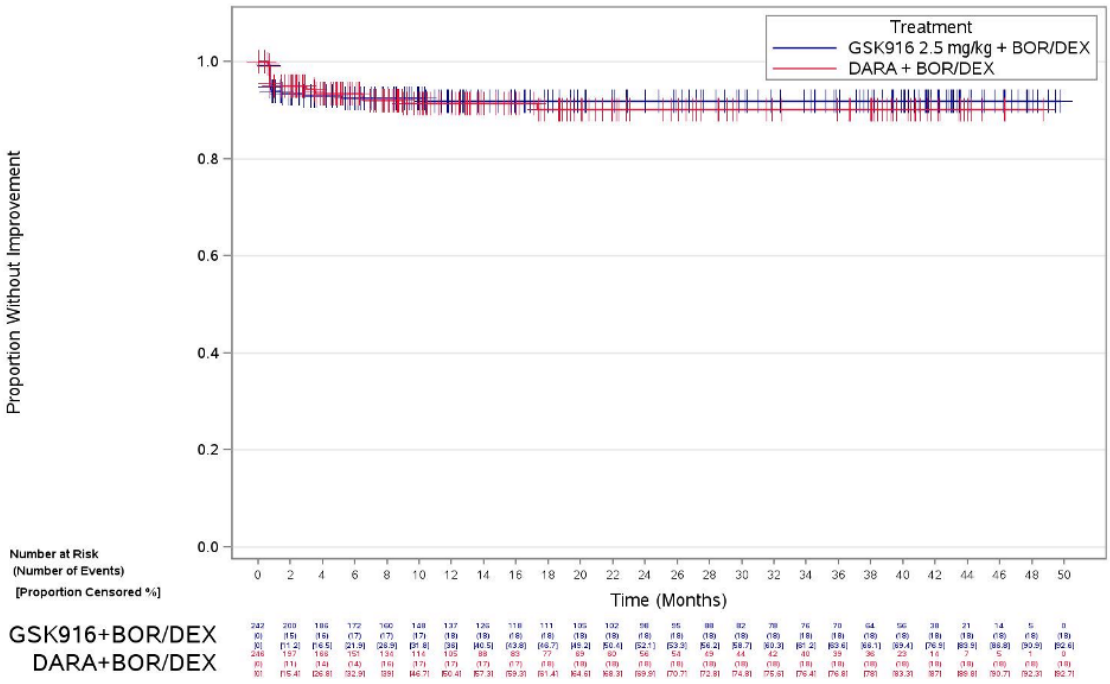

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

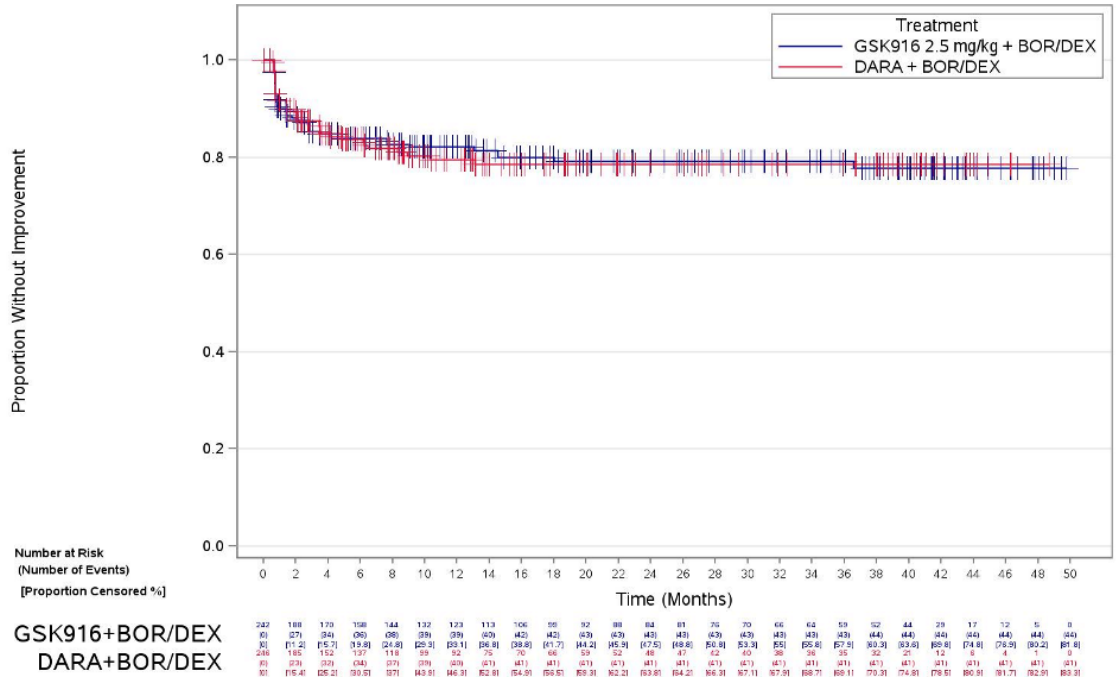

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

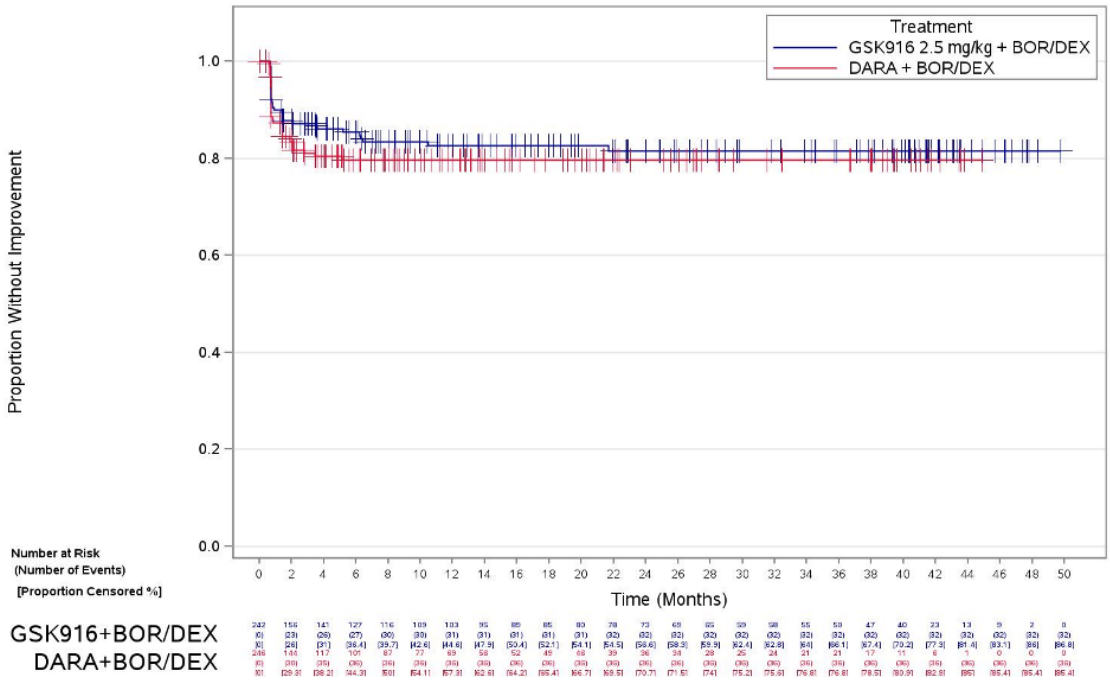

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Umweltbedingte Auslöser – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt OSDI – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 242		D-Vd N = 246		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
OSDI						
Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	197 (81)	2,0 [1,4; 2,1]	78 (32)	42,1 [21,4; NBB]	5,25 [4,00; 6,88]	< 0,00001
Okuläre Symptome – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 16,67 Punkte	172 (71)	2,1 [2,1; 2,8]	63 (26)	NBB [29,7; NBB]	4,33 [3,23; 5,80]	< 0,00001
Sehkraftbezogene Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	195 (81)	1,7 [1,4; 2,1]	98 (40)	22,1 [11,8; NBB]	3,75 [2,92; 4,81]	< 0,00001
OSDI Umweltbedingte Auslöser – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	129 (53)	4,8 [2,8; 5,8]	63 (26)	32,5 [24,8; NBB]	2,66 [1,97; 3,60]	< 0,00001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten im OSDI-Gesamtscore 81% der Patienten im B-Vd-Arm und 32% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte betrug im B-Vd-Arm 2,0 Monate (95%-KI: [1,4; 2,1]) und im D-Vd-Arm 42,1 Monate (95%-KI: [21,4; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte im OSDI-Gesamtscore zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 5,25 [4,00; 6,88]; p < 0,00001).

In der OSDI Subskala „Okuläre Symptome“ zeigten 71% der Patienten im B-Vd-Arm und 26% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 16,67 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 16,67 Punkte betrug 2,1 Monate (95%-KI: [2,1; 2,8]). Im D-Vd-Arm wurde der Median nicht erreicht. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 16,67 Punkte in der OSDI Subskala „Okuläre Symptome“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 4,33 [3,23; 5,80]; p < 0,00001).

In der OSDI Subskala „Sehkraftbezogene Funktion“ zeigten 81% der Patienten im B-Vd-Arm und 40% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte betrug 1,7 Monate (95%-KI: [1,4; 2,1]) und im D-Vd-Arm 22,1 Monate (95%-KI: [11,8; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der OSDI Subskala „Sehkraftbezogene Funktion“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 3,75 [2,92; 4,81]; p < 0,00001).

In der OSDI Subskala „Umweltbedingte Auslöser“ zeigten 53% der Patienten im B-Vd-Arm und 26% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte betrug 4,8 Monate (95%-KI: [2,8; 5,8]) und im D-Vd-Arm 32,5 Monate (95%-KI: [24,8; NBB]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der OSDI Subskala „Umweltbedingte Auslöser“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 2,66 [1,97; 3,60]; p < 0,00001).

In Abbildung 4-121 bis Abbildung 4-124 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OSDI – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

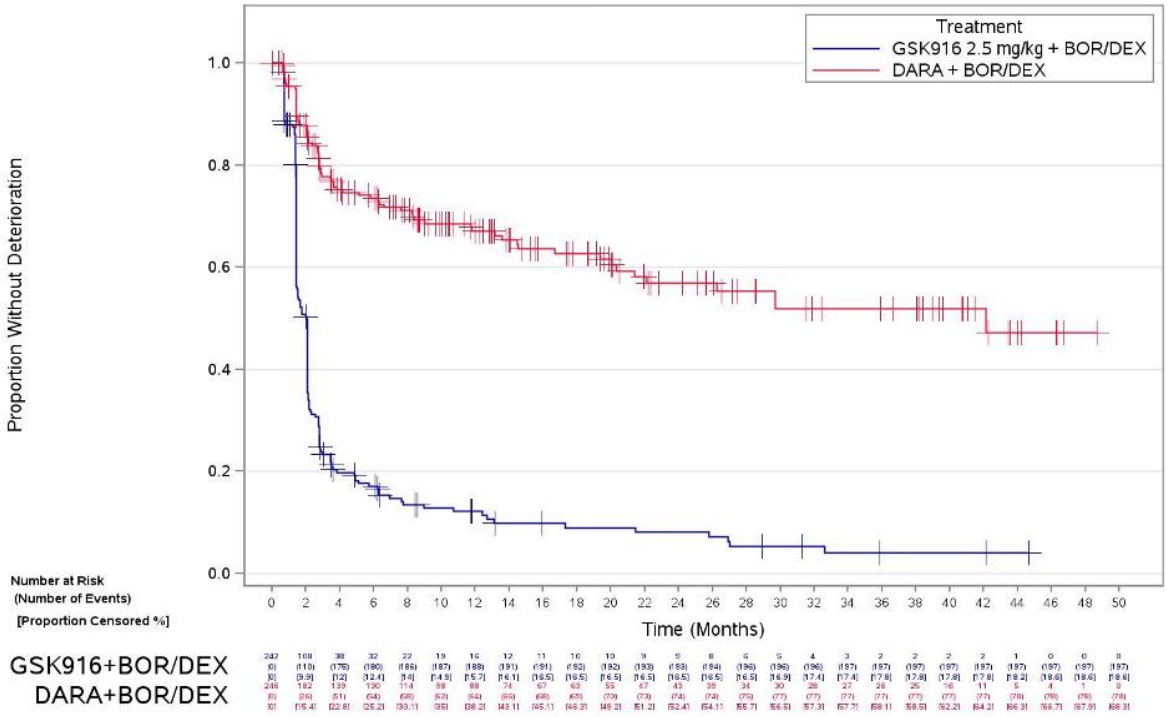

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

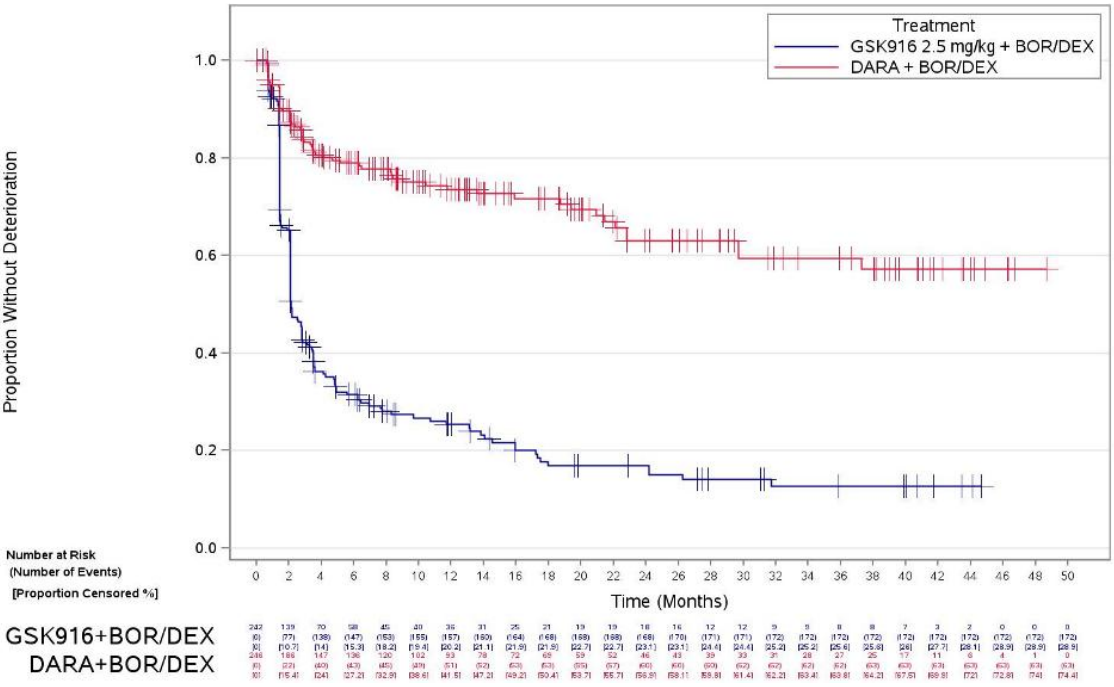

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

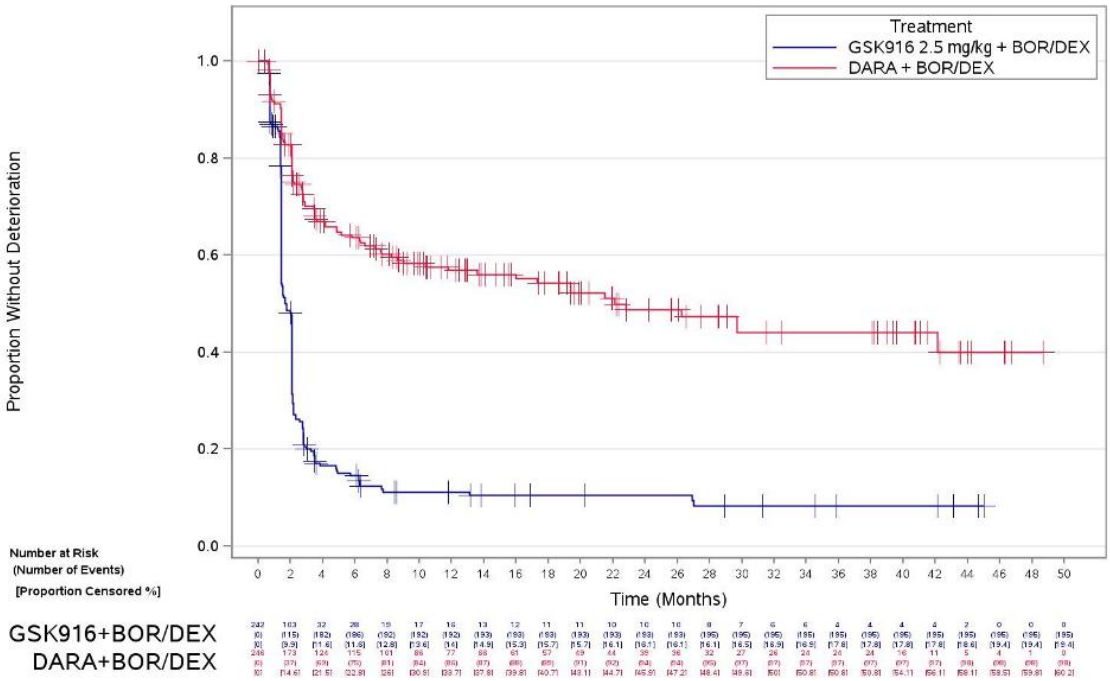

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

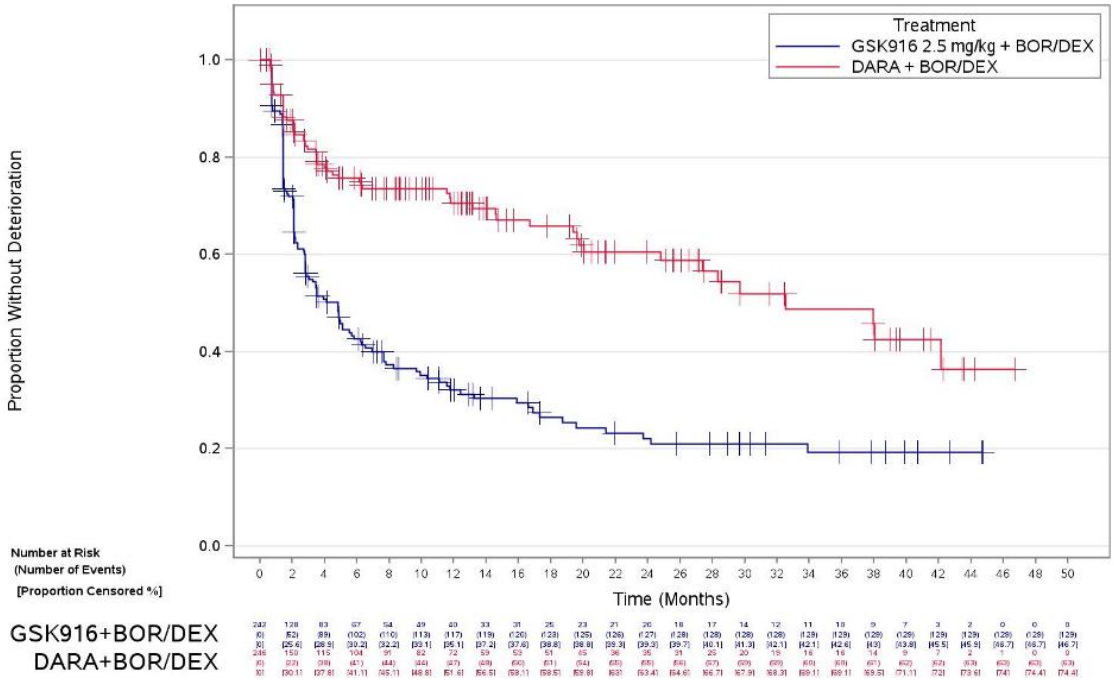

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Umweltbedingte Auslöser – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.4 FACT-GP5 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-96: Operationalisierung des Endpunktes FACT-GP5 – RCT

Studie	Operationalisierung
DREAMM-7	Der FACT-G ist eine umfassende Zusammenstellung allgemeiner Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten (Cella 1993). Der FACT-G ist ein 27 Punkte umfassender patientenberichteter Fragebogen zur Messung von 4 Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten: Körperliches, soziales, emotionales und funktionelles Wohlbefinden. In der Studie DREAMM-7 wurde das FACT-GP5-Item eingesetzt, um die allgemeine Verträglichkeit der Behandlung aus Patientenperspektive zu bewerten. Der Abfragezeitraum umfasst jeweils die letzten 7 Tage. Das Item weist eine 5-Punkte-Likert-Skala auf, die von „0 = überhaupt nicht“ bis „4 = sehr viel“ reicht. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung. **Erhebungszeitpunkte**: Der Fragebogen wurde in der Studie DREAMM-7 zu Baseline sowie während der Behandlung alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 4 und zu Behandlungsende erhoben. Außerdem erfolgte eine Erhebung im PFS-Follow-up alle 3 Wochen. **Datenanalyse**: Die Analyse basierte auf dem Datenschnitt vom 07.10.2024 und der ITT-Population. Im Dossier wurden für den Endpunkt FACT-GP5 folgende Analysen dargestellt: • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einem Wert zu Baseline und zur jeweiligen Visite bis zum Behandlungsende und letzten Follow-up bezogen auf die Patienten in der ITT-Population (Rücklaufquoten) • Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt (≥ 15% Skalenspannweite) bis einschließlich zum letzten Follow-up im Vergleich zu Baseline Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Baseline bis zum ersten Post-Baseline-Auftreten mit dem definierten Responsekriterium.

	Das HR inklusive 95%-KI, wurde mithilfe eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und der p-Wert mittels 2-seitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten im Analyseset dargestellt. Die grafischen Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis wurden pro Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das zugehörige 95%-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. Bewertungen während des PFS-Follow-up wurden ebenfalls berücksichtigt. In Situationen mit 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde der Effektschätzer im Cox-Proportional-Hazard-Modell mithilfe der Firth-Korrektur berechnet (Firth 1993). Das zugehörige 95%-KI wurde auf Basis der Profile-Likelihood-Methode (Heinze 2001) und der p-Wert anhand des Log-Rank-Tests berechnet. Wenn sich der Zustand eines Patienten nicht um ≥ 1 Punkt verschlechterte, wurde er zum Zeitpunkt der spätesten Bewertung nach Baseline oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertungen nach der Baseline stattgefunden hat, zensiert. Patienten ohne Therapiebeginn wurden bei 0 Monaten zensiert. Es wurden die folgenden supportiven Analysen für den Endpunkt FACT-GP5 in der ITT-Population durchgeführt und in Anhang 4-G berichtet: • Deskriptive Auswertung der Skalenwerte zu den jeweiligen Visiten (Anzahl der Patienten mit einem Wert zum Erhebungszeitpunkt, Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit jeweiligem Skalen-Wert [Kategorien]) • Veränderungen von Baseline zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden unter Verwendung des GLMM bewertet und als supportive Analyse im Anhang 4-G dargestellt. Dabei wurde die Maximum-Likelihood-Methode mit QUAD und einer Logit bzw. kumulativen Logit Link-Funktion verwendet. Das GLMM-Modell schließt die Behandlung, den Analysezeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlung und Analysezeitpunkt, den Wert zu Baseline und die Interaktion zwischen dem Wert zu Baseline und des Analysezeitpunktes als Kovariaten ein • Stacked Bar-Grafiken der Werte nach Attributen und zu den Visiten
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-GP5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DREAMM-7	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie DREAMM-7 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Zudem lagen die Rücklaufquoten ab Woche 28 unter 70%. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu symptomatischen UE wie FACT-GP5 ist somit als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-GP5 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt FACT-GP5 betrug die mediane Beobachtungsdauer der ITT-Population zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 im B-Vd-Arm 22,70 Monate und im D-Vd-Arm 12,88 Monate.

In der Studie DREAMM-7 lagen die Rücklaufquoten zu Baseline und zu den nachfolgenden Visiten für den Endpunkt FACT-GP5 bereits zu Woche 28 unter 70%. Zum Behandlungsende lag die Rücklaufquote im B-Vd-Arm bei 54% und im D-Vd-Arm bei 63%.

Tabelle 4-98: Rücklaufquoten für FACT-GP5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd N = 243**	**D-Vd N = 251**
	n (%)	**n (%)**
FACT-GP5 Score Rücklaufquoten		
Baseline	235 (97)	225 (90)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 4	216 (89)	215 (86)
Woche 7	208 (86)	207 (82)
Woche 10	204 (84)	209 (83)
Woche 13	202 (83)	204 (81)
Woche 16	195 (80)	193 (77)
Woche 19	187 (77)	181 (72)
Woche 22	183 (75)	177 (71)
Woche 25	176 (72)	176 (70)
Woche 28	172 (71)	163 (65)
Woche 31	165 (68)	146 (58)
Woche 34	159 (65)	153 (61)
Woche 37	154 (63)	147 (59)
Woche 40	154 (63)	136 (54)
Woche 43	150 (62)	121 (48)
Woche 46	145 (60)	122 (49)
Woche 49	145 (60)	124 (49)
Woche 52	143 (59)	121 (48)
Woche 55	143 (59)	109 (43)
Woche 58	136 (56)	109 (43)
Woche 61	134 (55)	106 (42)
Woche 64	138 (57)	97 (39)
Woche 67	128 (53)	95 (38)
Woche 70	129 (53)	92 (37)
Woche 73	129 (53)	89 (35)
Woche 76	121 (50)	89 (35)
Woche 79	119 (49)	89 (35)
Woche 82	116 (48)	88 (35)
Woche 85	117 (48)	77 (31)
Woche 88	116 (48)	80 (32)
Woche 91	112 (46)	73 (29)
Woche 94	103 (42)	71 (28)
Woche 97	106 (44)	62 (25)
Woche 100	113 (47)	61 (24)
Woche 103	107 (44)	63 (25)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 106	108 (44)	60 (24)
Woche 109	105 (43)	57 (23)
Woche 112	103 (42)	56 (22)
Woche 115	101 (42)	59 (24)
Woche 118	103 (42)	55 (22)
Woche 121	95 (39)	57 (23)
Woche 124	92 (38)	51 (20)
Woche 127	91 (37)	51 (20)
Woche 130	89 (37)	49 (20)
Woche 133	82 (34)	48 (19)
Woche 136	80 (33)	46 (18)
Woche 139	78 (32)	51 (20)
Woche 142	71 (29)	47 (19)
Woche 145	72 (30)	45 (18)
Woche 148	74 (30)	45 (18)
Woche 151	74 (30)	44 (18)
Woche 154	71 (29)	43 (17)
Woche 157	73 (30)	44 (18)
Woche 160	67 (28)	40 (16)
Woche 163	68 (28)	43 (17)
Woche 166	72 (30)	43 (17)
Woche 169	63 (26)	33 (13)
Woche 172	64 (26)	37 (15)
Woche 175	59 (24)	31 (12)
Woche 178	56 (23)	26 (10)
Woche 181	48 (20)	20 (8)
Woche 184	41 (17)	18 (7)
Woche 187	38 (16)	15 (6)
Woche 190	29 (12)	13 (5)
Woche 193	24 (10)	12 (5)
Woche 196	24 (10)	9 (4)
Woche 199	17 (7)	9 (4)
Woche 202	11 (5)	6 (2)
Woche 205	11 (5)	4 (2)

DREAMM-7	B-Vd N = 243	D-Vd N = 251
	n (%)	n (%)
Woche 208	8 (3)	2 (< 1)
Woche 211	6 (2)	2 (< 1)
Woche 214	3 (1)	0
Woche 217	3 (1)	0
Woche 220	2 (< 1)	0
Behandlungsende	132 (54)	158 (63)
Letzter Follow-up	31 (13)	7 (3)

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-GP5 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd N = 243		D-Vd N = 251		B-Vd vs. D-Vd	
	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI]	Log-Rank p-Wert[c]
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt						
FACT-GP5	197 (81)	1,4 [1,4; 1,4]	167 (67)	2,1 [1,4; 2,4]	1,41 [1,14; 1,73]	0,00095

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.
c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

In der Studie DREAMM-7 zeigten im FACT-GP5 81% der Patienten im B-Vd-Arm und 67% der Patienten im D-Vd-Arm eine erste Verschlechterung um ≥ 1 Punkt. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung im B-Vd-Arm betrug 1,4 Monate (95%-KI: [1,4; 1,4]) und im D-Vd-Arm 2,1 Monate (95%-KI: [1,4; 2,4]). Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im FACT-GP5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,41 [1,14; 1,73]; p = 0,00095).

In Abbildung 4-125 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-GP5 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt.

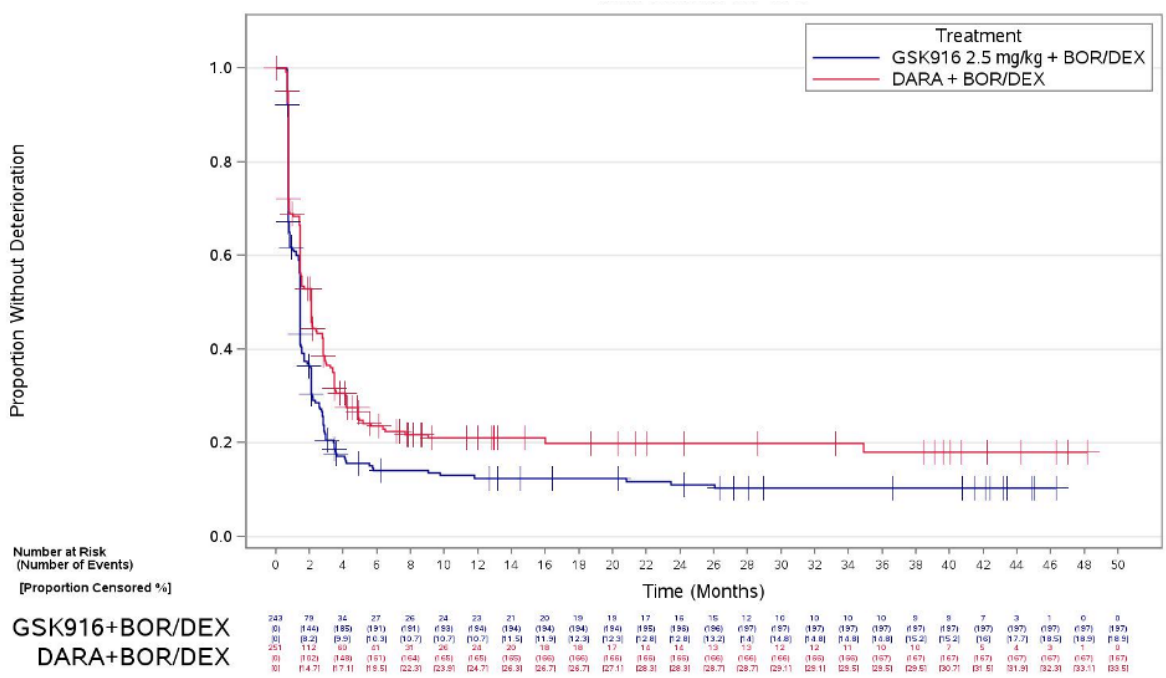

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes FACT-GP5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

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

Da nur eine nutzenbewertungsrelevante RCT für die zu bewertende Arzneimittelkombination im AWG vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Entsprechend der VerfO des G-BA sind im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens folgende Subgruppenkategorien für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte in der Studie DREAMM-7 dargestellt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 vs. 65–< 75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Krankheitsschwere bzw. -stadium (R-ISS Stadium: I vs. II/III)
- Zentrums- und Ländereffekte (Region: Europa vs. Nicht-Europa)

Aufgrund der Vielzahl an beteiligten Zentren und Ländern ist stellvertretend für die laut VerfO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren die Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die Krankheitsschwere wurde anhand des Krankheitsstatus bzw. des Stadiums der Erkrankung zu Baseline abgebildet.

Zusätzlich wurden für die Hauptanalysen die folgenden präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1 vs. 2/3 vs. ≥ 4
- Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja vs. Nein

Des Weiteren sind für die Hauptanalysen die folgenden Subgruppenanalysen post hoc definiert und dargestellt:

- Anzahl vorangegangener Therapielinien 2: 1–3 vs. ≥ 4

Prinzipiell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen den Subgruppen und einer hohen Anzahl an statistischen Tests, die ohne eine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt werden, können auch zufällig Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 auftreten. Deshalb ist bei der Interpretation solcher Ergebnisse auch immer die biologische und klinische Plausibilität der Ergebnisse zu beachten. Die Matrix zu allen durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-100 dargestellt. In Tabelle 4-101 sind die p-Werte der Interaktionstests aller post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Wenn sich bei den post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen ein p-Wert für den Interaktionstest von < 0,05 ergab, wurden die Ergebnisse des betreffenden Endpunktes getrennt nach den Subgruppen detailliert berichtet. Subgruppenanalysen mit einem p-Wert ≥ 0,05 für den Interaktionstest finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-100 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
Mortalität							
OS	●	●	●	●	●	●	○
Morbidität							
PFS	●	●	●	●	●	●	○
PFS2	○	○	○	○	○	○	○
TTP	○	○	○	○	○	○	○
Ansprechen	○	○	○	○	○	○	○
MRD-Negativität	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C 30 Symptomskalen/ -einzelitems	○	○	○	○	○	○	○
EORTC-IL52	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○
PGI-Items	○	○	○	○	○	○	○
Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheits-zustand/Funk-tionsskalen	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit							
UE	○	○	○	○	○	○	○
PRO-CTCAE	○	○	○	○	○	○	○
OSDI	○	○	○	○	○	○	○
FACT-GP5	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-101 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie DREAMM-7

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
Mortalität							
OS	p = 0,0882	p = 0,7443	p = 0,2483	p = 0,6984	p = 0,0632	p = 0,8699	p = 0,2195
Morbidität							
PFS	p = 0,4432	p = 0,1500	p = 0,9254	p = 0,8258	p = 0,2625	p = 0,8516	p = 0,7021
PFS2	p = 0,4644	p = 0,7705	**p = 0,0183***	p = 0,7990	**p = 0,0455***	p = 0,3686	p = 0,8774
TTP	p = 0,4329	p = 0,0681	p = 0,9385	p = 0,6207	p = 0,9464	p = 0,6491	p = 0,8669
ORR	p = 0,5689	p = 0,1776	**p = 0,0095***	p = 0,4270	**p = 0,0026***	p = 0,9125	**p = 0,0229***
CRR	p = 0,5221	p = 0,9227	p = 0,7058	p = 0,9667	p = 0,1324	p = 0,8610	p = 0,1439
VGPRR+	p = 0,7132	p = 0,8272	p = 0,5312	p = 0,8925	**p = 0,0002***	p = 0,4371	**p = 0,0003***
CBR	p = 0,7536	**p = 0,0166***	**p = 0,0135***	p = 0,7391	p = 0,0854	p = 0,5917	p = 0,2754
TTBR	p = 0,2098	p = 0,8132	p = 0,1748	p = 0,6590	p = 0,7680	p = 0,9360	p = 0,4625
TTR	p = 0,8220	p = 0,6757	p = 0,1934	p = 0,5374	**p = 0,0064***	p = 0,7003	**p = 0,0134***
DoR	p = 0,0646	p = 0,4778	p = 0,6006	p = 0,1113	p = 0,9603	p = 0,6914	p = 0,8666
DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD)	p = 0,2232	p = 0,1377	p = 0,4342	p = 0,2182	p = 0,9671	p = 0,4586	p = 0,8263

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR)	p = 0,9510	p = 0,1903	p = 0,2790	p = 0,6757	NBB	p = 0,6504	NBB
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)	**p = 0,0393***	p = 0,2013	p = 0,6424	p = 0,6238	NBB	p = 0,6442	NBB
Anhaltende MRD-Negativitätsrate	NBB	**p = 0,0313***	p = 0,1141	p = 0,4932	NBB	p = 0,6734	NBB
Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate	NBB	p = 0,4988	p = 0,7746	p = 0,8557	NBB	NBB	NBB
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verbesserung							
Erschöpfung	p = 0,8072	p = 0,3778	p = 0,3534	p = 0,4778	p = 0,7210	p = 0,7031	p = 0,6170
Schmerz	p = 0,8859	p = 0,3604	p = 0,9029	p = 0,6905	p = 0,4087	p = 0,5522	p = 0,2370
Übelkeit/Erbrechen	p = 0,4987	p = 0,4512	p = 0,3816	p = 0,6522	p = 0,6007	p = 0,4225	p = 0,4794
Dyspnoe	p = 0,2029	p = 0,2325	p = 0,5737	p = 0,6024	p = 0,9477	p = 0,8713	p = 0,7481
Schlaflosigkeit	p = 0,2522	**p = 0,0171***	p = 0,1895	p = 0,1425	p = 0,9306	p = 0,4139	p = 0,7819
Appetitlosigkeit	p = 0,3557	p = 0,9281	**p = 0,0365***	p = 0,9264	p = 0,1534	p = 0,9168	p = 0,5857
Verstopfung	p = 0,6836	p = 0,2663	p = 0,8949	p = 0,5299	**p = 0,0147***	p = 0,3609	**p = 0,0273***
Diarrhö	p = 0,1133	p = 0,8889	p = 0,8873	p = 0,3847	p = 0,6482	p = 0,9258	p = 0,4295
Finanzielle Schwierigkeiten	p = 0,4515	p = 0,8398	p = 0,1882	p = 0,7156	p = 0,6180	p = 0,9262	p = 0,3862
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems – Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
Erschöpfung	p = 0,6319	p = 0,9367	p = 0,9706	p = 0,0917	p = 0,8841	p = 0,5353	p = 0,9418
Schmerz	p = 0,6509	p = 0,2172	p = 0,2522	p = 0,2521	p = 0,7999	p = 0,4323	p = 0,7052

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
Übelkeit/Erbrechen	p = 0,6978	p = 0,1032	p = 0,7624	p = 0,8289	p = 0,7860	p = 0,3989	p = 0,7942
Dyspnoe	p = 0,1992	p = 0,6300	p = 0,2216	p = 0,6434	p = 0,2673	p = 0,9579	p = 0,2287
Schlaflosigkeit	p = 0,3454	p = 0,6411	p = 0,1378	p = 0,5541	p = 0,9676	p = 0,4841	p = 0,9585
Appetitlosigkeit	p = 0,4628	p = 0,9638	p = 0,9222	p = 0,9515	p = 0,7267	p = 0,7205	p = 0,8579
Verstopfung	p = 0,3077	p = 0,1001	p = 0,4587	p = 0,9437	p = 0,9762	p = 0,5308	p = 0,8286
Diarrhö	**p = 0,0341***	p = 0,1128	p = 0,8171	p = 0,4782	p = 0,5678	p = 0,3941	p = 0,2981
Finanzielle Schwierigkeiten	p = 0,5784	p = 0,4777	p = 0,9241	p = 0,5683	p = 0,8218	p = 0,5428	p = 0,9513
EORTC-IL52							
Zeit bis zur ersten Verbesserung	p = 0,9076	p = 0,3645	p = 0,2493	p = 0,6515	p = 0,5883	p = 0,2082	p = 0,3425
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,1645	p = 0,3490	**p = 0,0379***	p = 0,3310	p = 0,6301	p = 0,1932	p = 0,3658
EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten Verbesserung	p = 0,5439	**p = 0,0014***	p = 0,1029	p = 0,5748	p = 0,6782	p = 0,3744	p = 0,8315
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,0906	p = 0,3987	p = 0,4527	p = 0,5421	p = 0,6057	p = 0,0535	p = 0,6912
PGIS							
Zeit bis zur ersten Verbesserung	p = 0,1615	p = 0,5708	p = 0,9908	p = 0,7658	p = 0,7587	p = 0,6427	p = 0,5186

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,0736	p = 0,2953	p = 0,8564	p = 0,8281	p = 0,2694	p = 0,4407	p = 0,5374
PGIC							
Zeit bis zur ersten Verbesserung	p = 0,9248	p = 0,3660	p = 0,5661	p = 0,9938	p = 0,6677	p = 0,4696	p = 0,3932
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	**p = 0,0232***	**p = 0,0041***	p = 0,7403	p = 0,3125	p = 0,9621	p = 0,2331	p = 0,8204
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verbesserung							
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität	p = 0,7004	p = 0,0653	p = 0,1834	p = 0,5069	p = 0,3045	p = 0,7861	p = 0,3427
Körperliche Funktion	p = 0,8025	p = 0,6483	p = 0,3259	p = 0,5888	p = 0,8567	p = 0,4410	p = 0,5860
Rollenfunktion	p = 0,7442	p = 0,6941	p = 0,9237	p = 0,3769	p = 0,6105	p = 0,0664	p = 0,9199
Kognitive Funktion	p = 0,8962	p = 0,4245	p = 0,3562	p = 0,5014	p = 0,5457	p = 0,9729	p = 0,8301
Emotionale Funktion	p = 0,5934	p = 0,6636	p = 0,8922	**p = 0,0459***	p = 0,4637	p = 0,6953	p = 0,7562
Soziale Funktion	p = 0,8802	p = 0,4065	p = 0,4087	p = 0,7029	p = 0,6152	p = 0,4815	p = 0,3730
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität	p = 0,1884	p = 0,1322	p = 0,6571	p = 0,9167	p = 0,2269	p = 0,1988	p = 0,4752
Körperliche Funktion	p = 0,5327	p = 0,1658	p = 0,4872	p = 0,6867	p = 0,6466	p = 0,3742	p = 0,7135

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
Rollenfunktion	p = 0,1995	p = 0,4688	p = 0,7908	p = 0,1576	p = 0,3141	p = 0,2551	p = 0,2525
Emotionale Funktion	p = 0,6372	p = 0,6508	p = 0,3215	**p = 0,0068***	p = 0,6644	**p = 0,0207***	p = 0,9296
Kognitive Funktion	p = 0,6120	p = 0,7489	p = 0,8416	p = 0,1367	p = 0,1454	p = 0,0804	p = 0,2167
Soziale Funktion	p = 0,4657	p = 0,4371	p = 0,7562	p = 0,0699	p = 0,6417	p = 0,3880	p = 0,3722
Sicherheit und Verträglichkeit							
UE – Gesamtraten							
UE jeglichen Schweregrades	p = 0,9652	p = 0,4630	p = 0,1507	p = 0,3048	p = 0,5065	p = 0,9778	p = 0,3358
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	p = 0,2627	p = 0,1540	p = 0,4809	p = 0,7674	p = 0,6611	**p = 0,0200***	p = 0,7508
SUE	p = 0,0750	**p = 0,0371***	p = 0,7772	p = 0,1347	p = 0,5046	p = 0,9382	p = 0,2601
UE, die zum Therapieabbruch führen	p = 0,5764	p = 0,4990	p = 0,9281	p = 0,2552	p = 0,1561	p = 0,2582	p = 0,9064
UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT							
SOC – Augenerkrankungen	p = 0,2540	p = 0,4698	**p = 0,0332***	p = 0,8147	p = 0,3618	p = 0,7445	p = 0,2271
PT – Verschwommenes Sehen	p = 0,2917	p = 0,6554	p = 0,8135	p = 0,2788	p = 0,6073	p = 0,4510	p = 0,3486
PT – Trockenes Auge	p = 0,4122	p = 0,6518	p = 0,2997	p = 0,7841	p = 0,6746	p = 0,3175	p = 0,3855
PT – Photophobie	p = 0,0957	p = 0,9506	p = 0,7609	p = 0,1409	p = 0,9424	p = 0,8359	p = 0,9886
PT – Fremdkörpergefühl im Auge	p = 0,9583	p = 0,9821	p = 0,9988	p = 0,4135	p = 0,1565	p = 0,8331	p = 0,8339
PT – Augenreizung	p = 0,1858	p = 0,4285	p = 0,7853	p = 0,3533	p = 0,8371	p = 0,6942	p = 0,9008

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
PT – Augenschmerzen	p = 0,9830	p = 0,5383	p = 0,5814	p = 0,1068	p = 0,4146	p = 0,4632	p = 0,6500
PT – Katarakt	p = 0,6887	p = 0,4523	p = 0,1653	p = 0,2361	p = 0,0603	p = 0,3090	**p = 0,0267***
PT – Sehverschlechterung	p = 0,7471	p = 0,2080	p = 0,4716	p = 0,7080	p = 0,7786	p = 0,7811	p = 0,5957
PT – Tränensekretion verstärkt	p = 0,1840	p = 0,7282	p = 0,8704	p = 0,9472	p = 0,7920	**p = 0,0477***	p = 0,5195
PT – Doppeltsehen	NA	NA	NA	p = 0,2361	NA	p = 0,5012	p = 0,0707
SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,8551	p = 0,6947	p = 0,8754	p = 0,5175	p = 0,2039	p = 0,4381	p = 0,0878
PT – Thrombozytopenie	p = 0,3450	p = 0,7341	p = 0,2893	p = 0,2830	**p = 0,0392***	p = 0,3901	**p = 0,0170***
PT – Pneumonie	p = 0,2992	p = 0,6198	**p = 0,0434***	p = 0,1180	p = 0,6049	p = 0,3030	p = 0,3164
PT – Konjunktivitis	p = 0,4548	p = 0,3145	p = 0,1139	p = 0,7068	NA	p = 0,9383	p = 0,8629
PT – Schmerzen Oberbauch	p = 0,1824	p = 0,5180	p = 0,9721	p = 0,3923	p = 0,3618	p = 0,3663	p = 0,2271
PT – Gastroösophageale Refluxerkrankung	p = 0,8009	p = 0,1969	p = 0,8097	p = 0,0771	p = 0,8468	p = 0,3732	p = 0,7706
SOC – Untersuchungen	p = 0,9570	p = 0,9821	**p = 0,0055***	p = 0,2664	p = 0,4743	p = 0,0836	p = 0,4041
PT – Alaninaminotransferase erhöht	p = 0,1666	p = 0,9108	p = 0,6025	p = 0,2428	p = 0,7628	p = 0,2035	p = 0,4836
PT – Aspartataminotransferase erhöht	p = 0,1720	p = 0,2956	p = 0,7718	p = 0,8817	p = 0,7541	p = 0,1587	p = 0,5979
PT – Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	p = 0,8175	p = 0,8881	p = 0,7405	p = 0,8817	p = 0,4246	p = 0,9992	p = 0,6481

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
PT – Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	p = 0,5312	p = 0,2264	p = 0,8292	p = 0,6208	p = 0,1221	p = 0,0666	p = 0,8865
PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht	p = 0,3129	p = 0,6120	p = 0,1646	p = 0,7319	p = 0,4254	**p = 0,0359***	p = 0,7057
PT – Fieber	p = 0,4335	p = 0,3715	p = 0,0866	p = 0,7668	p = 0,3953	p = 0,8940	p = 0,1714
PT – Periphere Schwellung	NA	p = 0,0751	p = 0,1608	p = 0,6156	n.d.	p = 0,4072	p = 0,5393
PT – Hyperglykämie	p = 0,4290	p = 0,9713	p = 0,0934	p = 0,2066	p = 0,9028	p = 0,1653	p = 0,8908
SOC – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	p = 0,2420	p = 0,3767	p = 0,5709	p = 0,7779	p = 0,4639	p = 0,0977	p = 0,3438
PT – Rückenschmerzen	p = 0,5155	p = 0,3780	p = 0,8254	p = 0,6095	p = 0,2563	p = 0,2021	p = 0,2402
PT – Schmerz in einer Extremität	p = 0,5094	p = 0,9346	p = 0,5629	**p = 0,0209***	p = 0,4134	p = 0,2031	p = 0,1885
SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	p = 0,3109	p = 0,4880	**p = 0,0150***	p = 0,4109	p = 0,1422	p = 0,7256	p = 0,0645
PT – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	p = 0,2176	p = 0,8514	p = 0,1183	p = 0,7885	p = 0,2847	p = 0,3054	p = 0,1889
PT – Proteinurie	NBB	p = 0,3767	NBB	NBB	NBB	p = 0,0977	p = 0,3438
SOC – Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	p = 0,7006	p = 0,6242	p = 0,3703	p = 0,8731	p = 0,3321	p = 0,4085	p = 0,6447

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT							
SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,6311	p = 0,8427	p = 0,2497	p = 0,9704	p = 0,6654	p = 0,6237	p = 0,3724
PT – Thrombozytopenie	p = 0,1926	p = 0,8480	p = 0,0987	p = 0,8101	p = 0,2935	p = 0,6780	p = 0,1262
PT – Neutropenie	p = 0,1594	p = 0,2184	p = 0,1104	p = 0,0772	p = 0,0525	p = 0,9957	p = 0,5908
SOC – Augenerkrankungen	p = 0,2131	p = 0,7082	p = 0,1884	p = 0,5480	p = 0,6353	p = 0,5930	p = 0,7468
PT – Verschwommenes Sehen	p = 0,3491	p = 0,1522	p = 0,7248	p = 0,2546	p = 0,9741	p = 0,5257	p = 0,8824
PT – Trockenes Auge	p = 0,6058	p = 0,8223	NA	p = 0,8976	NA	p = 0,5789	p = 0,3545
PT – Augenreizung	p = 0,6058	NA	NA	NA	NA	p = 0,5745	p = 0,3228
PT – Sehverschlechterung	p = 0,3491	NA	NA	NA	NA	p = 0,9365	p = 0,8824
SOC – Untersuchungen	p = 0,5959	p = 0,4611	p = 0,1656	p = 0,7552	p = 0,4942	**p = 0,0141***	p = 0,4222
PT – Thrombozytenzahl vermindert	p = 0,3987	p = 0,2924	p = 0,7027	p = 0,9613	p = 0,9328	p = 0,1010	p = 0,7313
PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht	p = 0,8717	p = 0,5824	p = 0,5681	p = 0,9847	p = 0,9965	p = 0,3862	p = 0,8966
PT – Alaninaminotransferase erhöht	p = 0,3802	NA	p = 0,1527	p = 0,4333	p = 0,6667	p = 0,0745	p = 0,9216
SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,7960	p = 0,3034	p = 0,7751	p = 0,7813	p = 0,6767	p = 0,8912	p = 0,4172
PT – Pneumonie	p = 0,3397	p = 0,4642	p = 0,3034	p = 0,1373	p = 0,8107	p = 0,9013	p = 0,5718

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
SOC – Herzerkrankungen	NA	p = 0,8925	p = 0,6459	p = 0,8979	p = 0,6654	p = 0,5437	p = 0,7064
SUE nach SOC und PT							
SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,8078	p = 0,2097	p = 0,7105	p = 0,9162	p = 0,4147	p = 0,9339	p = 0,1950
PT – Pneumonie	p = 0,3895	p = 0,5389	p = 0,1636	p = 0,0613	p = 0,2360	p = 0,6013	p = 0,0934
SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,1126	**p = 0,0156***	p = 0,7108	p = 0,3995	p = 0,6859	p = 0,7440	p = 0,6179
UESI – Korneale Ereignisse							
Korneale Ereignisse jeglichen Schweregrades	p = 0,2101	p = 0,5270	p = 0,0812	p = 0,7724	p = 0,1263	p = 0,6678	**p = 0,0398***
Schwere korneale Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	p = 0,6379	p = 0,9219	p = 0,9751	p = 0,8211	p = 0,4844	p = 0,7064	p = 0,7158
Schwerwiegende korneale Ereignisse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
UESI – Infusionsbedingte Reaktionen							
Infusionsbedingte Reaktionen jeglichen Schweregrades	p = 0,4333	p = 0,9753	p = 0,2169	p = 0,3540	p = 0,5436	p = 0,7748	p = 0,6382
Schwere infusionsbedingte Reaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UESI – Thrombozytopenie							
Thrombozytopenie jeglichen Schweregrades	p = 0,1760	p = 0,3791	p = 0,1041	p = 0,1977	p = 0,0963	p = 0,5029	**p = 0,0441***
Schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	**p = 0,0327***	p = 0,4231	**p = 0,0074***	p = 0,9037	p = 0,4117	p = 0,3657	p = 0,1889
Schwerwiegende Thrombozytopenie	NA	NA	NA	p = 0,9857	NA	p = 0,7402	p = 0,6748
OSDI – Zeit bis zur ersten Verbesserung							
Gesamtscore	p = 0,5214	p = 0,4717	p = 0,5539	**p = 0,0213***	p = 0,0566	p = 0,6669	p = 0,3499
Okuläre Symptome	p = 0,3666	p = 0,7925	p = 0,2301	p = 0,2183	p = 0,2938	p = 0,7799	p = 0,4221
Sehkraftbezogene Funktion	p = 0,6793	p = 0,9679	p = 0,3365	p = 0,1628	p = 0,0512	p = 0,5037	p = 0,0770
Umweltbedingte Auslöser	p = 0,7155	p = 0,2859	p = 0,6077	p = 0,4236	p = 0,2501	p = 0,6289	p = 0,9900

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**R-ISS Stadium**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1[a]**	**Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib**	**Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2[b]**
OSDI – Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
Gesamtscore	p = 0,7106	p = 0,8485	p = 0,3969	p = 0,1654	p = 0,1796	p = 0,7943	p = 0,6520
Okuläre Symptome	p = 0,1425	p = 0,5595	p = 0,1532	p = 0,4475	**p = 0,0191***	p = 0,2090	p = 0,4517
Sehkraftbezogene Funktion	p = 0,1008	p = 0,2435	p = 0,7821	p = 0,1773	**p = 0,0391***	p = 0,8701	p = 0,7885
Umweltbedingte Auslöser	p = 0,6164	p = 0,7834	p = 0,4629	p = 0,2598	p = 0,4115	p = 0,1950	p = 0,7640
FACT-GP5							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	p = 0,4113	p = 0,8025	p = 0,3187	p = 0,9249	p = 0,2420	p = 0,8207	p = 0,4046

NBB: Der Interaktionsterm war nicht berechenbar.

NA: Die Berechnung des Interaktionsterms war nicht zutreffend, da die Voraussetzungen zur Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt waren.

Datenschnitt: 07.10.2024, ITT-Population (Endpunkte zur Mortalität, Morbidität [mit Ausnahme von PFS] und gesundheitsbezogenen Lebensqualität), Safety-Population (Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit)

Datenschnitt: 02.10.2023, ITT-Population (für den Endpunkt PFS)

Subgruppenanalysen für das OS basierend auf dem Datenschnitt zum 09.01.2026 werden mit der Stellungnahme eingereicht.

Statistisch signifikante Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 wurden in Fettdruck dargestellt und mit einem * gekennzeichnet.

a: Anzahl vorausgegangener Therapielinien mit den Kategorien 1 vs. 2/3 vs. ≥ 4

b: Anzahl vorausgegangener Therapielinien mit den Kategorien 1–3 vs. ≥ 4

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Mortalität – RCT

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionsterme für den Endpunkt OS in der Nutzenkategorie Mortalität vor.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Morbidität – RCT

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
PFS2					
Region					
Europa	54/126 (43)	NBB [36,2; NBB]	55/120 (46)	41,4 [24,9; NBB]	0,84 [0,57; 1,23] 0,36917
Nicht-Europa	39/117 (33)	NBB [45,6; NBB]	71/131 (54)	30,9 [23,0; 36,7]	0,39 [0,26; 0,60] < 0,00001
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1					
1	46/124 (37)	NBB [NBB; NBB]	51/125 (41)	NBB [33,4; NBB]	0,85 [0,57; 1,27] 0,41889
2/3	29/89 (33)	NBB [44,5; NBB]	58/99 (59)	27,0 [19,2; 33,6]	0,37 [0,24; 0,59] < 0,00001
≥ 4	18/30 (60)	38,0 [10,7; 46,9]	17/27 (63)	12,8 [6,2; 26,6]	0,50 [0,24; 1,05] 0,06183

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025b

Es zeigte sich für den Endpunkt **PFS2** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktions-p-Wert = 0,0183). In beiden Subgruppenkategorien „Europa“ und „Nicht-Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und signifikant in der Subgruppenkategorie „Nicht-Europa“.

Für den Endpunkt PFS2 zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1“ (Interaktions-p-Wert = 0,0455). Der Effekt ist in allen 3 Subgruppenkategorien „1“, „2/3“ und „≥ 4“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und signifikant für die Subgruppenkategorie „2/3“.

Abbildung 4-126 bis Abbildung 4-130 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

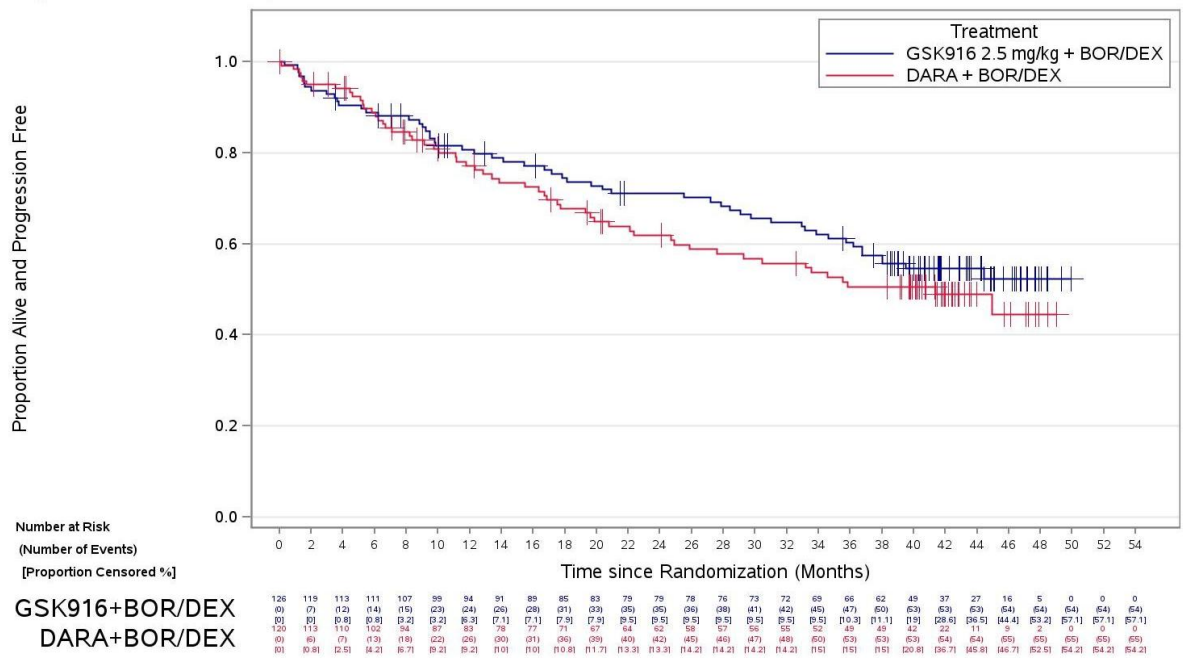

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Region: Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

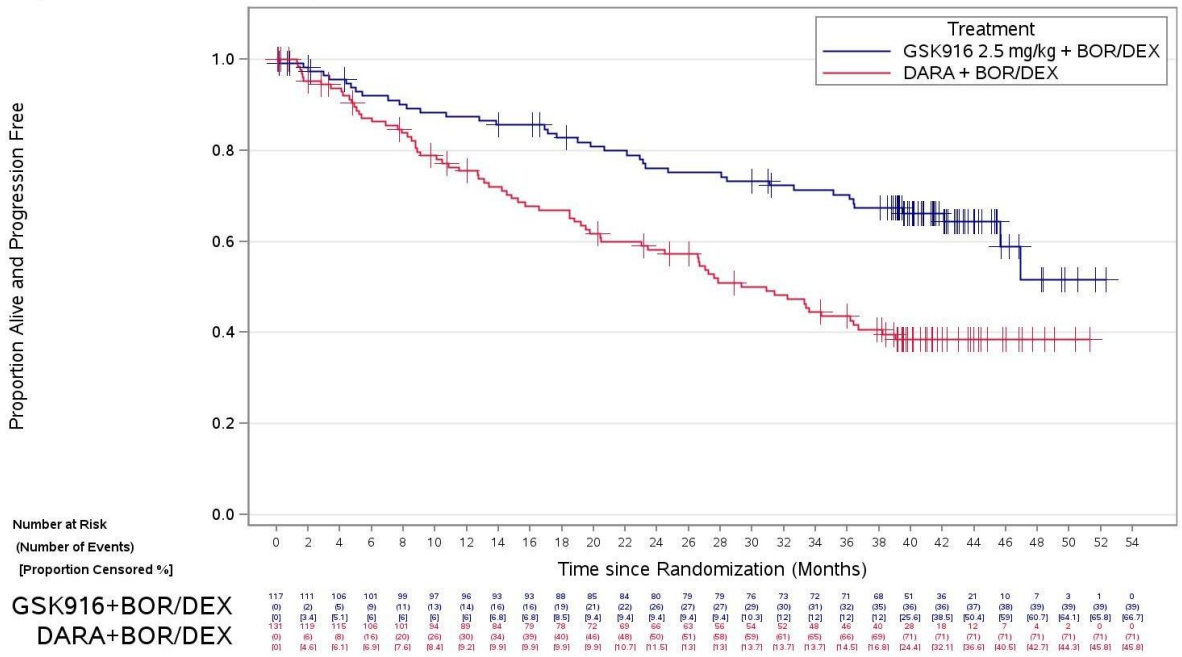

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Region: Nicht-Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

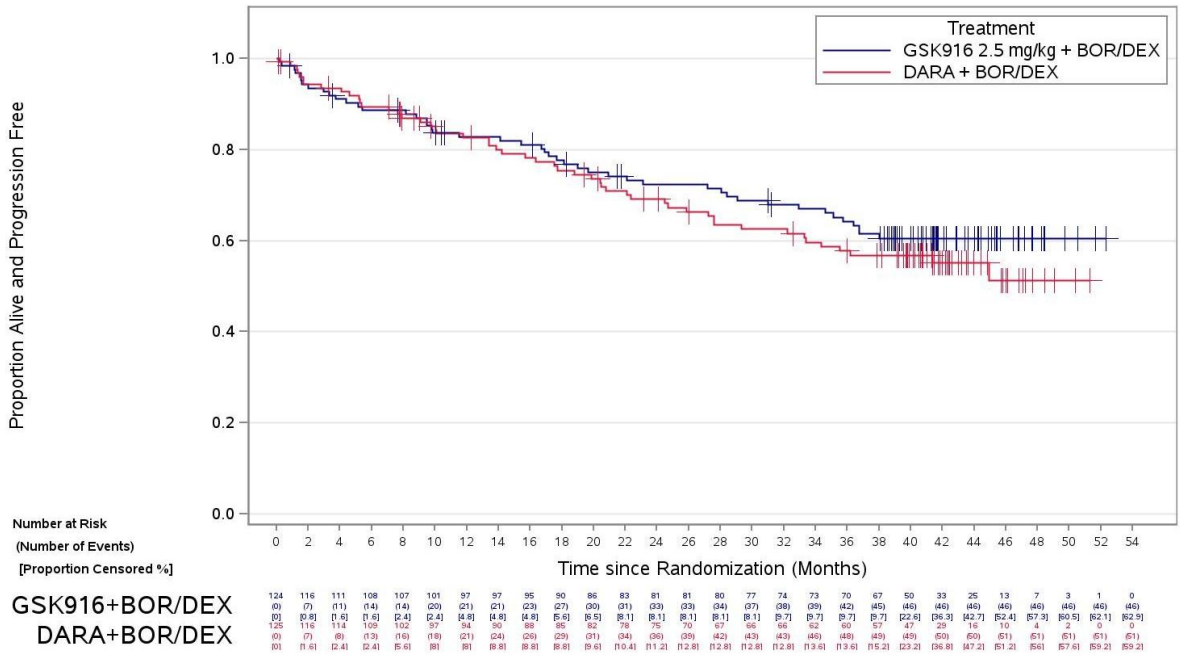

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien: 1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

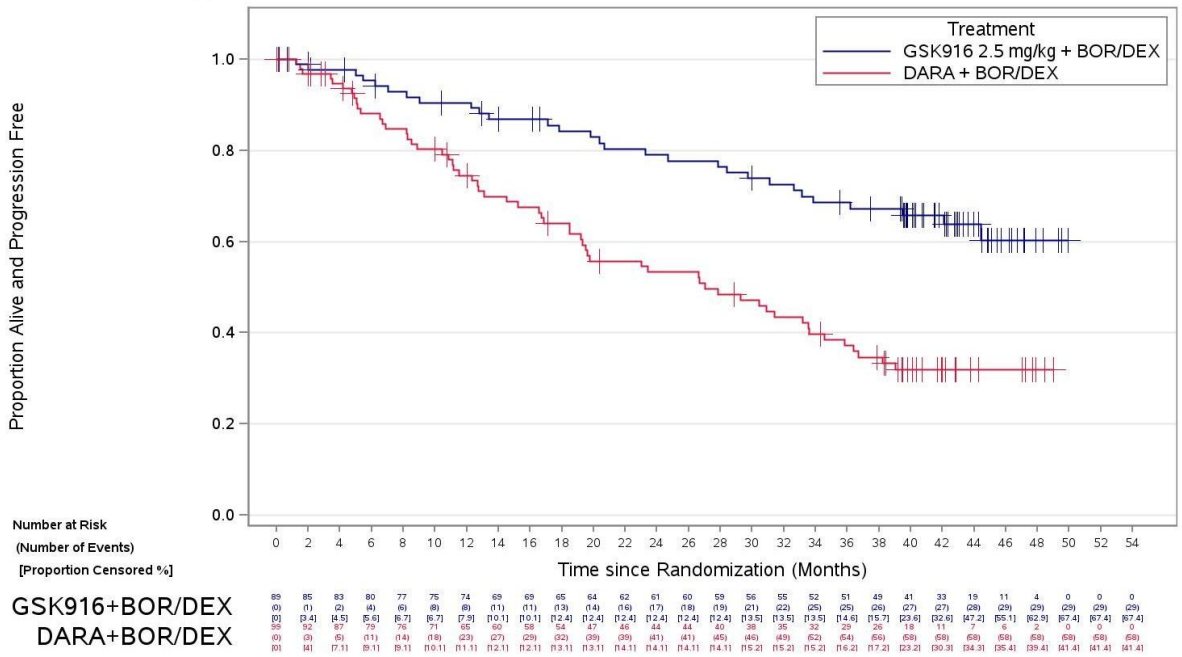

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien: 2/3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

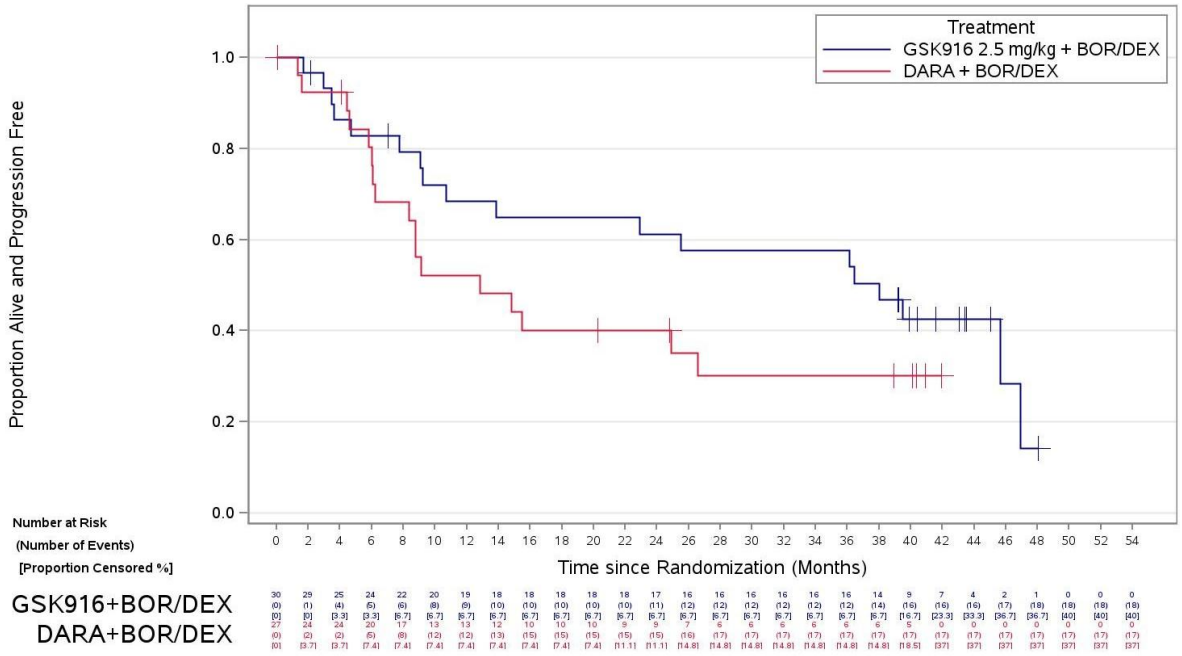

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS2 nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppen-merkmal*** Subgruppen-kategorie	**B-Vd**	**D-Vd**	**B-Vd vs. D-Vd**		
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Inverses RR[a] [95%-KI] p-Wert**	**Inverses OR[b] [95%-KI] p-Wert**	**ARD[a] [95%-KI]**
ORR					
Region					
Europa	100/126 (79)	91/120 (76)	0,97 [0,85; 1,11] 0,67848	0,87 [0,47; 1,64] 0,67483	0,04 [-0,07; 0,14]
Nicht-Europa	102/117 (87)	88/131 (67)	0,76 [0,66; 0,87] 0,00007	0,26 [0,13; 0,52] 0,00012	0,20 [0,10; 0,30]
Vorausgegangene Therapielinien 1					
1	103/124 (83)	103/125 (82)	0,99 [0,89; 1,11] 0,88968	0,95 [0,49; 1,84] 0,88970	0,01 [-0,09; 0,10]
2/3	77/89 (87)	66/99 (67)	0,77 [0,66; 0,91] 0,00158	0,31 [0,15; 0,65] 0,00196	0,20 [0,08; 0,32]
≥ 4	22/30 (73)	10/27 (37)	0,51 [0,30; 0,86] 0,01267	0,21 [0,07; 0,66] 0,00720	0,36 [0,12; 0,60]
Vorausgegangene Therapielinien 2					
1–3	180/213 (85)	169/224 (75)	0,89 [0,81; 0,98] 0,01838	0,56 [0,35; 0,91] 0,01909	0,09 [0,02; 0,17]
≥ 4	22/30 (73)	10/27 (37)	0,51 [0,30; 0,86] 0,01267	0,21 [0,07; 0,66] 0,00720	0,36 [0,12; 0,60]
VGPRR+					
Vorausgegangene Therapielinien 1					
1	87/124 (70)	75/125 (60)	0,86 [0,71; 1,03] 0,09466	0,64 [0,38; 1,08] 0,09356	0,10 [-0,02; 0,22]
2/3	57/89 (64)	39/99 (39)	0,62 [0,46; 0,82] 0,00101	0,36 [0,20; 0,66] 0,00084	0,25 [0,11; 0,39]
≥ 4	17/30 (57)	2/27 (7)	0,13 [0,03; 0,51] 0,00360	0,06 [0,01; 0,31] 0,00068	0,49 [0,29; 0,70]

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppen-merkmal*** Subgruppen-kategorie	**B-Vd**	**D-Vd**	**B-Vd vs. D-Vd**		
	n/N (%)	**n/N (%)**	**Inverses RR[a] [95%-KI] p-Wert**	**Inverses OR[b] [95%-KI] p-Wert**	**ARD[a] [95%-KI]**
Vorausgegangene Therapielinien 2					
1–3	144/213 (68)	114/224 (51)	0,75 [0,64; 0,88] 0,00045	0,50 [0,34; 0,73] 0,00041	0,17 [0,08; 0,26]
≥ 4	17/30 (57)	2/27 (7)	0,13 [0,03; 0,51] 0,00360	0,06 [0,01; 0,31] 0,00068	0,49 [0,29; 0,70]
CBR					
Geschlecht					
Männlich	113/128 (88)	101/144 (70)	0,80 [0,71; 0,90] 0,00027	0,30 [0,15; 0,58] 0,00038	0,18 [0,09; 0,27]
Weiblich	97/115 (84)	89/107 (83)	0,98 [0,87; 1,10] 0,70970	0,87 [0,42; 1,80] 0,69866	0,01 [-0,09; 0,11]
Region					
Europa	107/126 (85)	98/120 (82)	0,97 [0,87; 1,09] 0,63439	0,84 [0,42; 1,68] 0,62582	0,03 [-0,06; 0,13]
Nicht-Europa	103/117 (88)	92/120 (70)	0,79 [0,69; 0,89] 0,00025	0,28 [0,14; 0,57] 0,00037	0,18 [0,08; 0,28]

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: Inverses RR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) und ARD (inkl. 95%-KI) berechnet mittels modifizierten Poisson-Regressionsmodells mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert. Wenn das Modell nicht konvergierte, wurden das inverse RR und ARD unadjustiert, basierend auf der Vierfeldertafel, berechnet.

b: Inverses OR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert. Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das inverse OR unadjustiert, basierend auf der Vierfeldertafel, berechnet.

Ein inverses RR bzw. inverses OR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Gesamtansprechrate

Es zeigte sich für den Endpunkt ORR ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktions-p-Wert = 0,0095), „vorausgegangene Therapielinien 1“ (Interaktions-p-Wert = 0,0026) und „vorausgegangene Therapielinien 2“ (Interaktions-p-Wert = 0,0229).

In der Subgruppenkategorie „Region: Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Region: Nicht-Europa“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant.

In der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Therapielinien 1: 1“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In den Subgruppenkategorien „vorausgegangene Therapielinien 1: 2/3“ und „vorausgegangene Therapielinien 1: ≥ 4“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

In der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ und „vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ ist der Effekt jeweils gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Sehr gute partielle Ansprechrate oder besser

Es zeigte sich für den Endpunkt VGPRR+ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale „vorausgegangene Therapielinien 1“ (Interaktions-p-Wert = 0,0002) und „vorausgegangene Therapielinien 2“ (Interaktions-p-Wert = 0,0003).

In der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Therapielinien 1: 1“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In den Subgruppenkategorien „vorausgegangene Therapielinien 1: 2/3“ und „vorausgegangene Therapielinien 1: ≥ 4“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse aber der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

In der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ und „vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ ist der Effekt jeweils gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Klinische Verbesserungsrate

Es zeigte sich für den Endpunkt CBR ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktions-p-Wert = 0,0166) und „Region“ (Interaktions-p-Wert = 0,0135).

In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: weiblich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

In der Subgruppenkategorie „Region: Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Region: Nicht-Europa“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse aber der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
	n/N (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**Inverses HR[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
TTR					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1					
1	103/243 (83)	1,4 [0,8; 1,4]	103/251 (82)	1,0 [0,8; 1,4]	1,20 [0,91; 1,58] 0,19943
2/3	77/243 (87)	1,4 [0,9; 1,5]	66/251 (67)	1,4 [0,9; 1,6]	0,79 [0,56; 1,11] 0,15079
≥ 4	22/243 (73)	1,7 [0,8; 2,2]	10/251 (37)	NBB [1,5; NBB]	0,39 [0,18; 0,85] 0,01313
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2					
1–3	180/243 (85)	1,4 [1,1; 1,4]	169/251 (75)	1,4 [0,9; 1,4]	0,99 [0,80; 1,22] 0,87388
≥ 4	22/243 (73)	1,7 [0,8; 2,2]	10/251 (37)	NBB [1,5; NBB]	0,39 [0,18; 0,85] 0,01313

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025b

Für den Endpunkt **TTR** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1“ (Interaktions-p-Wert = 0,0064). Der Effekt ist in den Subgruppenkategorie „2/3“ und „≥ 4“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse sowie statistisch signifikant für die Subgruppenkategorie „≥ 4“. In der Subgruppe „1“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt TTR zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2“ (Interaktions-p-Wert = 0,0134). Der Effekt ist in beiden Subgruppenkategorien „1–3“ und „≥ 4“ gleichgerichtet sowie statistisch signifikant für die Subgruppenkategorie „≥ 4“.

Abbildung 4-131 bis Abbildung 4-135 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

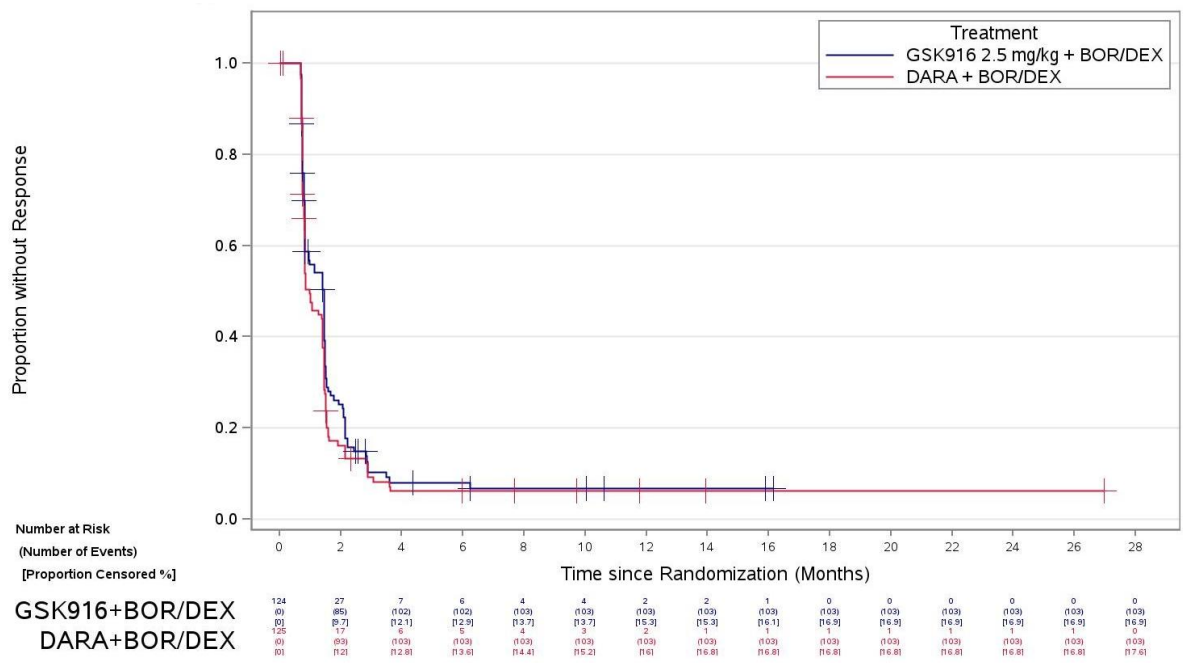

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 1: 1“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

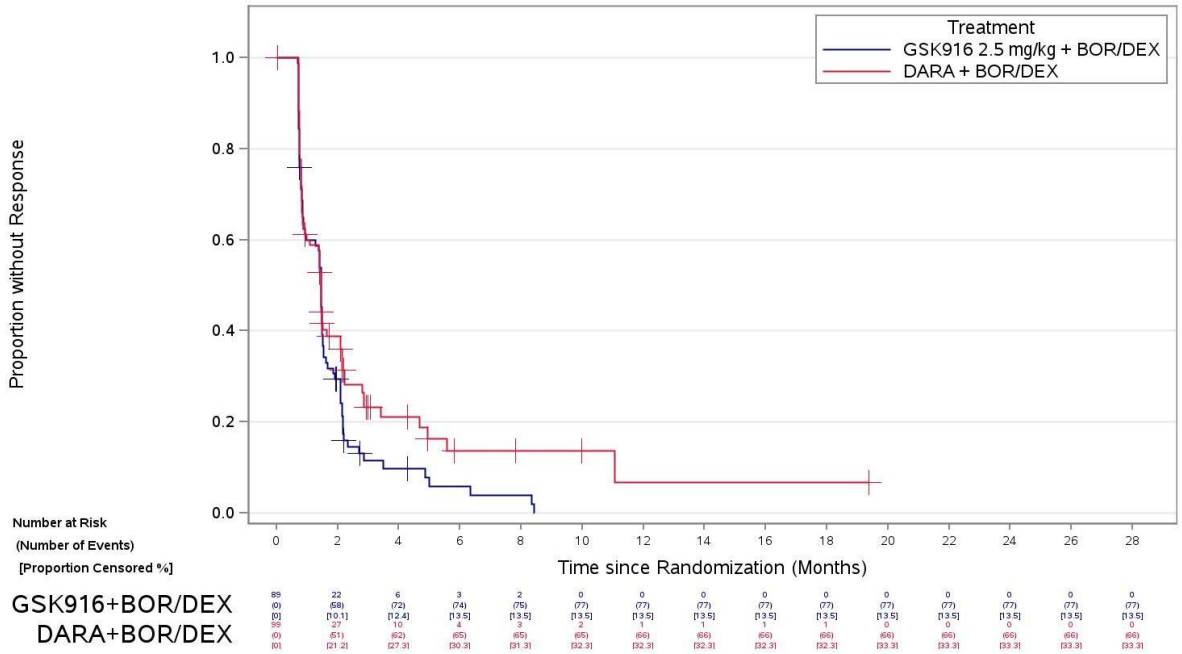

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 1: 2/3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

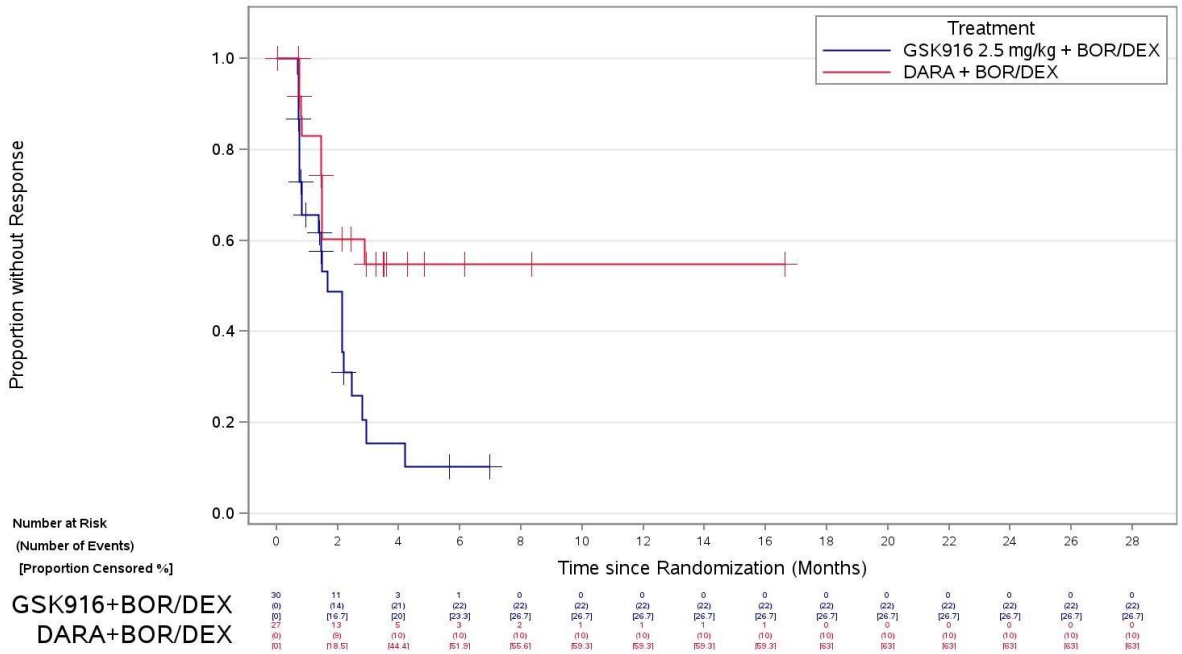

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunk TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 1: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

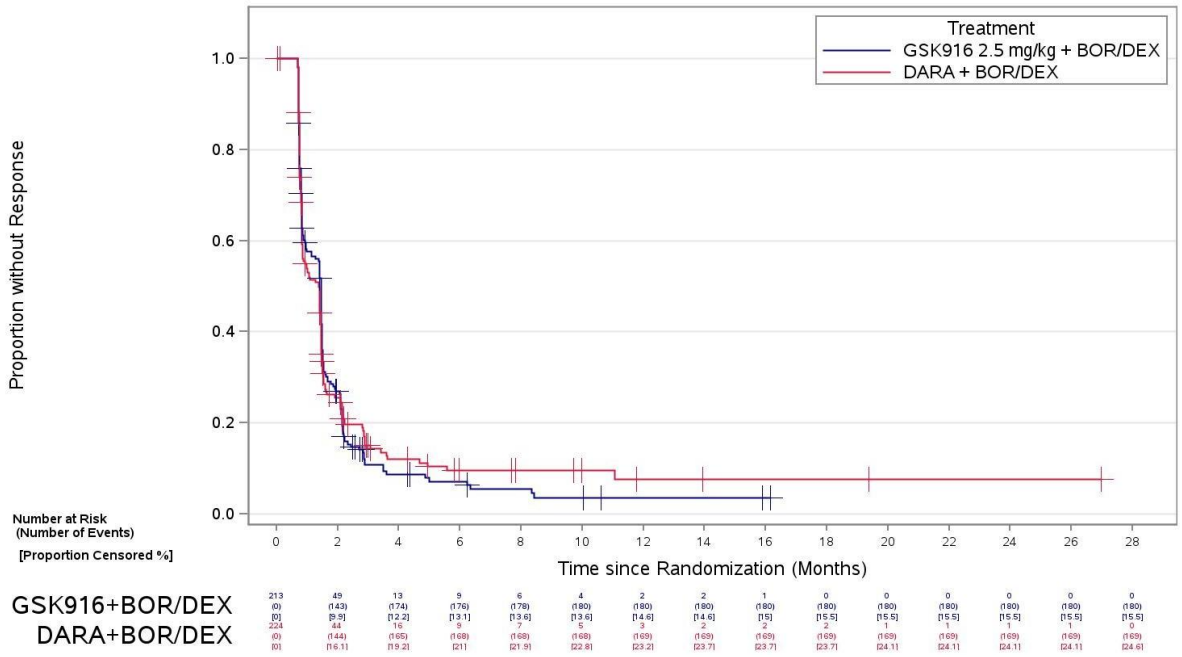

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

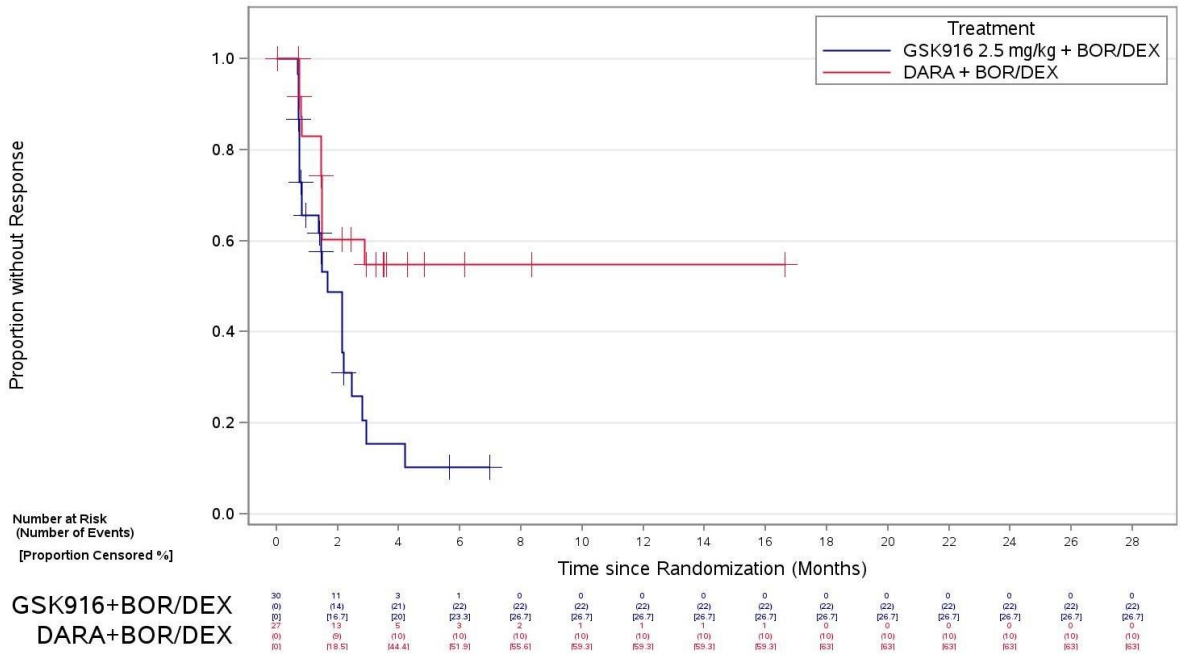

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt TTR nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppen-merkmal*** Subgruppen-kategorie	**B-Vd** **n/N (%)**	**D-Vd** **n/N (%)**	**B-Vd vs. D-Vd** **Inverses RR[a] [95%-KI] p-Wert**	**Inverses OR[b] [95%-KI] p-Wert**	**ARD[a] [95%-KI]**
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)					
Alter					
< 65 Jahre	42/121 (35)	27/126 (21)	0,62 [0,41; 0,93] 0,02245	0,51 [0,29; 0,90] 0,02100	0,13 [0,02; 0,24]
65–< 75 Jahre	36/85 (42)	16/95 (17)	0,40 [0,24; 0,66] 0,00041	0,28 [0,14; 0,55] 0,00024	0,26 [0,13; 0,38]
≥ 75 Jahre	16/37 (43)	2/30 (7)	0,15 [0,04; 0,62] 0,00833	0,09 [0,02; 0,45] 0,00322	0,37 [0,18; 0,55]
Anhaltende MRD-Negativitätsrate					
Geschlecht					
Männlich	21/128 (16)	3/144 (2)	0,13 [0,04; 0,42] 0,00065	0,11 [0,03; 0,37] 0,00042	0,14 [0,07; 0,21]
Weiblich	14/115 (12)	8/107 (8)	0,61 [0,27; 1,41] 0,24839	0,58 [0,23; 1,45] 0,24608	0,05 [-0,03; 0,12]

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: Inverses RR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) und ARD (inkl. 95%-KI) berechnet mittels modifizierten Poisson-Regressionsmodells mit robusten Sandwich-Matrix-Schätzern adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert. Wenn das Modell nicht konvergierte, wurden das inverse RR und ARD unadjustiert basierend auf der Vierfeldertafel berechnet.

b: Inverses OR (inkl. 95%-KI und 2-seitigem p-Wert) berechnet mittels logistischen Regressionsmodells adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Bei allen Subgruppen – abgesehen von denen zur Anzahl vorausgegangener Therapielinien – wurde zudem nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) stratifiziert. Wenn das Modell nicht konvergierte, wurde das inverse OR unadjustiert, basierend auf der Vierfeldertafel, berechnet.

Ein inverses RR bzw. inverses OR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)

Es zeigte sich für den Endpunkt MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktions-p-Wert = 0,0393). Der Effekt ist in allen Subgruppenkategorien gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Anhaltende MRD-Negativitätsrate

Es zeigte sich für den Endpunkt Anhaltende MRD-Negativitätsrate ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktions-p-Wert = 0,0313). In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: weiblich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**Inverses HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur ersten Verbesserung					
Geschlecht					
Männlich	48/128 (38)	NBB [23,4; NBB]	57/144 (40)	NBB [6,0; NBB]	1,22 [0,83; 1,80] 0,29253
Weiblich	72/115 (63)	2,8 [2,1; 5,6]	44/43 (26)	3,5 [NBB; NBB]	0,64 [0,44; 0,93] 0,01703
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur ersten Verbesserung					
Region					
Europa	34/126 (27)	NBB [NBB; NBB]	15/48 (54)	NBB [NBB; NBB]	0,55 [0,31; 0,97] 0,03601
Nicht-Europa	29/117 (25)	NBB [NBB; NBB]	34/131 (26)	NBB [NBB; NBB]	1,24 [0,75; 2,03] 0,40302

DREAMM-7 Endpunkt *Subgruppenmerkmal* Subgruppenkategorie	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
	n/N (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	Inverses HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeit bis zur ersten Verbesserung					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1					
1	24/124 (19)	NBB [NBB; NBB]	20/50 (43)	NBB [NBB; NBB]	1,14 [0,65; 1,99] 0,64992
2/3	27/89 (30)	NBB [NBB; NBB]	16/39 (52)	NBB [NBB; NBB]	0,51 [0,27; 0,95] 0,03056
≥ 4	4/30 (13)	NBB [NBB; NBB]	9/27 (33)	NBB [1,4; NBB]	3,06 [0,94; 9,96] 0,05111
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2					
1–3	51/213 (24)	NBB [NBB; NBB]	18/89 (95)	NBB [NBB; NBB]	0,79 [0,52; 1,19] 0,26671
≥ 4	4/30 (13)	NBB [NBB; NBB]	9/27 (33)	NBB [1,4; NBB]	3,06 [0,94; 9,96] 0,05111

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt **EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktions-p-Wert = 0,0171). In der Subgruppenkategorie „männlich“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „weiblich“ ist der Effekt gleichgerichtet und statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt **EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktions-p-Wert = 0,0365). In der Subgruppenkategorie „Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In Subgruppenkategorie „Nicht-Europa“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt **EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1“ (Interaktions-p-Wert = 0,0147) und „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2“ (Interaktions-p-Wert = 0,0273).

In den Subgruppenkategorien „1“ und „≥ 4“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „2/3“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant.

In der Subgruppenkategorie „1–3“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „≥ 4“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-136 bis Abbildung 4-144 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

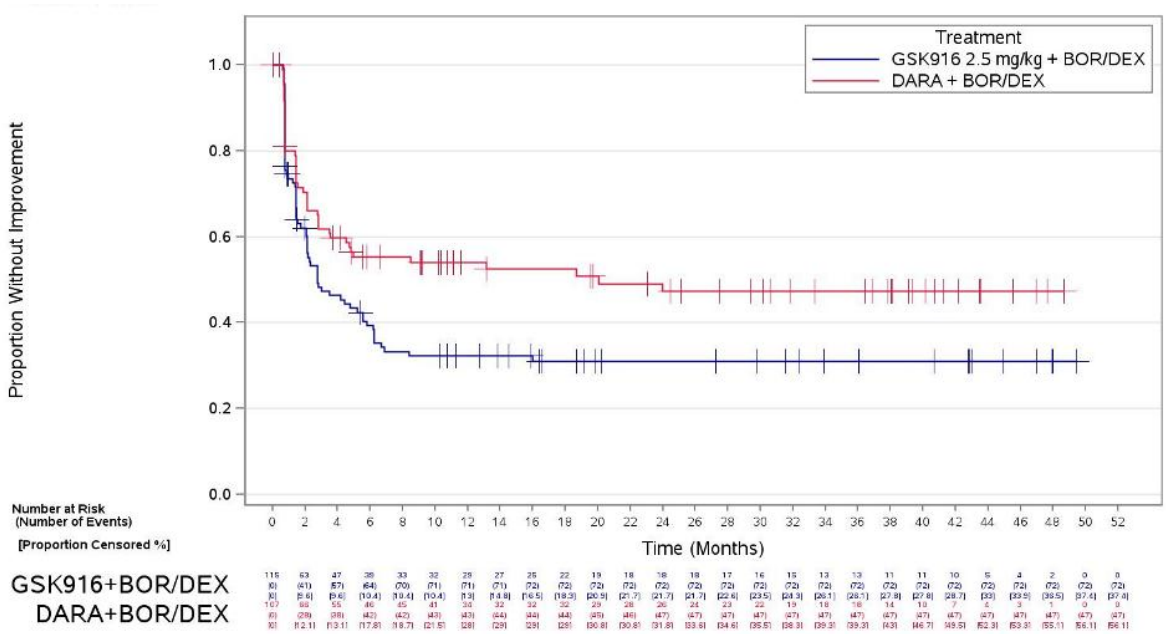

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit nach „Geschlecht: weiblich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

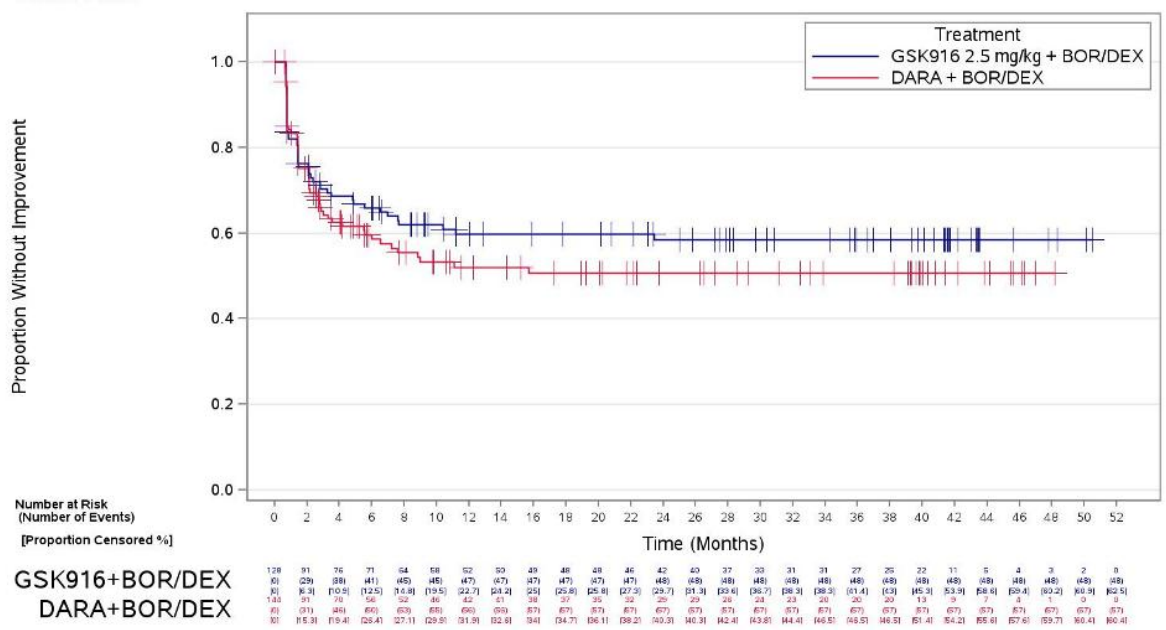

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit nach „Geschlecht: männlich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

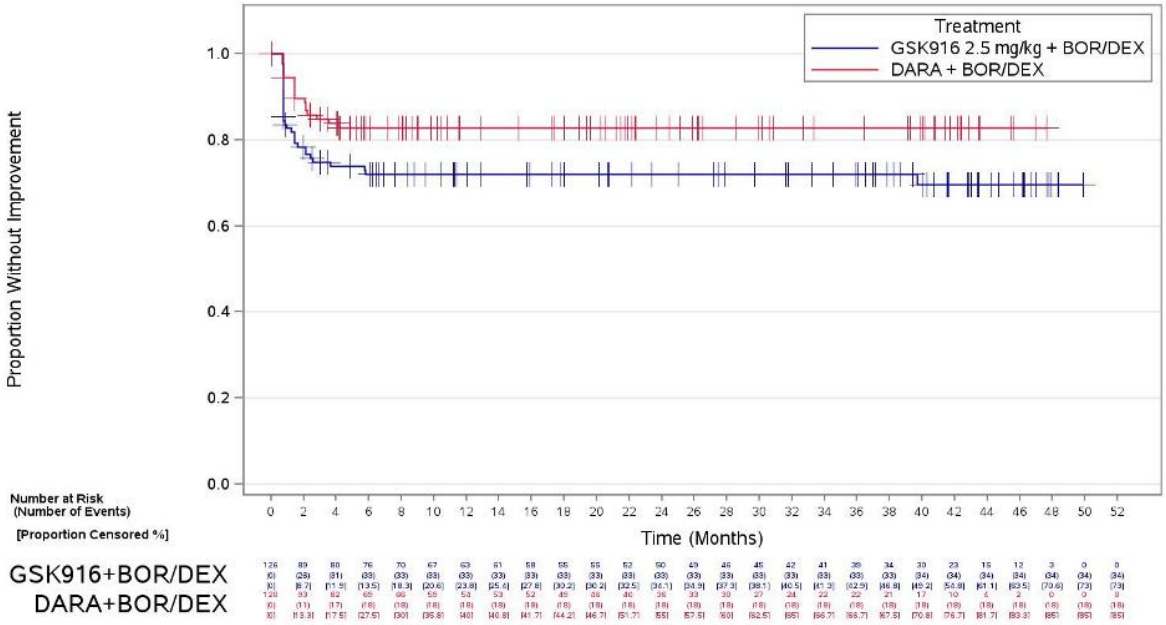

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

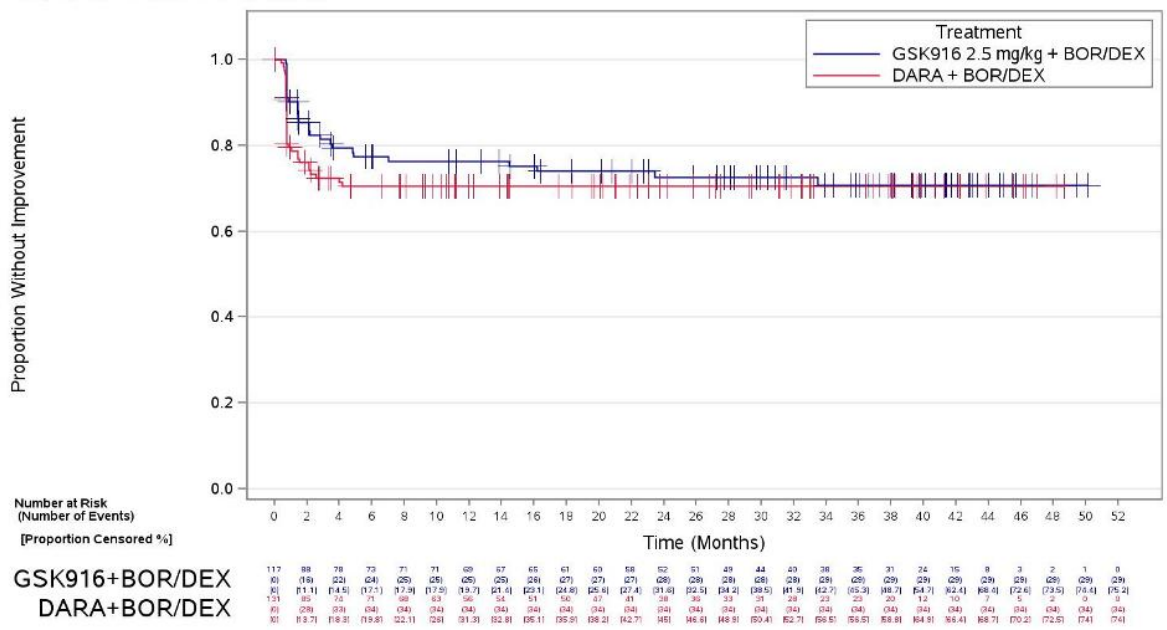

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

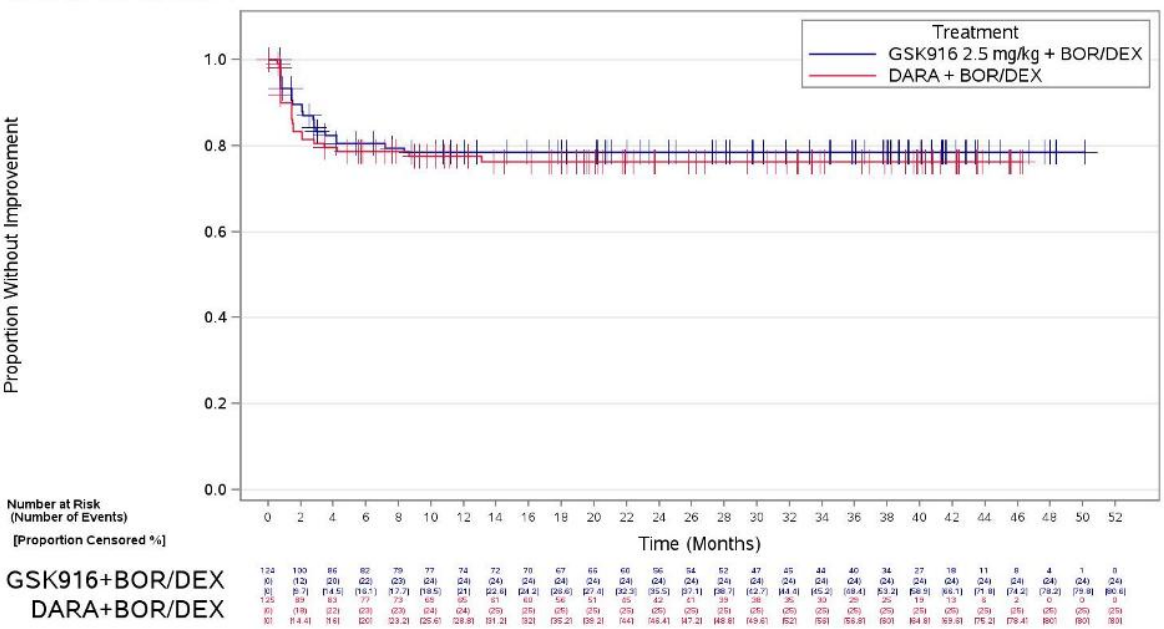

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“– aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

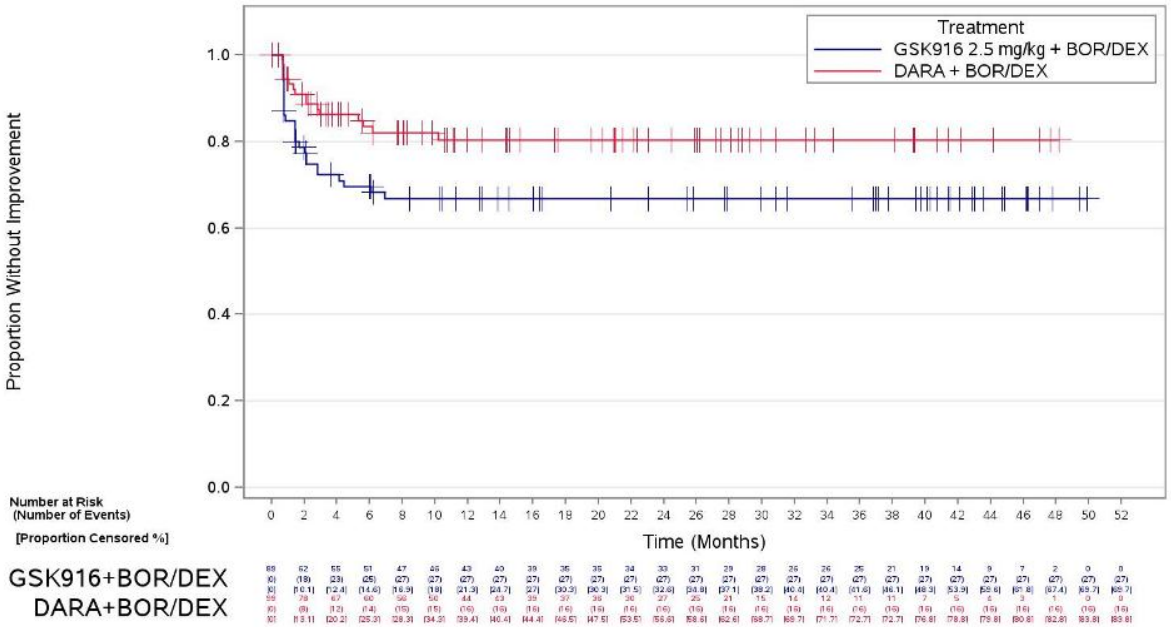

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

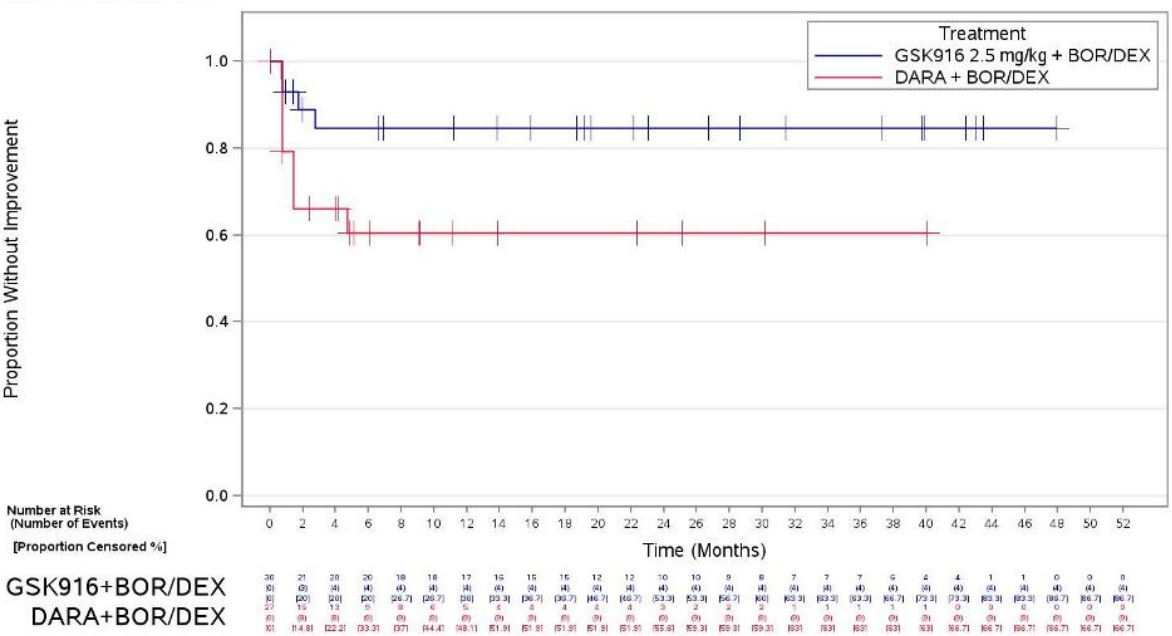

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

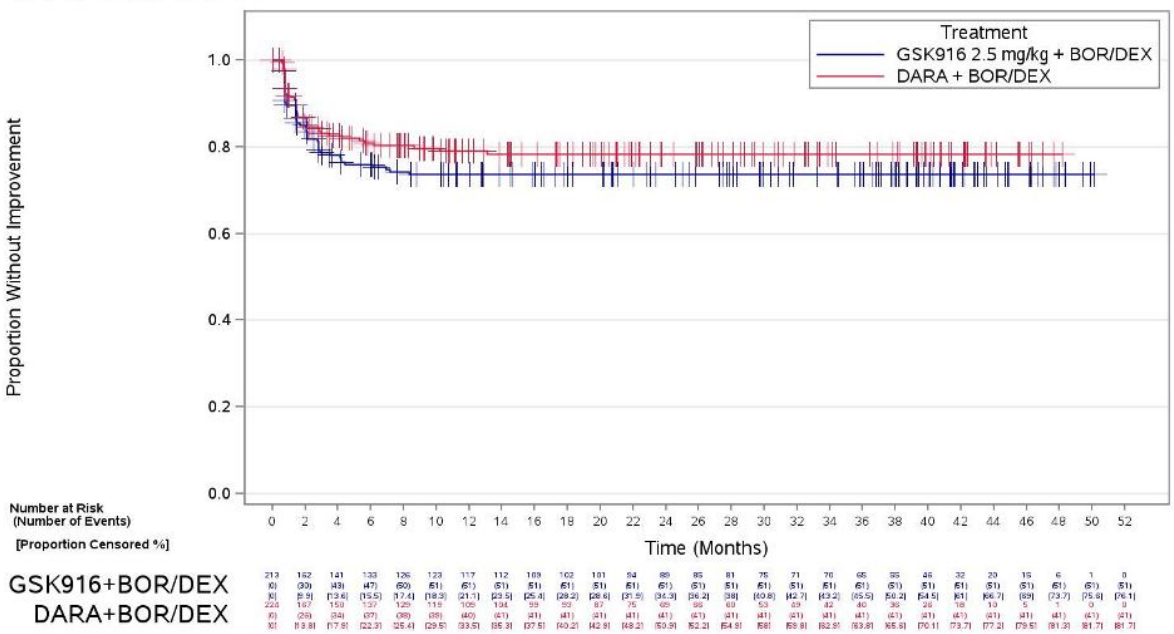

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: 1–3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

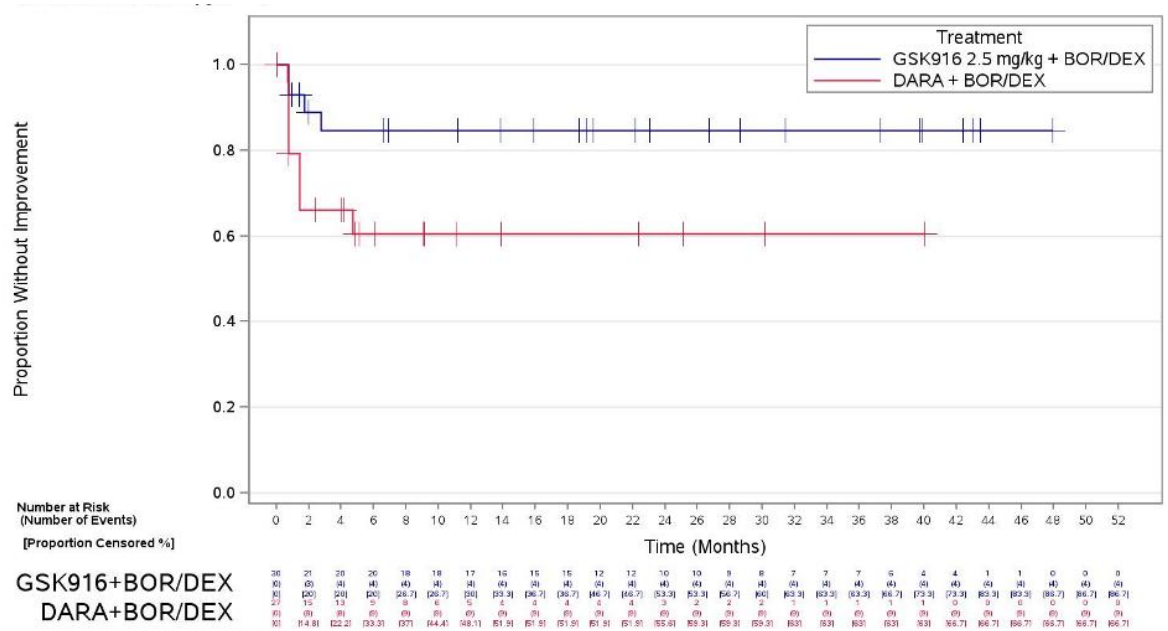

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Verstopfung nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
Alter					
< 65 Jahre	76/243 (63)	6,2 [4,9; 10,7]	53/251 (38)	4,9 [9,8; NBB]	1,03 [0,74; 1,43] 0,86010
65–< 75 Jahre	47/243 (55)	7,0 [4,8; 16,6]	58/251 (28)	3,5 [6,7; 15,3]	0,80 [0,54; 1,19] 0,26957
≥ 75 Jahre	28/243 (76)	3,5 [1,6; 4,9]	10/251 (33)	6,2 [2,8; NBB]	2,28 [1,10; 4,71] 0,02294

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt **EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktions-p-Wert = 0,0341). In der Subgruppenkategorie „< 65 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „65–< 75 Jahre“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „≥ 75 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet und statistisch signifikant.

Abbildung 4-145 bis Abbildung 4-147 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

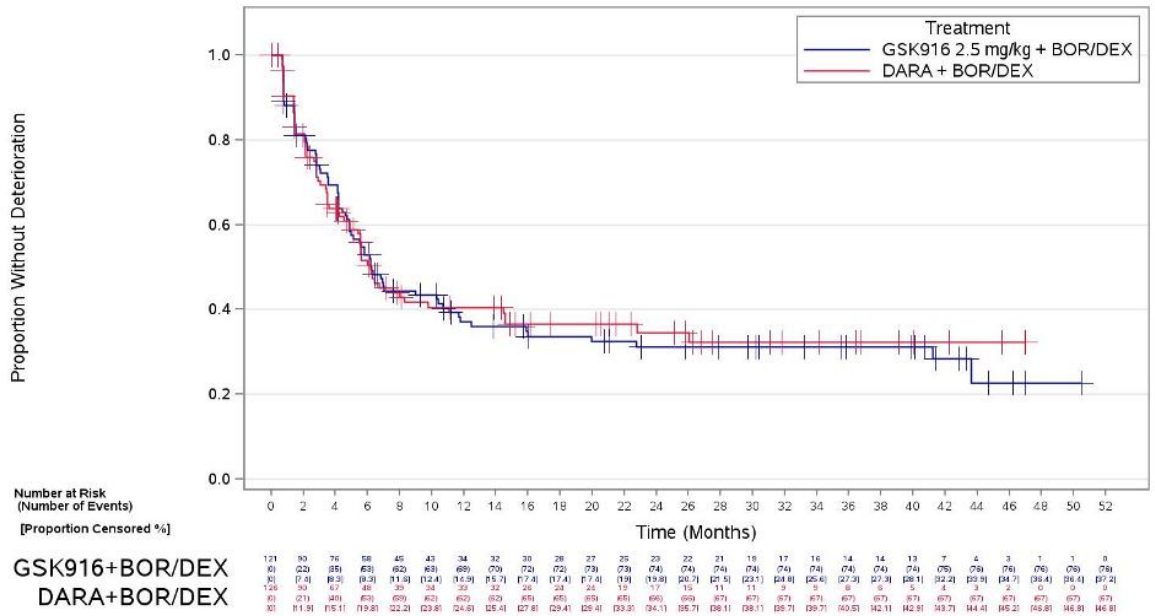

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö nach „Alter: < 65 Jahre“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

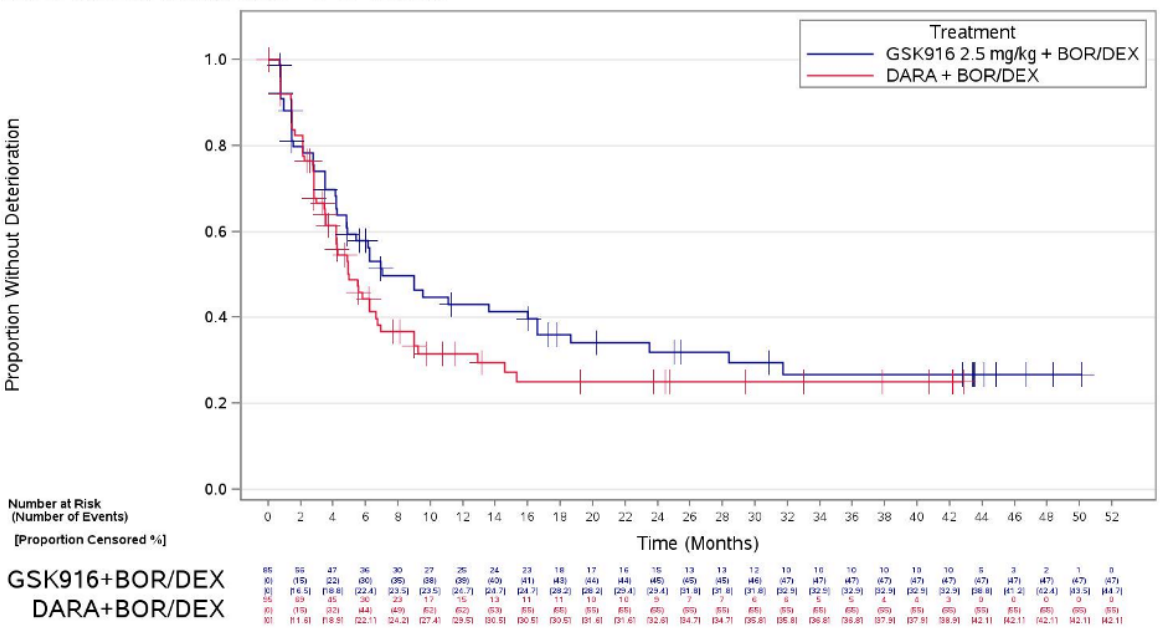

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö nach „Alter: 65–< 75 Jahre“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

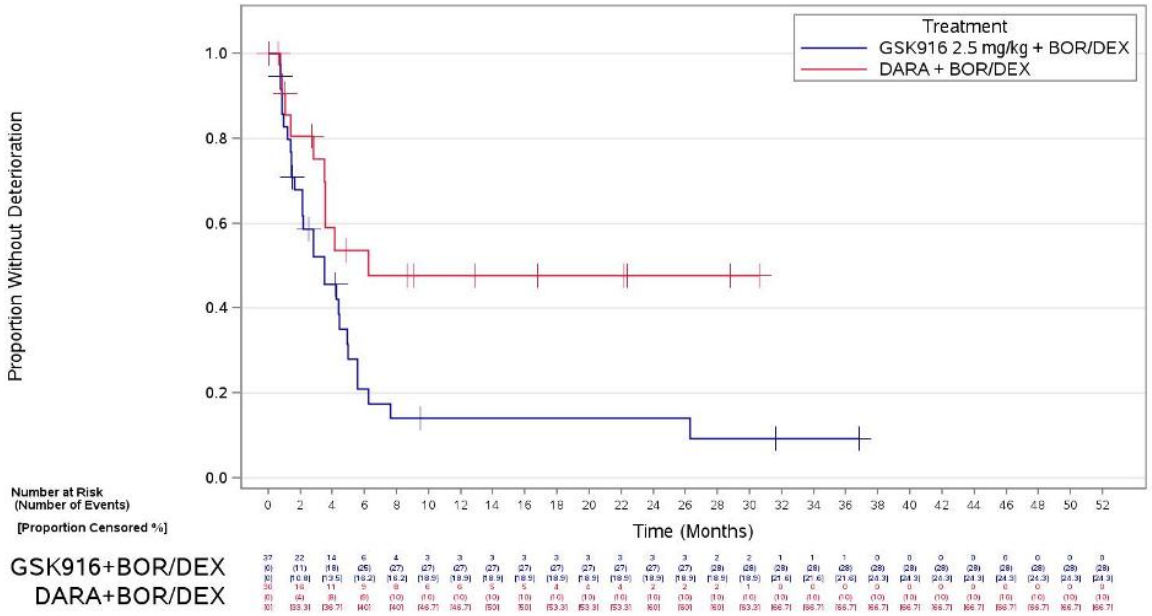

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Diarrhö nach „Alter: ≥ 75 Jahre“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
Region					
Europa	59/243 (47)	14,5 [6,2; NBB]	73/251 (61)	4,9 [3,5; 5,6]	0,62 [0,44; 0,87] 0,00564
Nicht-Europa	67/243 (57)	11,8 [6,1; 22,0]	62/251 (47)	10,4 [6,5; 27,7]	1,01 [0,71; 1,43] 0,97271

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.
c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Für den Endpunkt **EORTC-IL52 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktions-p-Wert = 0,0379). In der Subgruppenkategorie „Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Nicht-Europa“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-148 und Abbildung 4-149 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

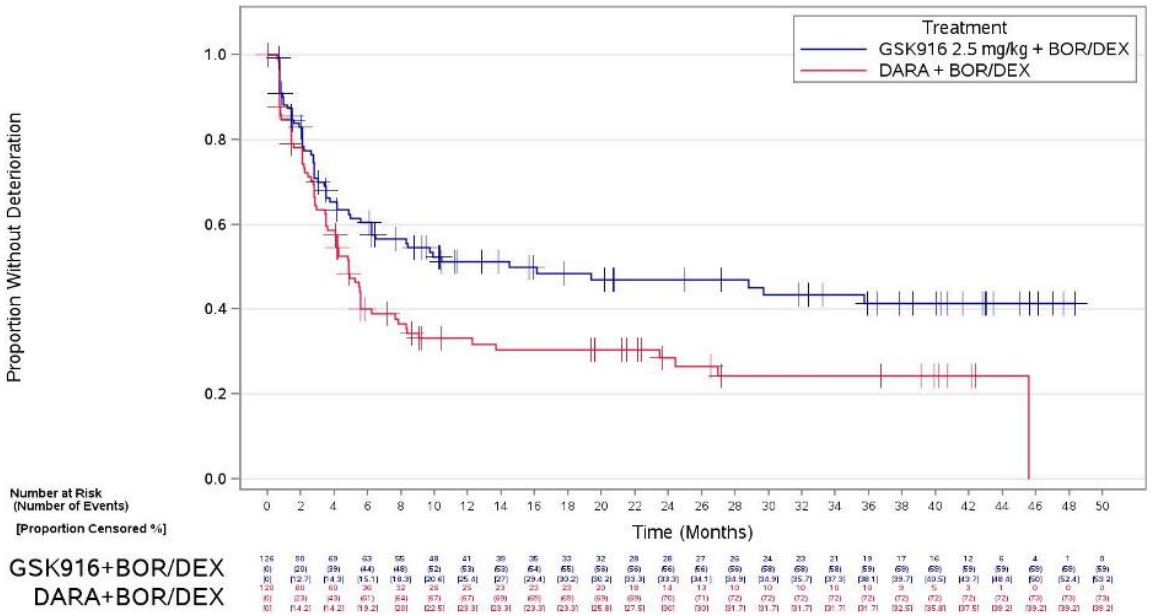

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-IL52 nach „Region: Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

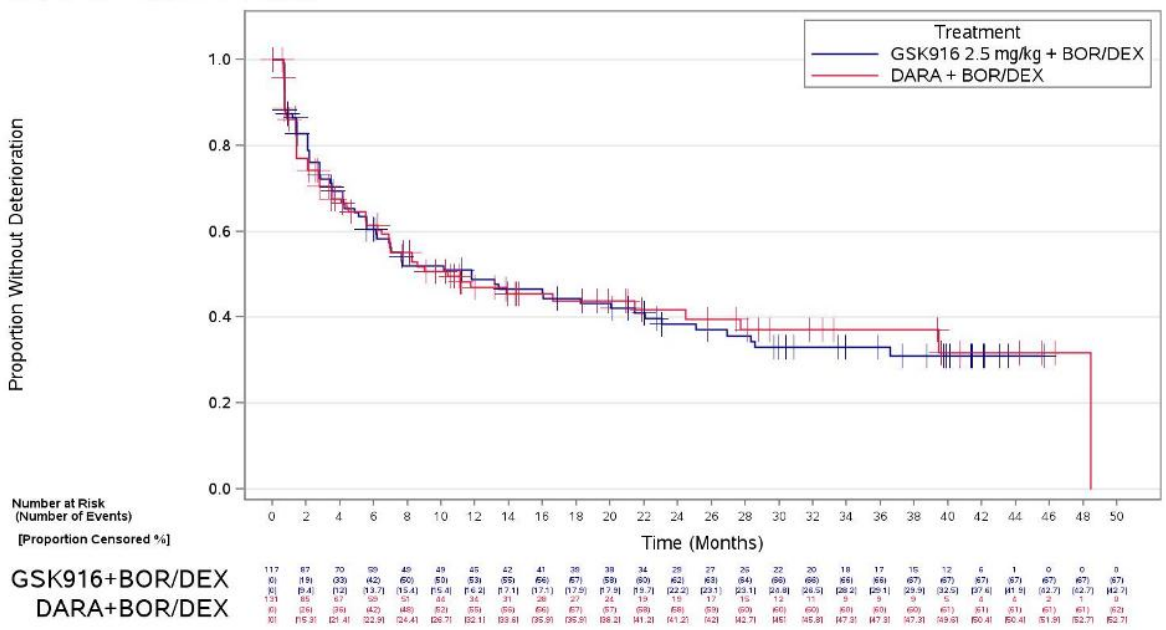

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-IL52 nach „Region: Nicht-Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**Inverses HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung					
Geschlecht					
Männlich	54/128 (42)	23,5 [12,4; NBB]	35/144 (24)	NBB [NBB; NBB]	0,64 [0,42; 0,97] 0,03255
Weiblich	42/115 (37)	44,5 [20,2; NBB]	48/107 (45)	14,3 [6,9; 22,8]	1,67 [1,10; 2,53] 0,01532

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.
c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt **EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktions-p-Wert = 0,0014). In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: männlich“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: weiblich“ ist der Effekt gleichgerichtet und statistisch signifikant.

Abbildung 4-150 und Abbildung 4-151 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

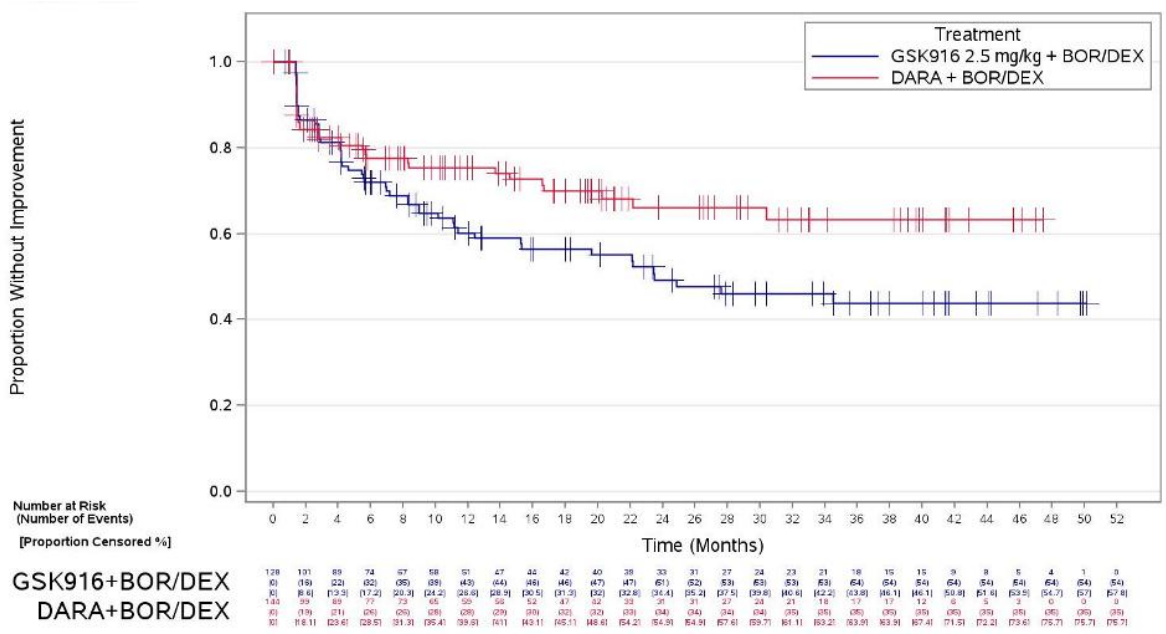

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EQ-5D VAS nach „Geschlecht: männlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

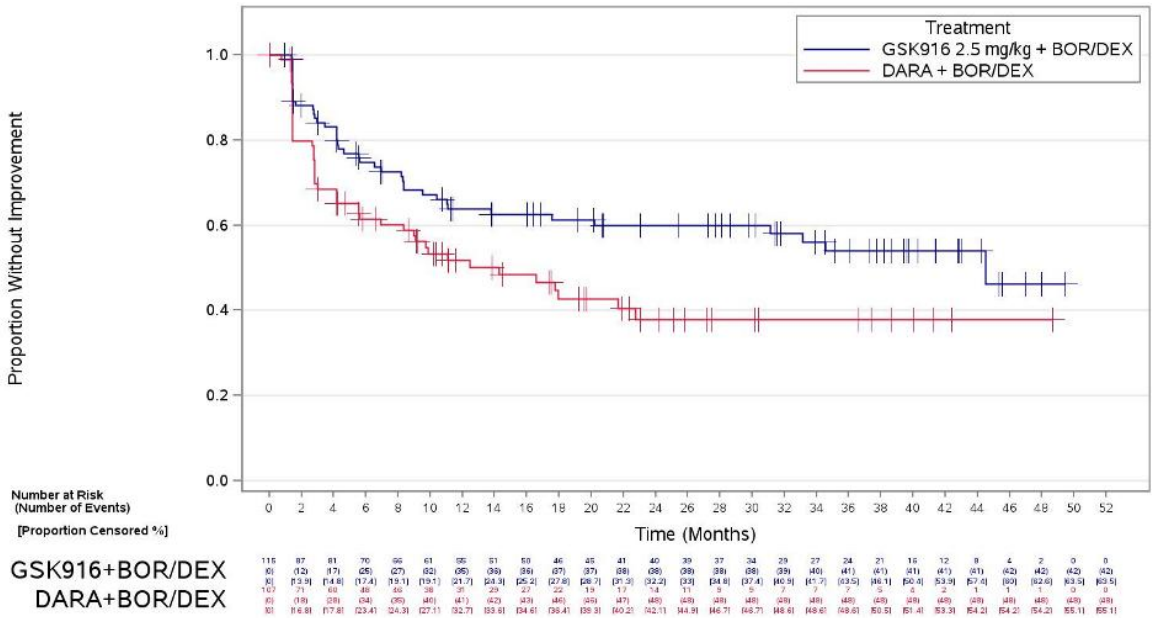

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EQ-5D VAS nach „Geschlecht: weiblich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für PGIC – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
PGIC – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder)					
Alter					
< 65 Jahre	28/243 (23)	48,0 [48,0; NBB]	45/251 (36)	48,4 [24,0; NBB]	0,55 [0,34; 0,88] 0,01124
65–< 75 Jahre	34/243 (40)	NBB [9,8; NBB]	29/251 (31)	NBB [20,1; NBB]	1,40 [0,85; 2,30] 0,18841
≥ 75 Jahre	19/243 (51)	8,4 [4,3; NBB]	12/251 (40)	13,7 [4,2; NBB]	1,32 [0,64; 2,73] 0,42979

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Geschlecht					
Männlich	34/243 (27)	NBB [NBB; NBB]	54/251 (38)	NBB [13,8; NBB]	0,61 [0,39; 0,93] 0,02075
Weiblich	47/243 (41)	48,0 [9,8; NBB]	32/251 (30)	48,4 [NBB; NBB]	1,49 [0,95; 2,35] 0,07915

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für den Endpunkt **PGIC – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (negative Responder)** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktions-p-Wert = 0,0232) und „Geschlecht“ (Interaktions-p-Wert = 0,0041).

In der Subgruppe „< 65 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In den Subgruppenkategorie „65–< 75 Jahre“ und „≥ 75 Jahre“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant.

In der Subgruppenkategorie „männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „weiblich“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-152 bis Abbildung 4-156 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

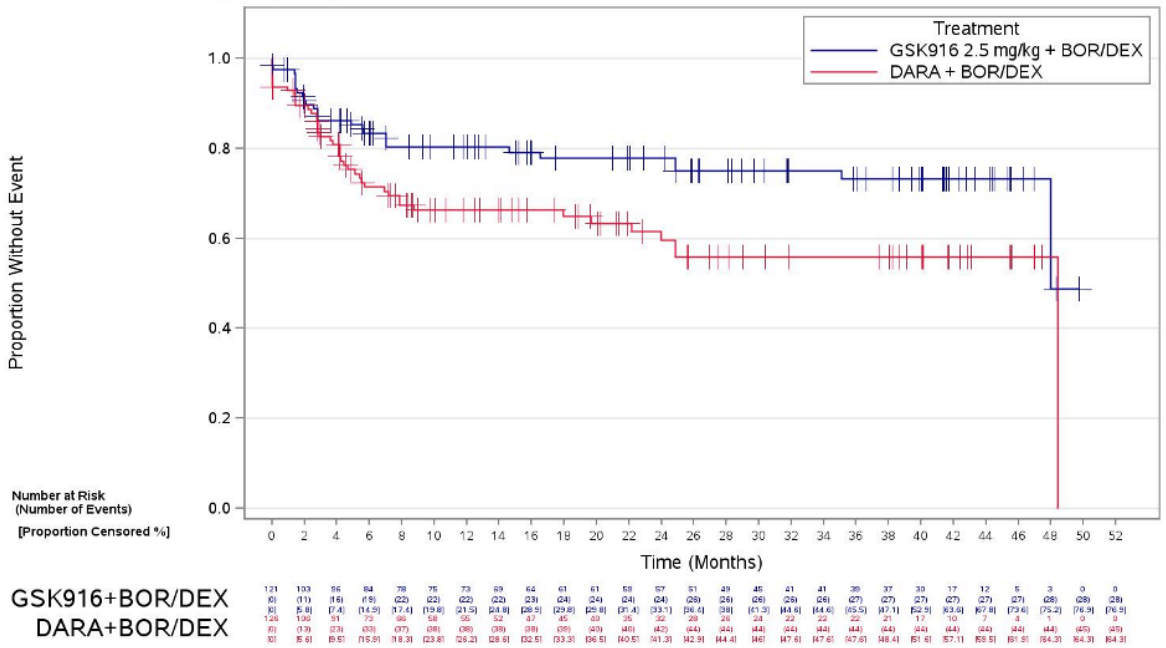

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Alter: < 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

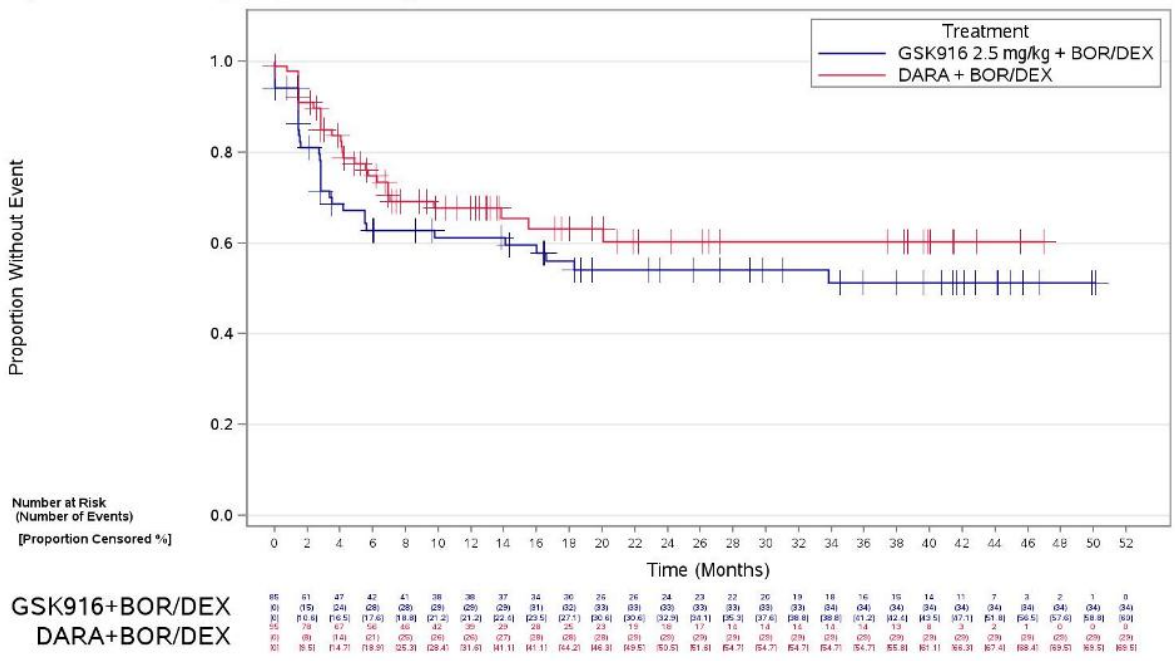

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Alter: 65–< 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

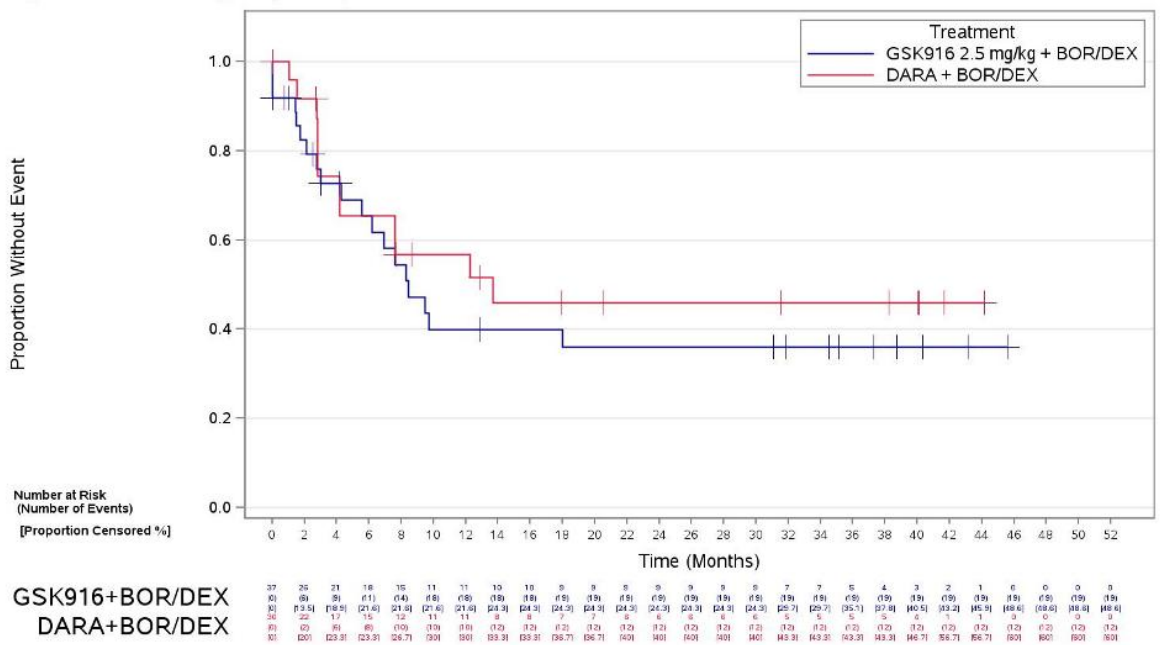

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Alter: ≥ 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

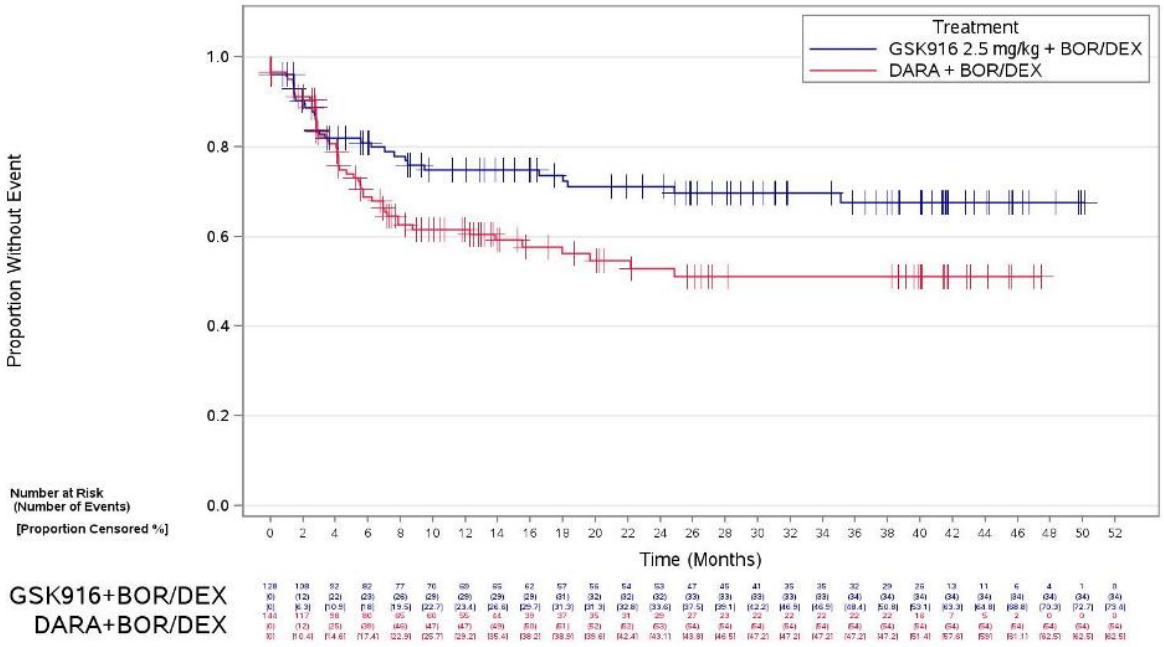

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Geschlecht: männlich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

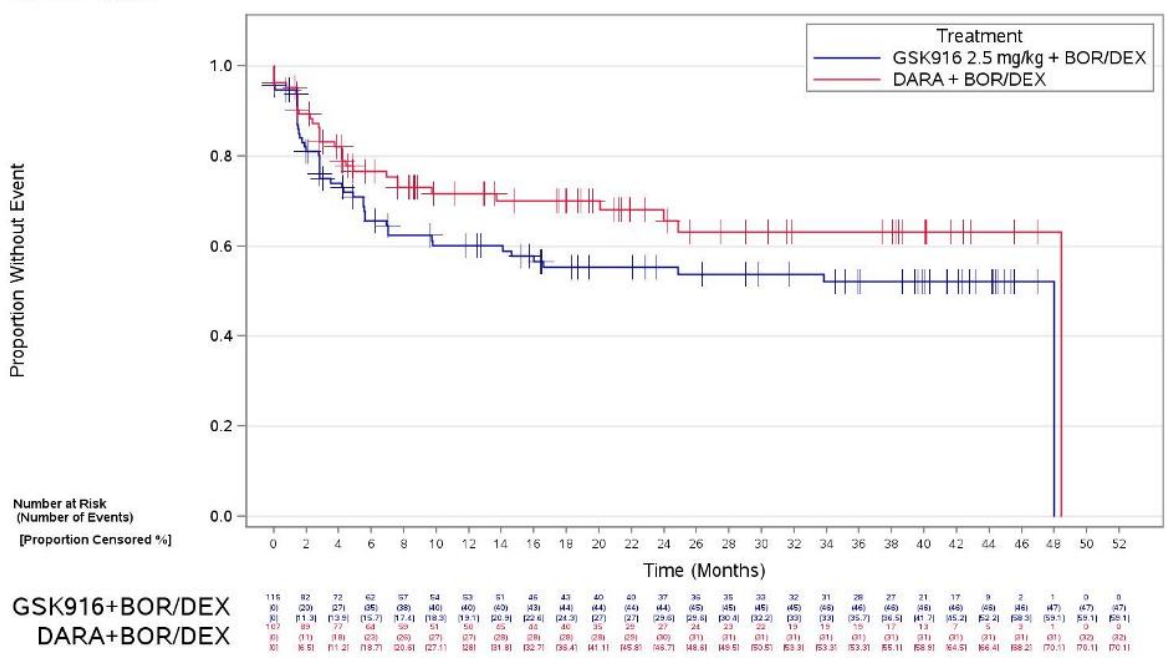

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes PGIC (negative Responder) nach „Geschlecht: weiblich“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**Inverses HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verbesserung					
R-ISS Stadium					
I	37/102 (36)	NBB [21,4; NBB]	45/41 (28)	2,8 [NBB; NBB]	1,48 [0,96; 2,28] 0,08123
II/III	75/139 (54)	8,4 [2,8; 21,7]	64/146 (44)	8,6 [6,2; NBB]	0,86 [0,62; 1,20] 0,40244

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.
c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt **EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „R-ISS Stadium“ (Interaktions-p-Wert = 0,0459). In der Subgruppenkategorie „I“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „II/III“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-157 und Abbildung 4-158 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

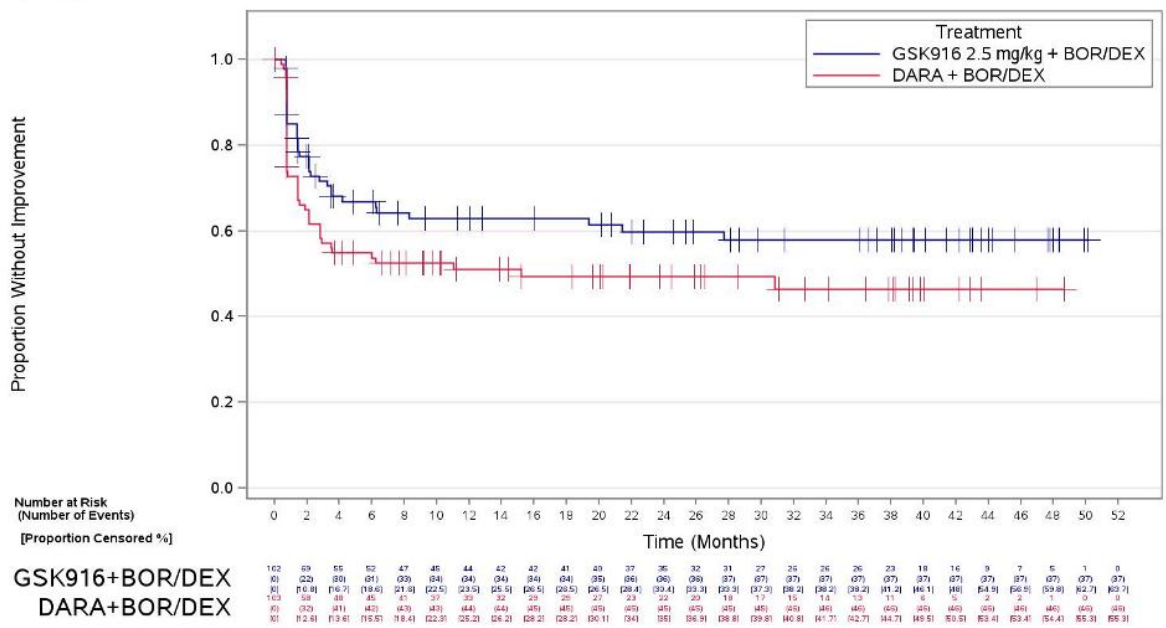

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktionsfähigkeit nach „R-ISS: I“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

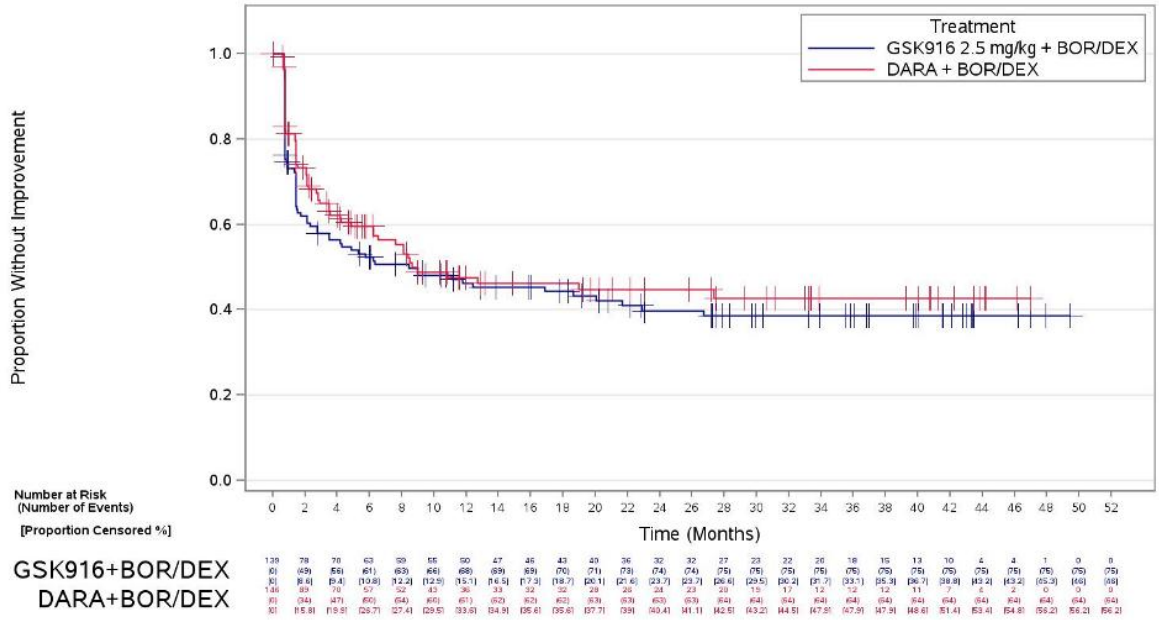

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktionsfähigkeit nach „R-ISS: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
R-ISS Stadium					
I	57/243 (56)	5,7 [3,5; 22,2]	40/251 (32)	14,4 [NBB; NBB]	1,49 [1,00; 2,22] 0,05108
II/III	67/243 (48)	12,4 [4,9; NBB]	77/251 (53)	4,9 [2,8; 9,7]	0,73 [0,52; 1,01] 0,05229
Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib					
Ja	108/243 (51)	8,8 [4,8; 19,8]	44/251 (72)	6,2 [NBB; NBB]	1,11 [0,84; 1,47] 0,46752

DREAMM-7	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Nein	16/243 (48)	33,4 [3,5; NBB]	26/251 (65)	3,5 [1,5; 5,0]	0,50 [0,26; 0,93] 0,02660
Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: ITT-Population a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd. c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2026					

Es zeigte sich für den Endpunkt **EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „R-ISS Stadium“ (Interaktions-p-Wert = 0,0068) und „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib“ (Interaktions-p-Wert = 0,0207).

In der Subgruppenkategorie „I“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „II/III“ ist der Effekt entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant.

In der Subgruppenkategorie „Ja“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Nein“ ist der Effekt entgegengerichtet und statistisch signifikant.

Abbildung 4-159 bis Abbildung 4-162 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

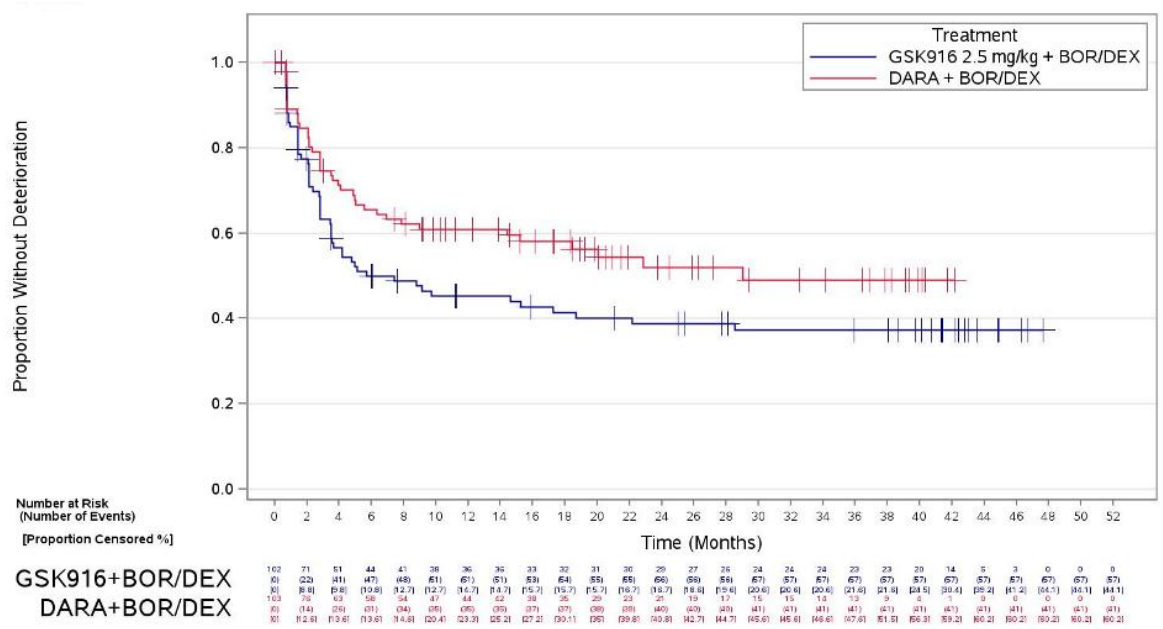

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „R-ISS Stadium: I“– aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

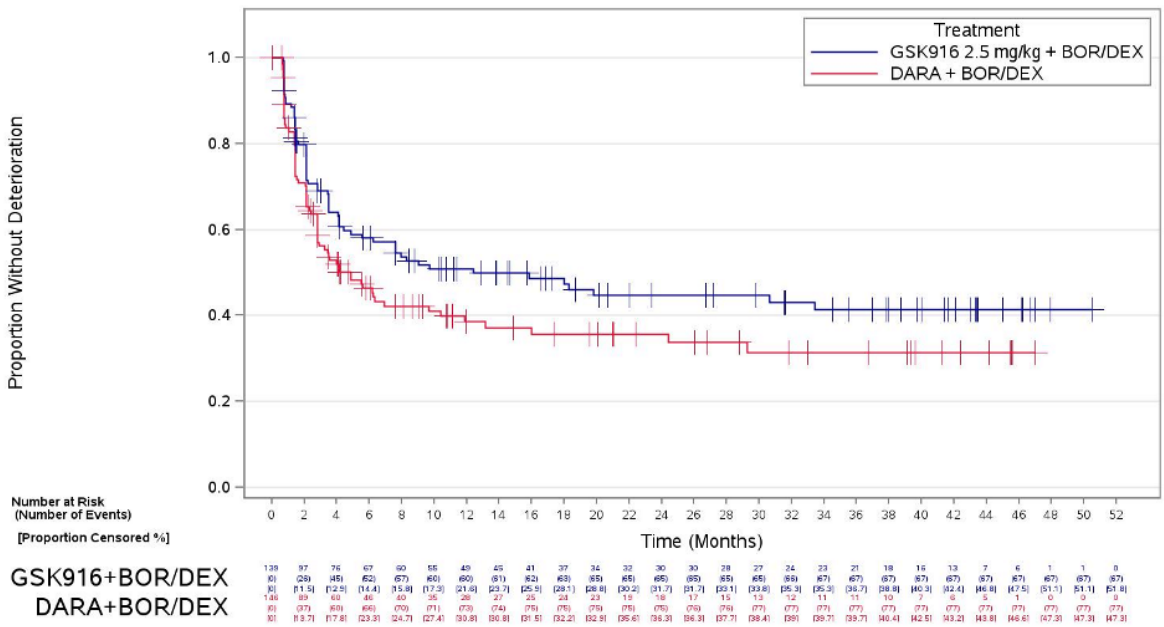

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „R-ISS Stadium: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

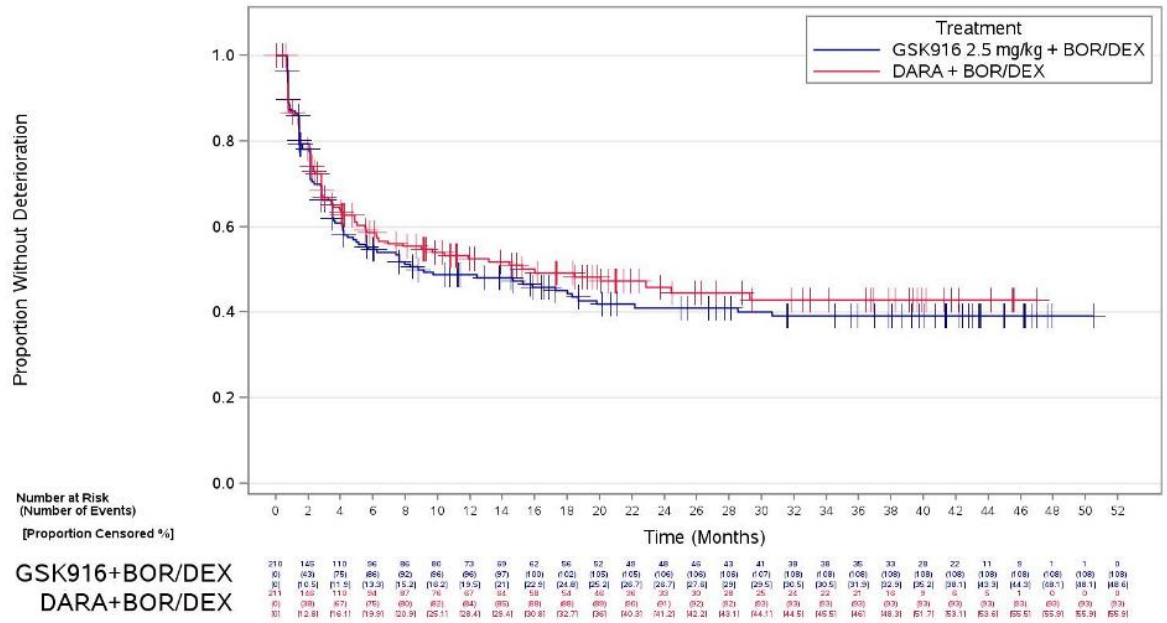

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

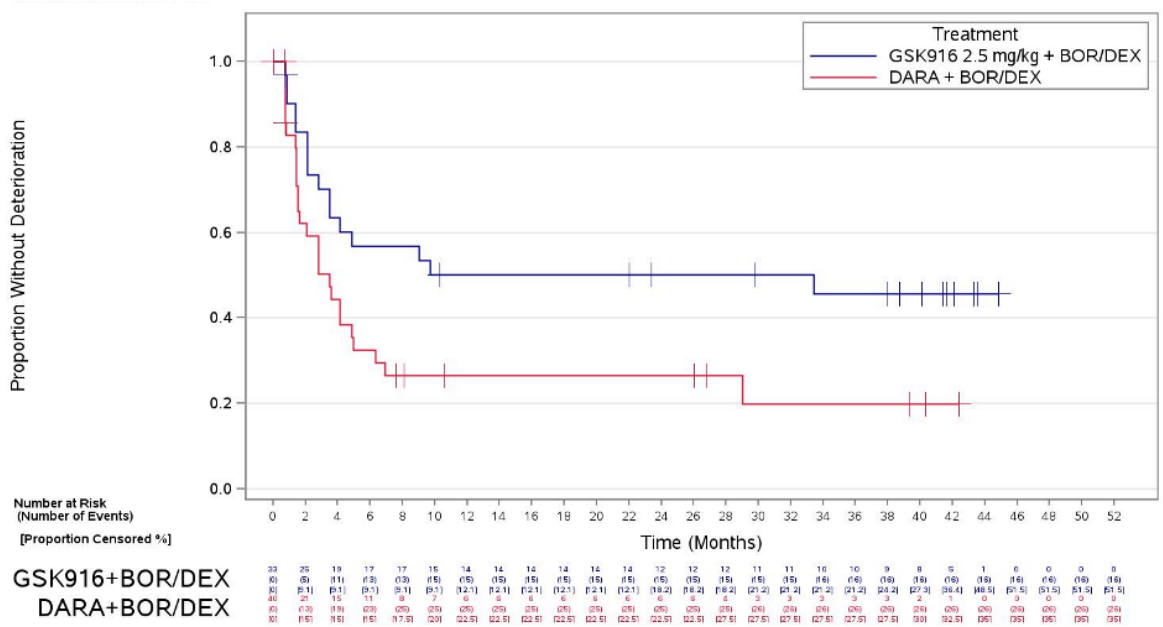

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit – RCT

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib					
Ja	203/210 (97)	0,3 [0,3; 0,3]	162/206 (79)	1,0 [0,7; 1,2]	2,16 [1,75; 2,68] < 0,00001
Nein	28/32 (88)	0,8 [0,3; 1,4]	34/40 (85)	0,8 [0,3; 1,4]	1,12 [0,68; 1,85] 0,67468

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib“ (Interaktions-p-Wert = 0,0200). In der Subgruppenkategorie „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-163 und Abbildung 4-164 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

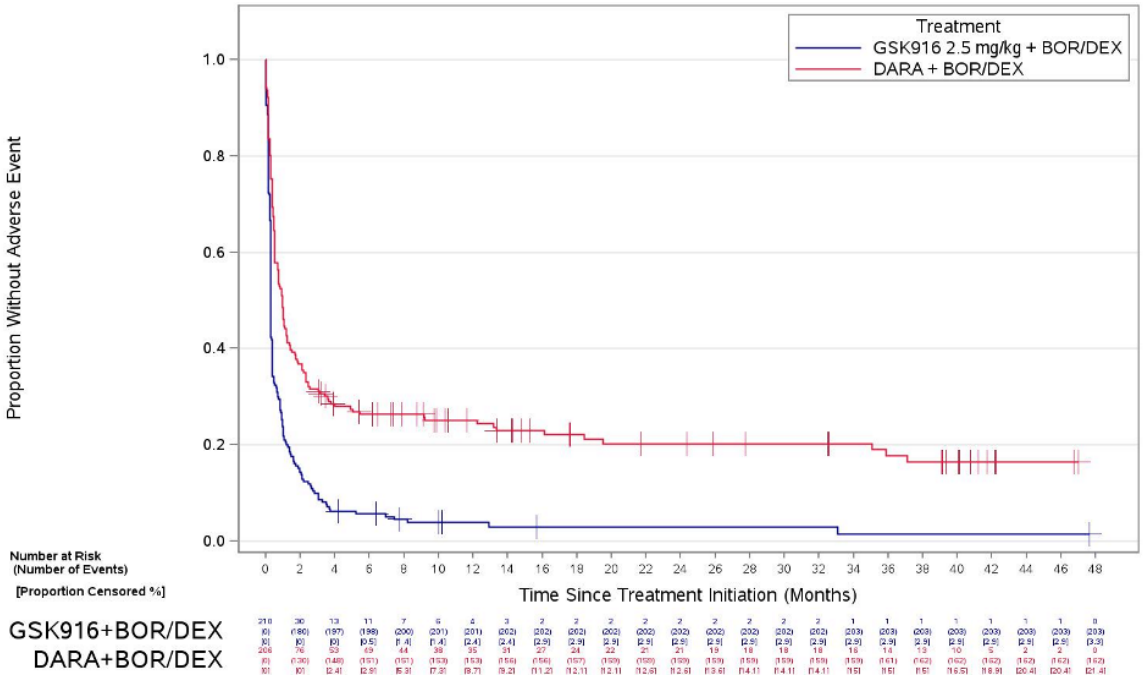

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCA-Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

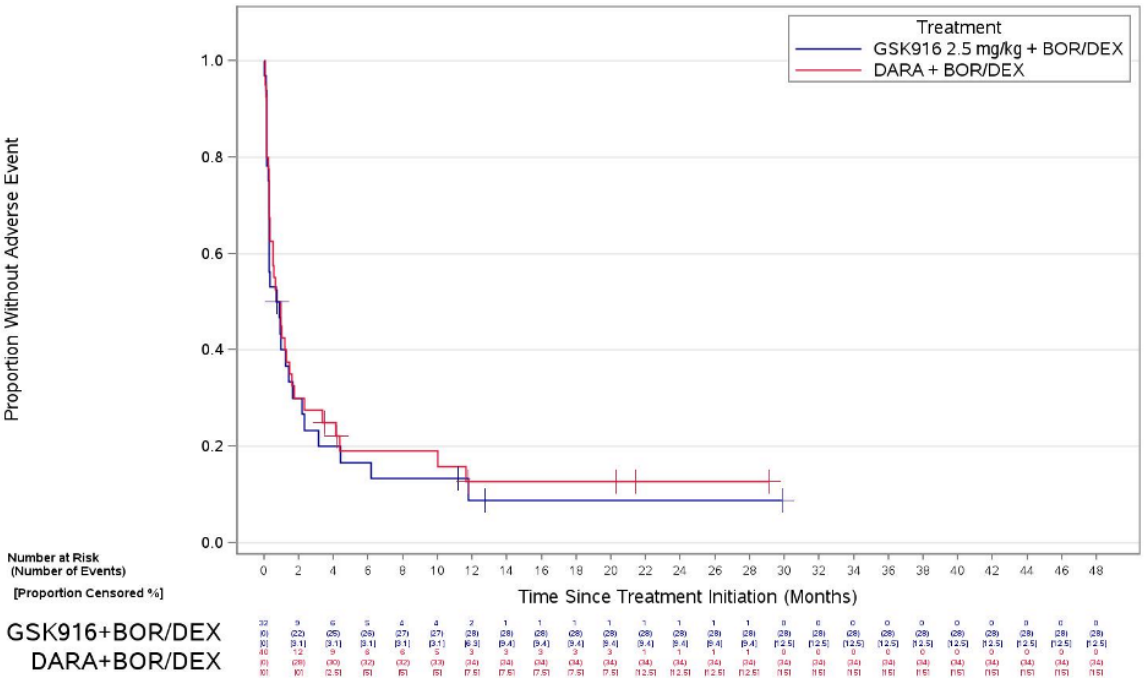

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtraten nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
SUE					
Geschlecht					
Männlich	73/128 (57)	11,8 [6,0; 28,0]	45/139 (32)	NBB [NBB; NBB]	1,88 [1,30; 2,73] 0,00069
Weiblich	56/114 (49)	23,1 [11,5; NBB]	49/107 (46)	35,8 [8,8; NBB]	1,07 [0,73; 1,56] 0,74461

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ (Interaktions-p-Wert = 0,0371). In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: weiblich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-165 und Abbildung 4-166 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

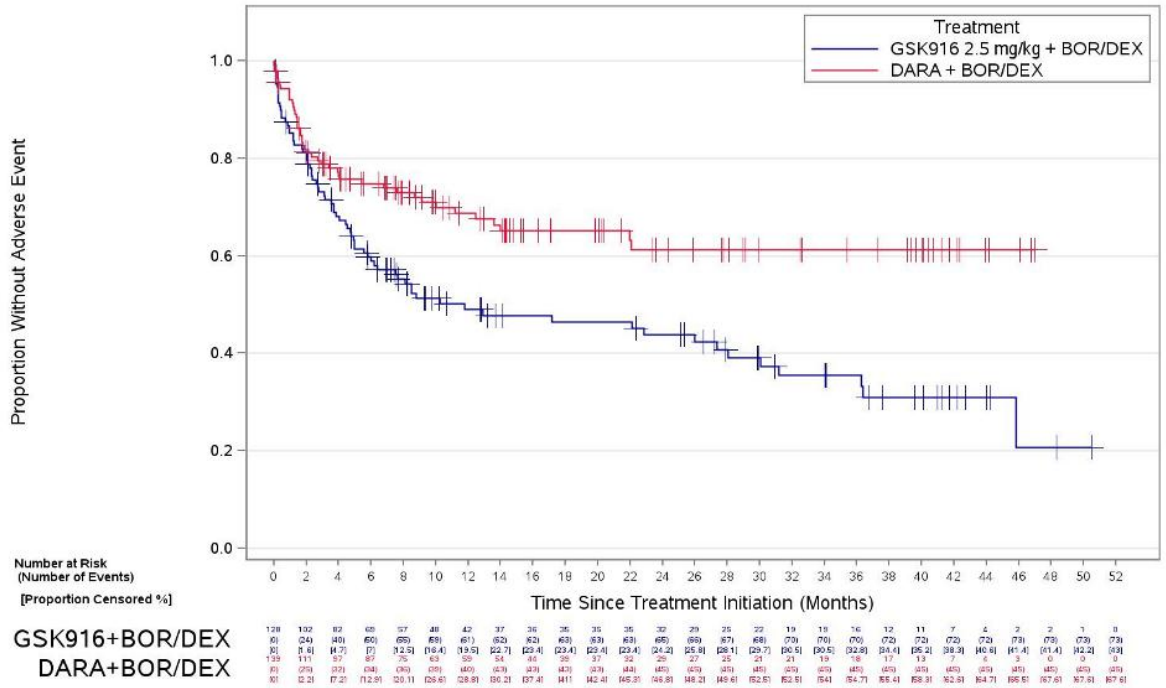

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Gesamtraten nach „Geschlecht: männlich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

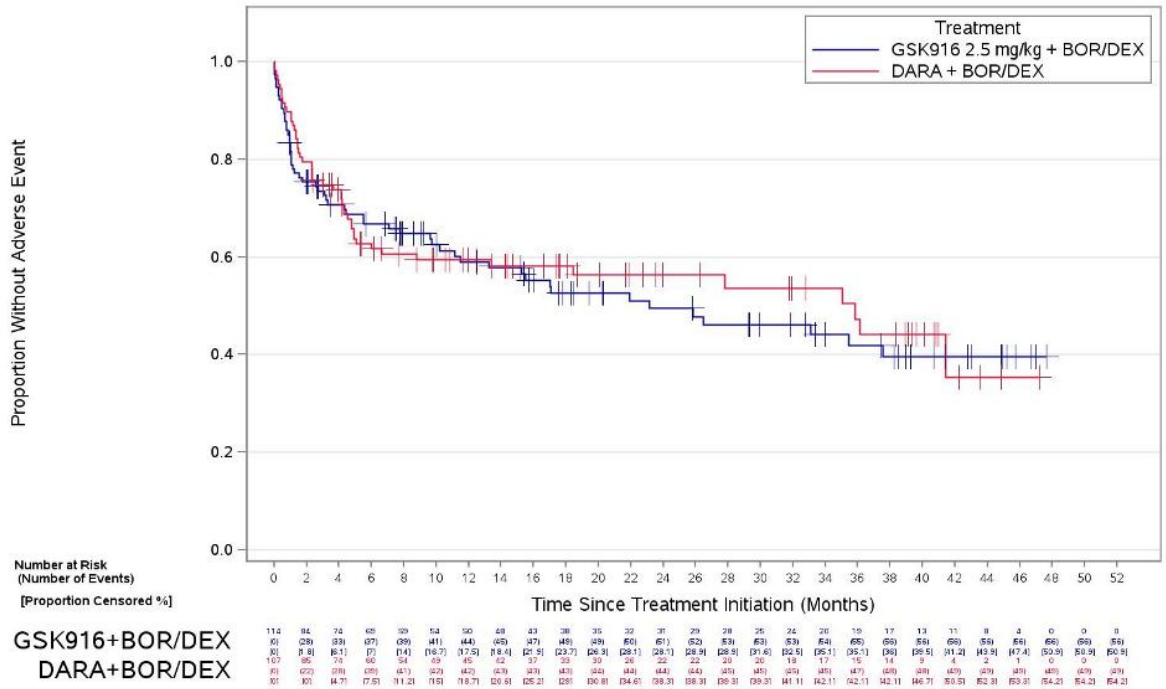

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Gesamtraten nach „Geschlecht: weiblich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
SOC – PT ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
SOC Augenerkrankungen					
Region					
Europa	92/126 (73)	2,1 [2,0; 2,8]	43/119 (36)	22,6 [15,7; NBB]	4,70 [3,21; 6,88] < 0,00001
Nicht-Europa	103/116 (89)	1,2 [1,0; 1,3]	53/127 (42)	20,5 [9,0; NBB]	5,86 [4,11; 8,35] < 0,00001
SOC Augenerkrankungen – PT Katarakt					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2					
1–3	49/212 (23)	NBB [NBB; NBB]	24/220 (11)	NBB [NBB; NBB]	2,19 [1,34; 3,57] 0,0013
≥ 4	2/30 (7)	NBB [NBB; NBB]	4/26 (15)	NBB [15,7; NBB]	0,31 [0,05; 1,76] 0,1652
SOC Augenerkrankungen – PT Tränensekretion verstärkt					
Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib					
Ja	23/210 (11)	NBB [47,6; NBB]	5/206 (2)	NBB [NBB; NBB]	4,31 [1,63; 11,37] 0,0013
Nein	1/32 (3)	NBB [NBB; NBB]	3/40 (8)	NBB [NBB; NBB]	0,40 [0,04; 3,82] 0,4080
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Thrombozytopenie					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1					
1	86/124 (69)	0,4 [0,3; 1,0]	50/123 (41)	NBB [1,9; NBB]	2,45 [1,72; 3,47] < 0,00001
2/3	63/88 (72)	0,3 [0,3; 0,5]	52/97 (54)	1,2 [1,1; NBB]	1,98 [1,37; 2,87] 0,0003

DREAMM-7 SOC – PT *Subgruppenmerkmal* Subgruppenkategorie	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
	n/N (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]
≥ 4	20/30 (67)	0,4 [0,3; NBB]	20/26 (77)	0,6 [0,4; 1,5]	0,93 [0,50; 1,74] 0,7533
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2					
1–3	149/212 (70)	0,4 [0,3; 0,5]	102/220 (46)	NBB [1,2; NBB]	2,21 [1,71; 2,84] < 0,00001
≥ 4	20/30 (67)	0,4 [0,3; NBB]	20/26 (77)	0,6 [0,4; 1,5]	0,93 [0,50; 1,74] 0,7533
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Pneumonie					
Region					
Europa	27/126 (21)	NBB [NBB; NBB]	7/119 (6)	NBB [NBB; NBB]	3,90 [1,70; 8,97] 0,0005
Nicht-Europa	21/116 (18)	NBB [45,8; -]	16/127 (13)	NBB [NBB; NBB]	1,30 [0,68; 2,50] 0,4283
SOC Untersuchungen					
Region					
Europa	67/126 (53)	10,3 [5,4; 22,1]	29/119 (24)	NBB [NBB; NBB]	2,63 [1,70; 4,07] < 0,00001
Nicht-Europa	76/116 (66)	1,4 [0,7; 4,4]	72/127 (57)	1,9 [0,9; 15,2]	1,20 [0,87; 1,66] 0,2692
SOC Untersuchungen – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht					
Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib					
Ja	36/210 (17)	NBB [NBB; NBB]	7/206 (3)	NBB [NBB; NBB]	5,16 [2,29; 11,60] < 0,00001
Nein	3/32 (9)	NBB [NBB; NBB]	4/40 (10)	NBB [NBB; NBB]	0,87 [0,19; 3,89] 0,8546

DREAMM-7 SOC – PT *Subgruppenmerkmal* Subgruppenkategorie	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
	n/N (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	n/N (%)	Median [95%-KI][a] in Monaten	HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – PT Schmerz in einer Extremität					
R-ISS Stadium					
I	11/102 (11)	NBB [NBB; NBB]	10/99 (10)	NBB [NBB; NBB]	1,02 [0,43; 2,41] 0,9595
II/III	3/138 (2)	NBB [NBB; NBB]	16/145 (11)	NBB [NBB; NBB]	0,18 [0,05; 0,62] 0,0023
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Region					
Europa	21/126 (17)	NBB [NBB; NBB]	19/119 (16)	NBB [41,4; -]	0,99 [0,53; 1,84] 0,9899
Nicht-Europa	27/116 (23)	NBB [NBB; NBB]	58/127 (46)	22,2 [13,4; NBB]	0,37 [0,23; 0,59] < 0,0001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für die SOC „Augenerkrankungen“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Region“. Der Effekt ist in beiden Subgruppenkategorien gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Für die PT „Katarakt“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. Für die PT „Tränensekretion verstärkt“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In

der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Für die PT „Thrombozytopenie“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die beiden Subgruppenmerkmale „Anzahl vorausgegangene Therapielinie 1“ und „Anzahl vorausgegangene Therapielinie 2“. Der Effekt ist in den Subgruppenkategorien „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 1: 1“, „Anzahl vorausgegangene Therapielinie 1: 2/3“ sowie „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In den Subgruppenkategorien „Anzahl vorausgegangene Therapielinie 1: ≥ 4“ sowie „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Für die PT „Pneumonie“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Region“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „Region: Europa“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Region: Nicht-Europa“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse aber nicht statistisch signifikant.

Für die SOC „Untersuchungen“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Region“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „Region: Europa“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Region: Nicht-Europa“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse aber nicht statistisch signifikant. Für die PT „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Für die PT „Schmerz in einer Extremität“ der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „R-ISS Stadium“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „R-ISS Stadium: I“ entgegengesetzt zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „R-ISS Stadium: II/III“ ist der Effekt gleichgesetzt zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Region“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „Region: Europa“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In der

Subgruppenkategorie „Region: Nicht-Europa“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse aber statistisch signifikant.

Abbildung 4-167 bis Abbildung 4-187 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

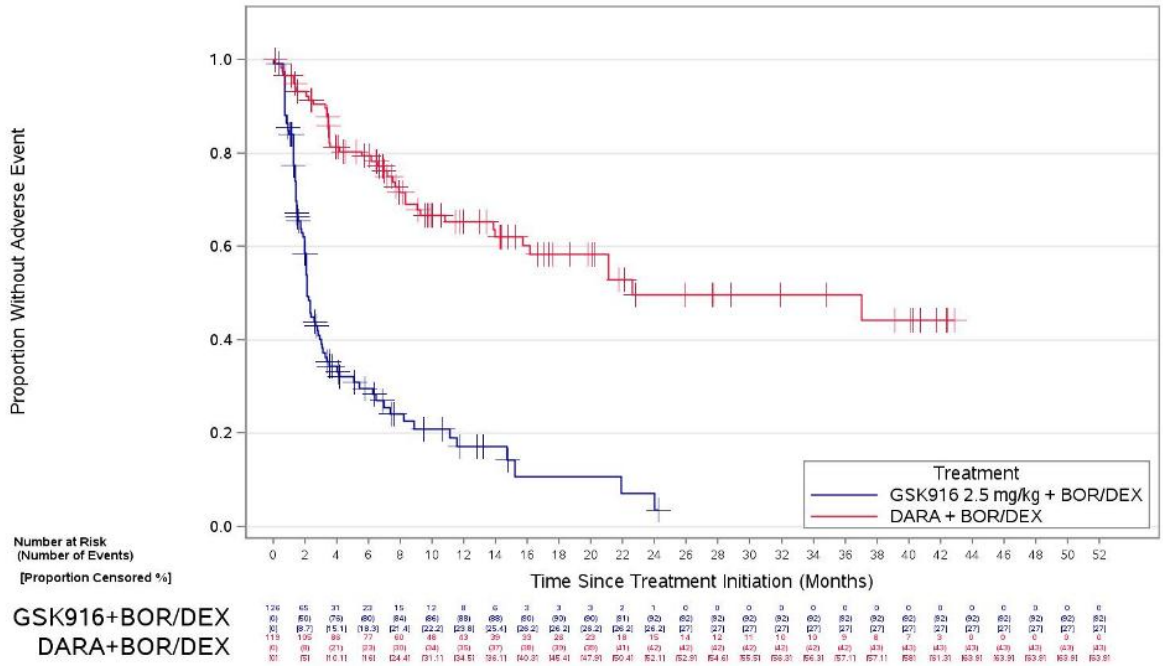

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Augenerkrankungen nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

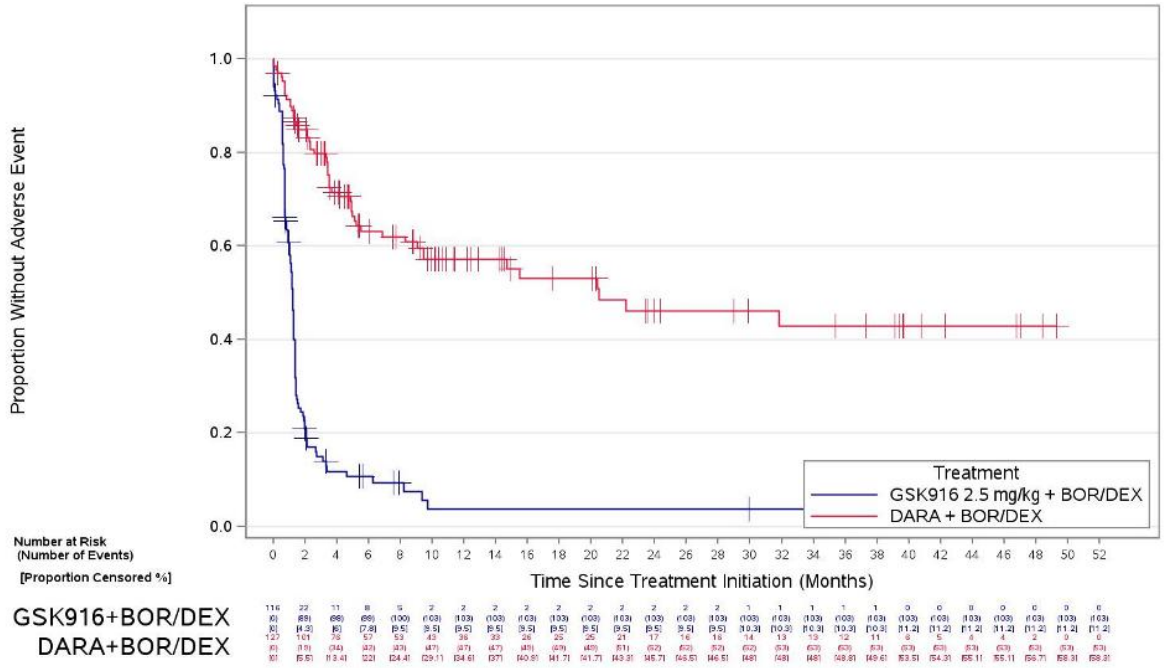

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Augenerkrankungen nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

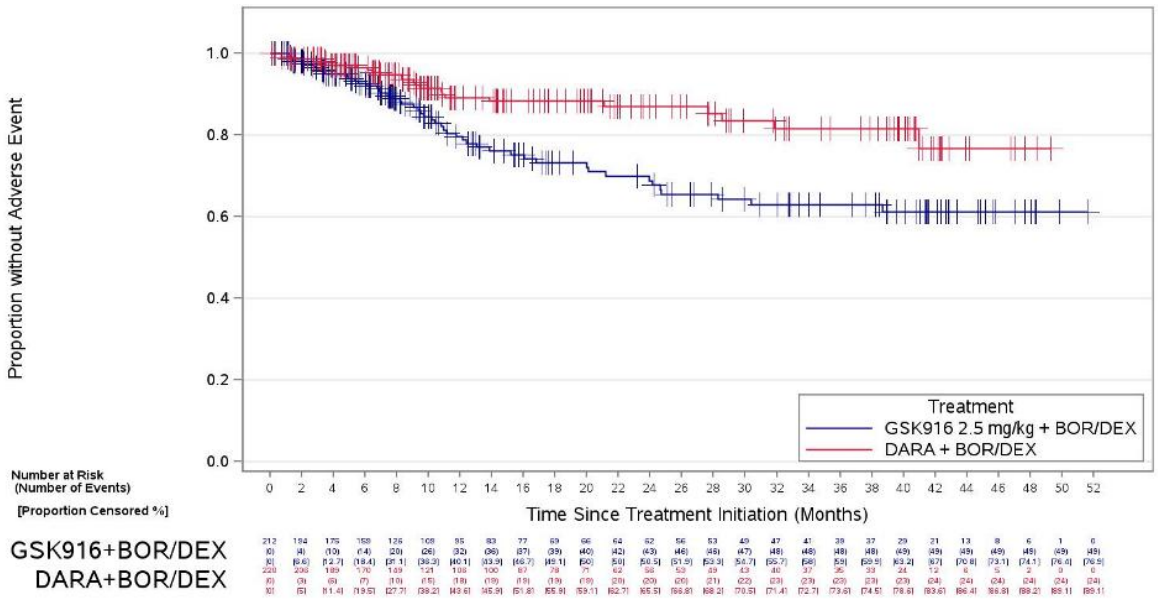

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Katarakt nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: 1–3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

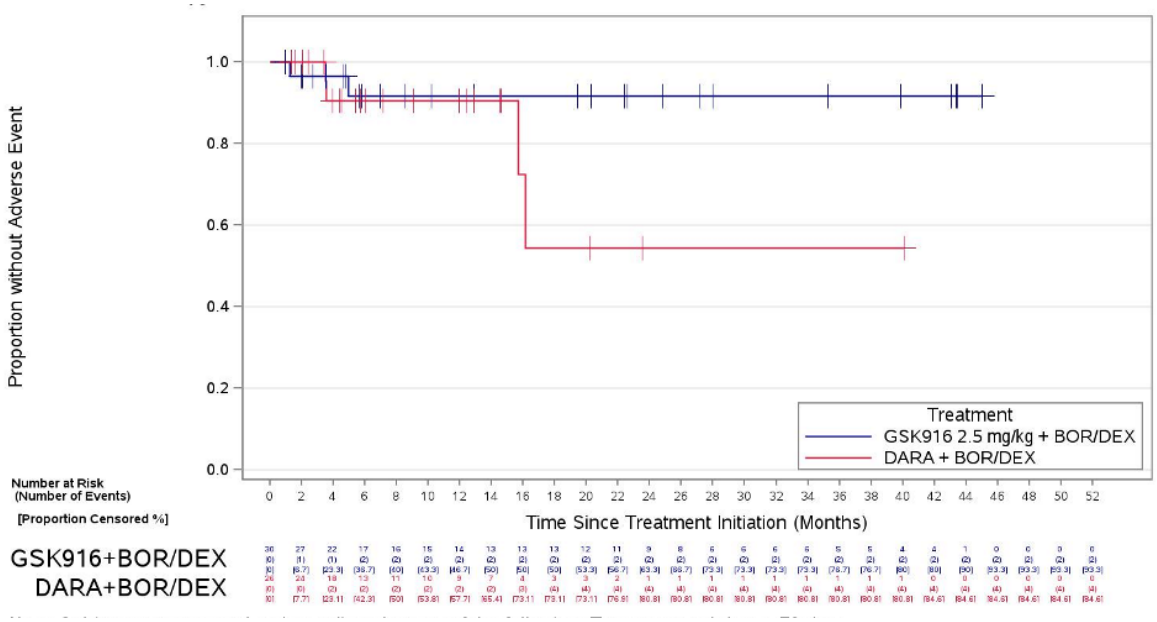

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Katarakt nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

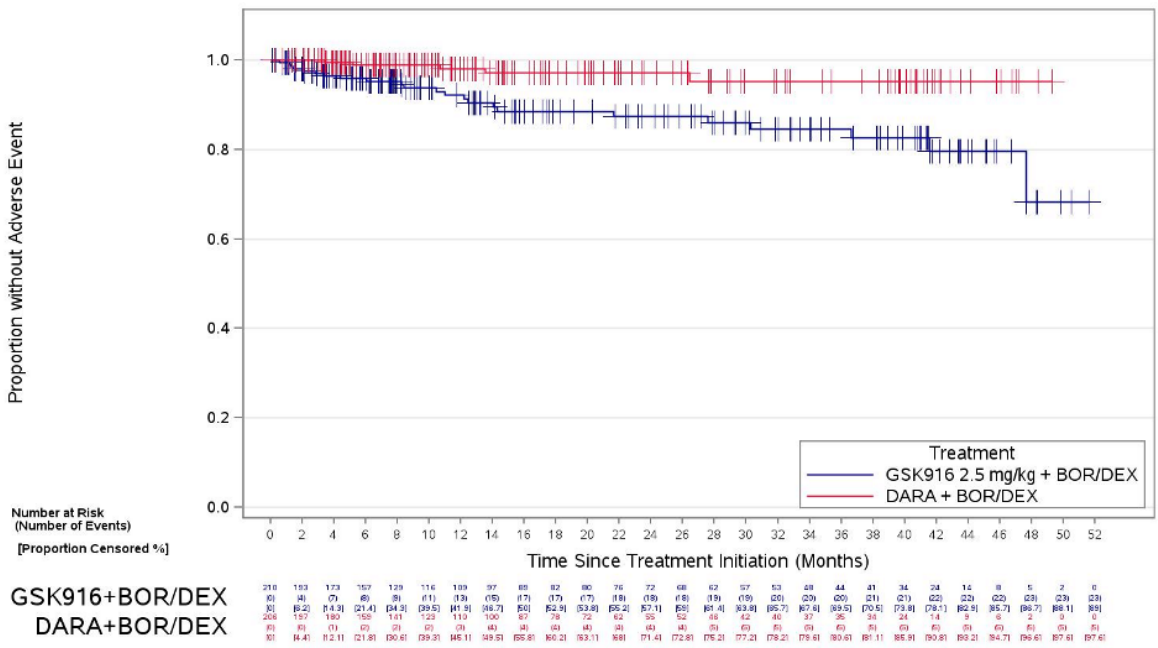

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Tränensekretion verstärkt nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

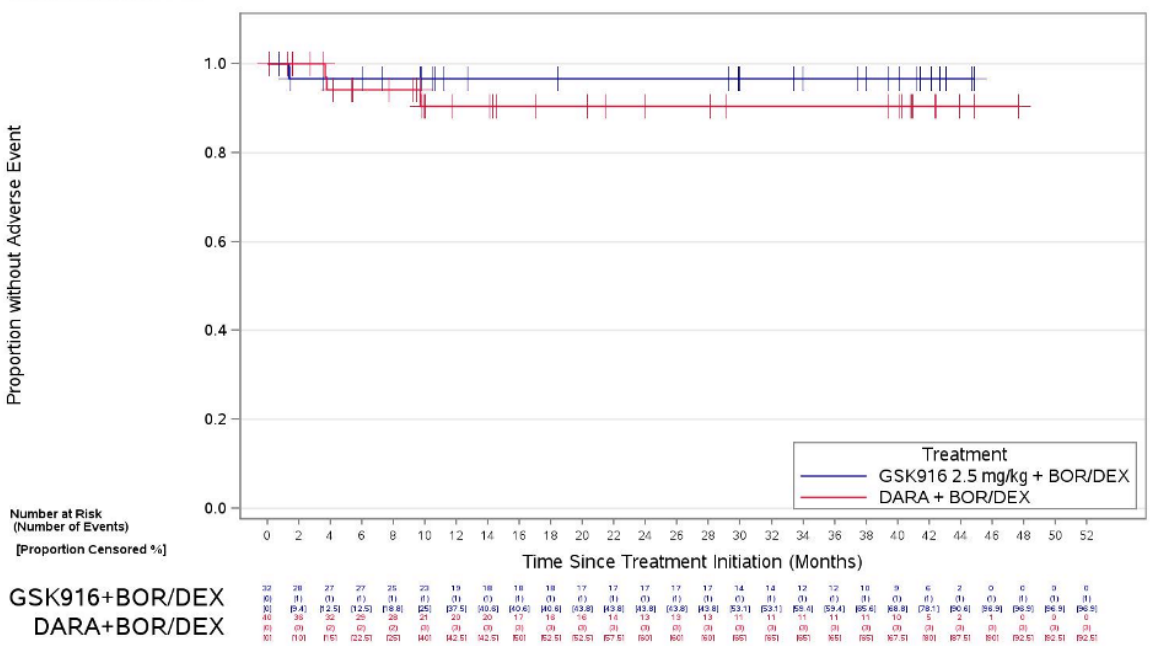

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Tränensekretion verstärkt nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

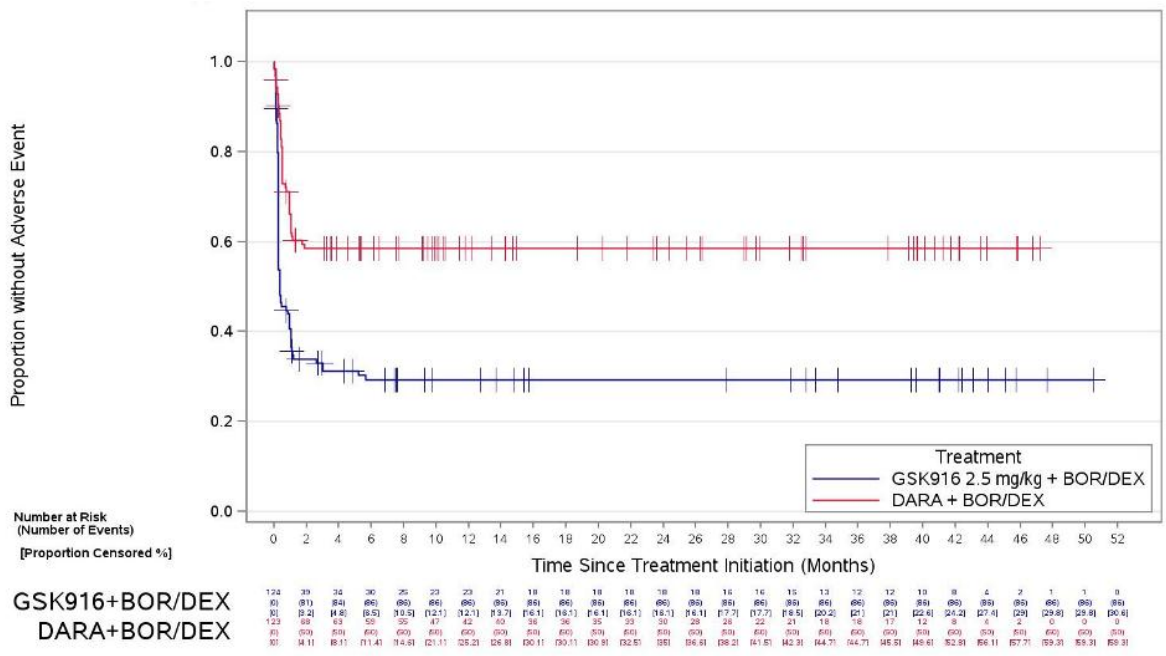

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

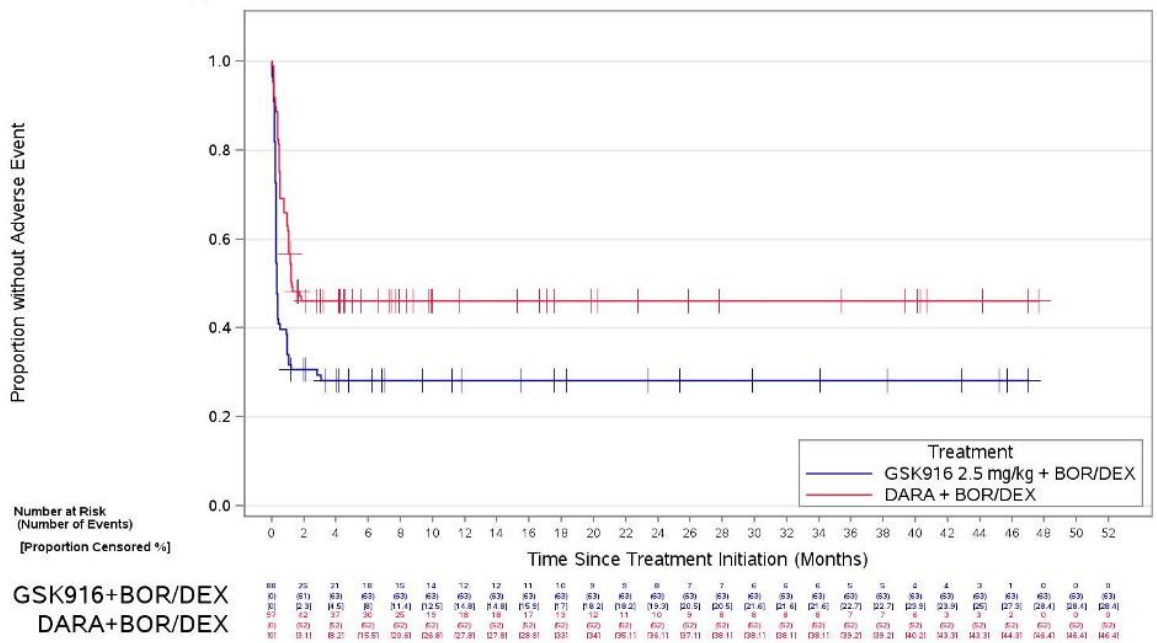

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

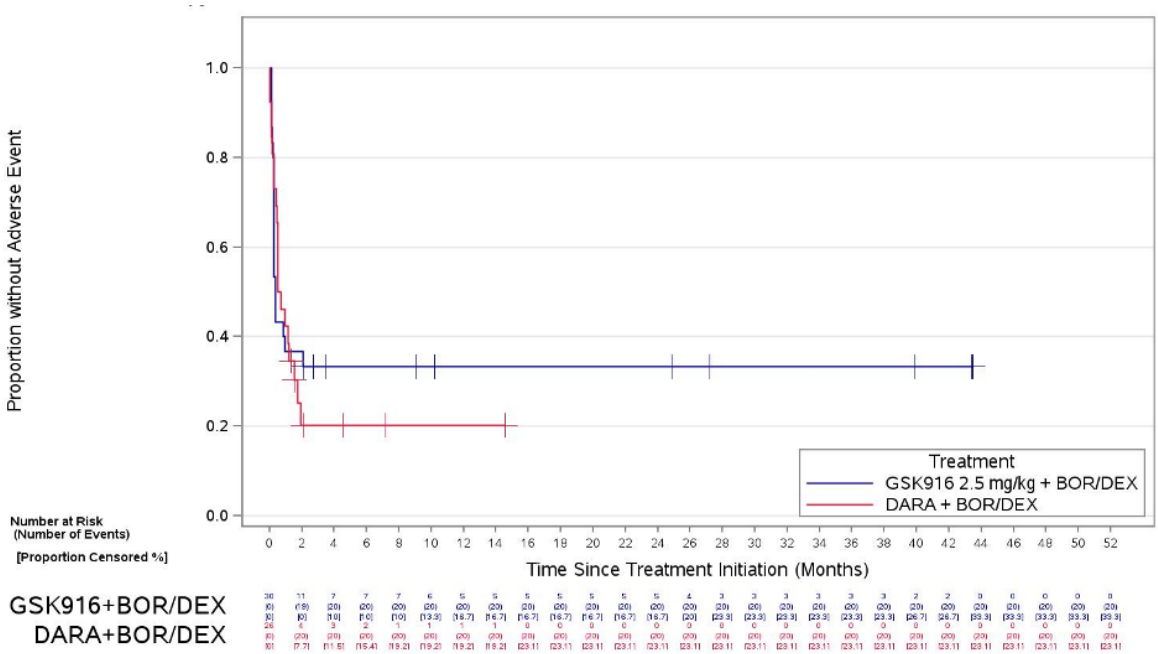

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

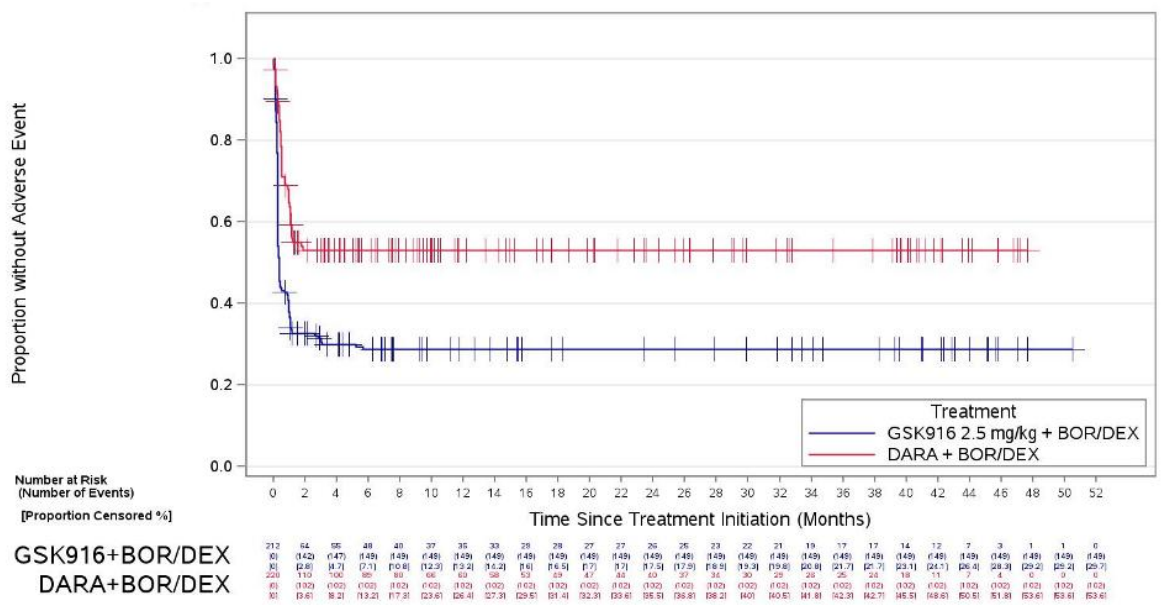

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: 1–3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

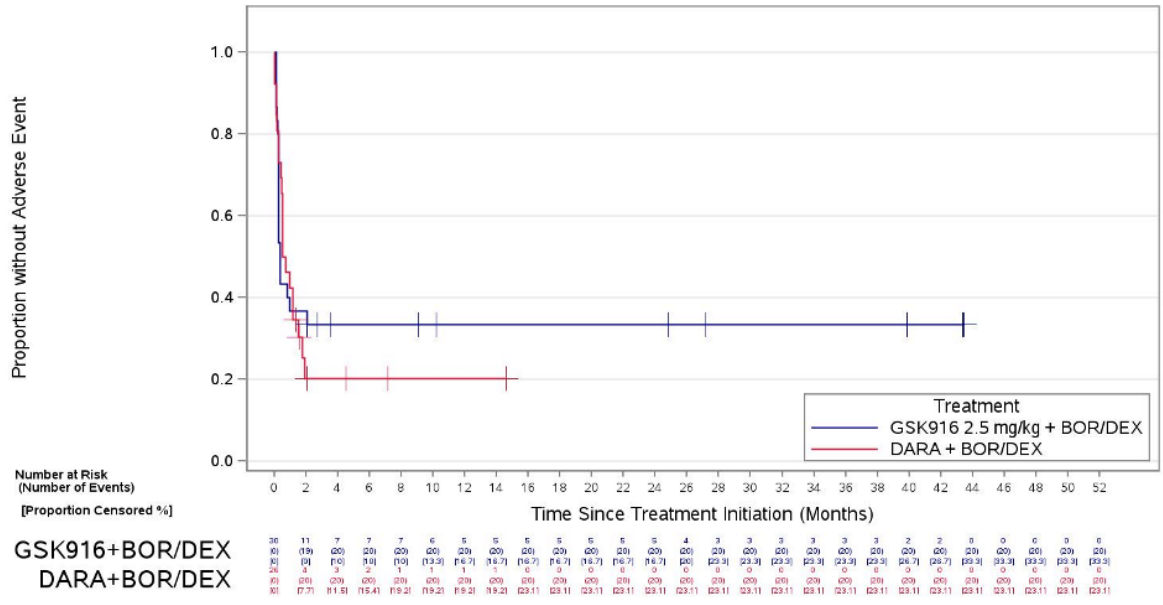

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

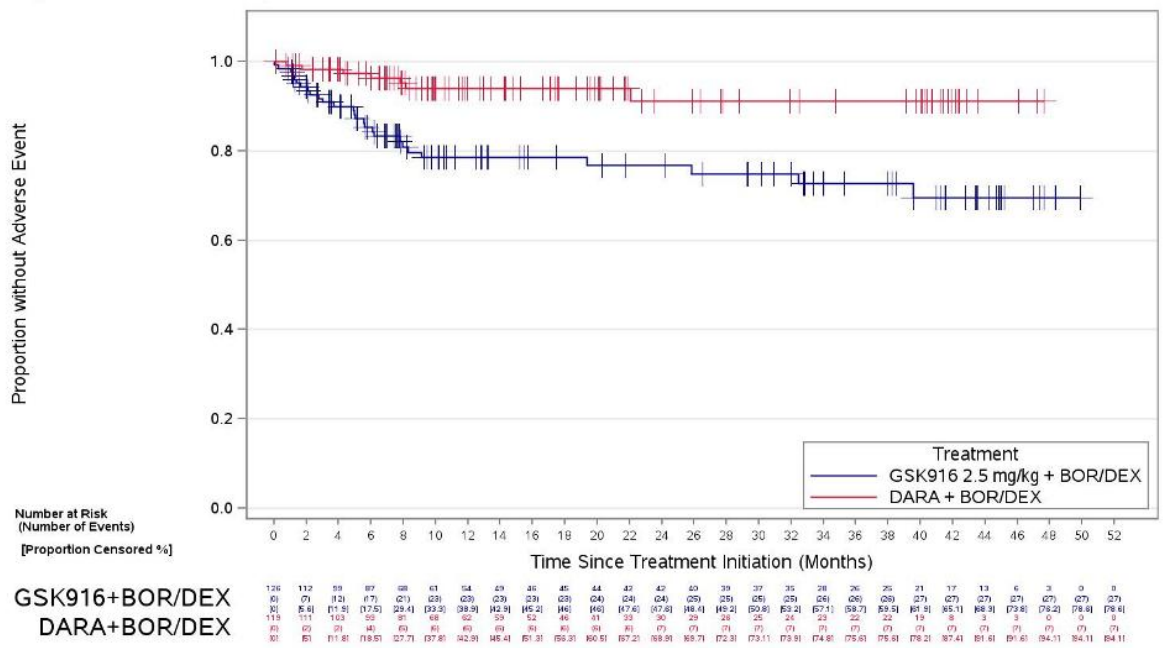

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Pneumonie nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

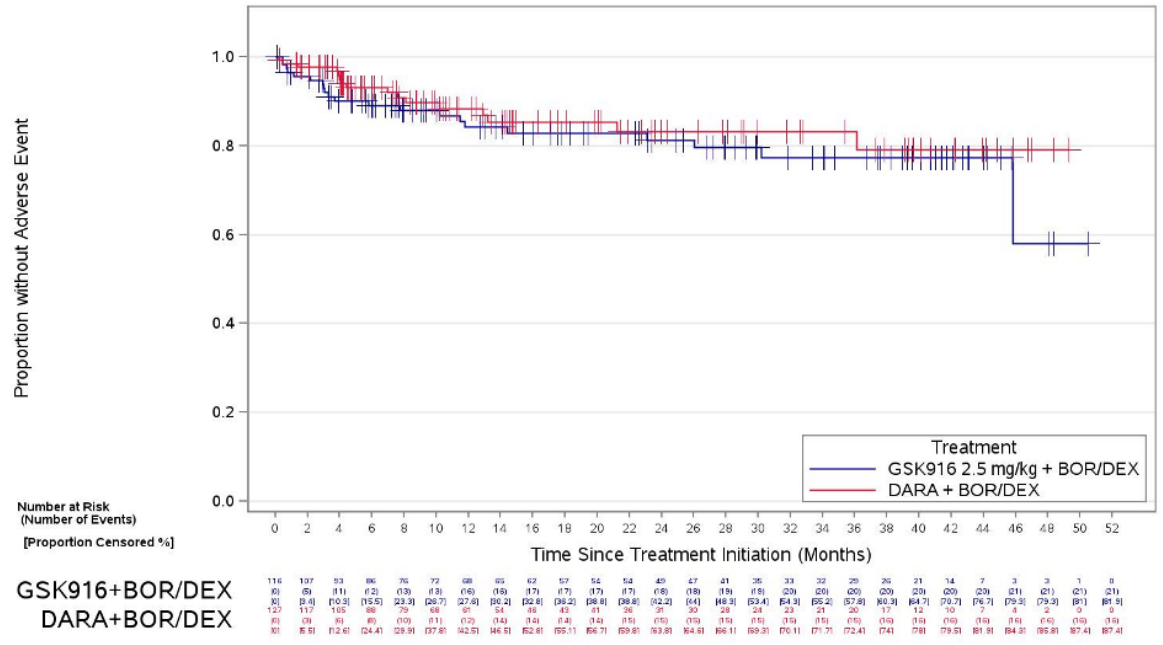

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Pneumonie nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

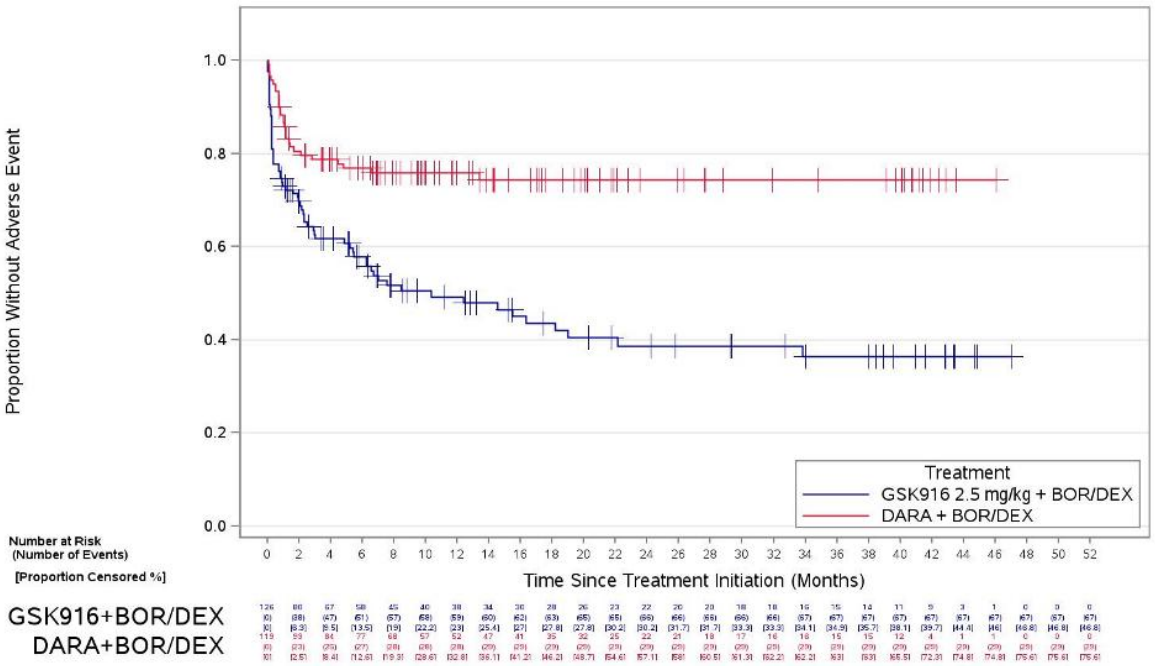

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Untersuchungen nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

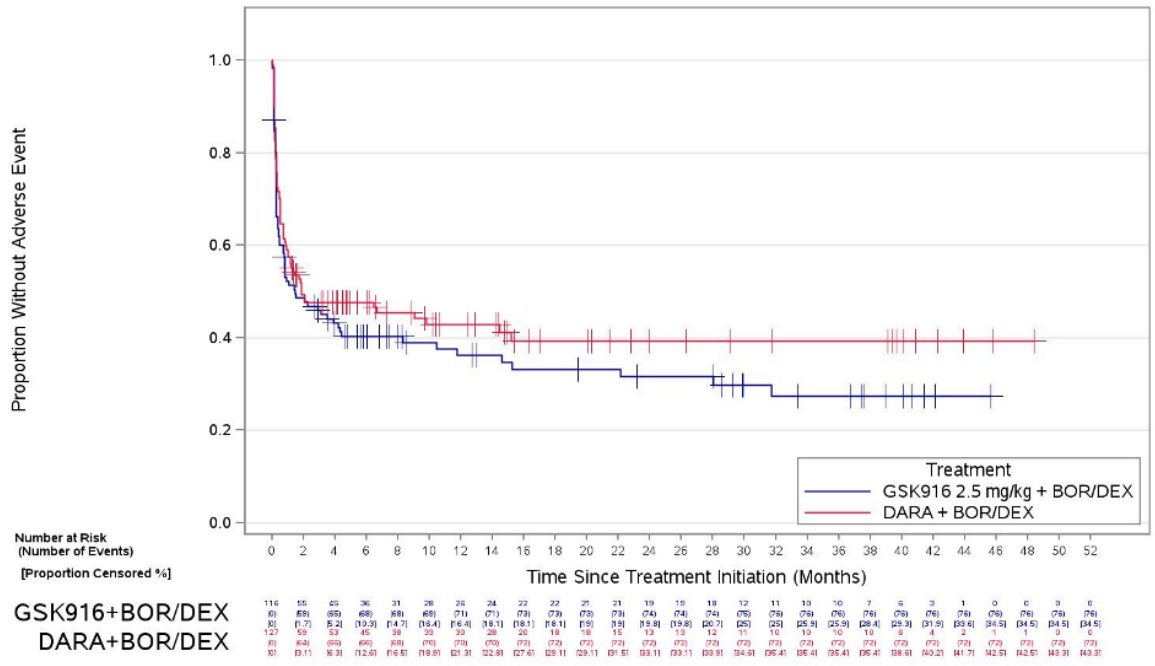

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Untersuchungen nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

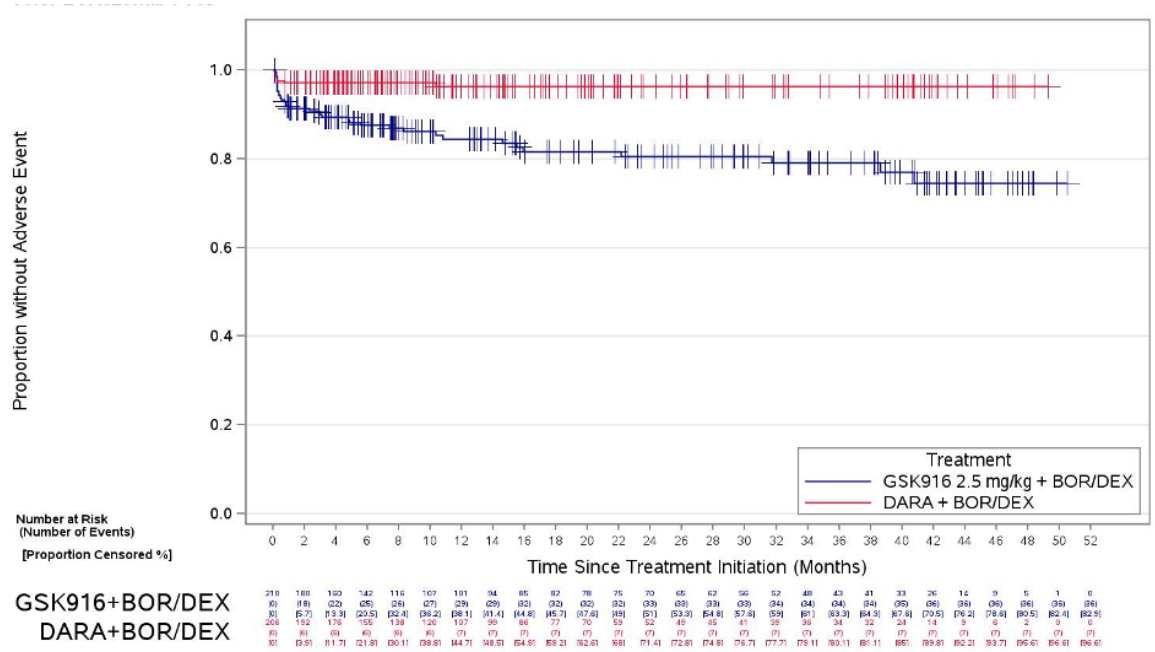

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

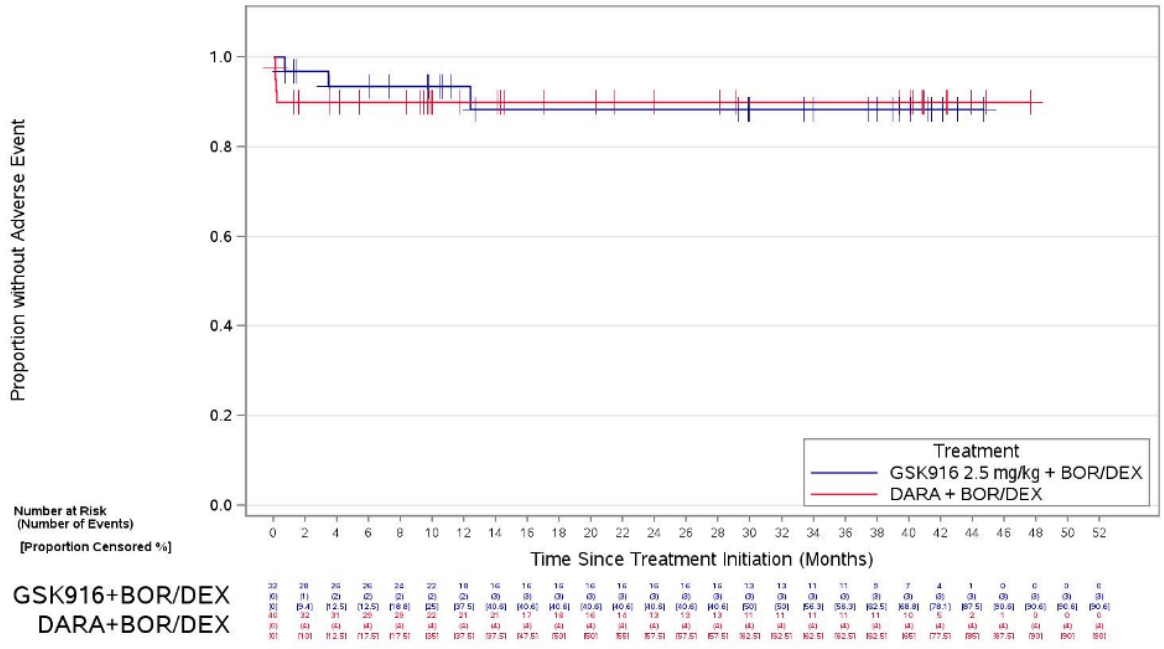

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Gamma-Glutamyltransferase erhöht nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

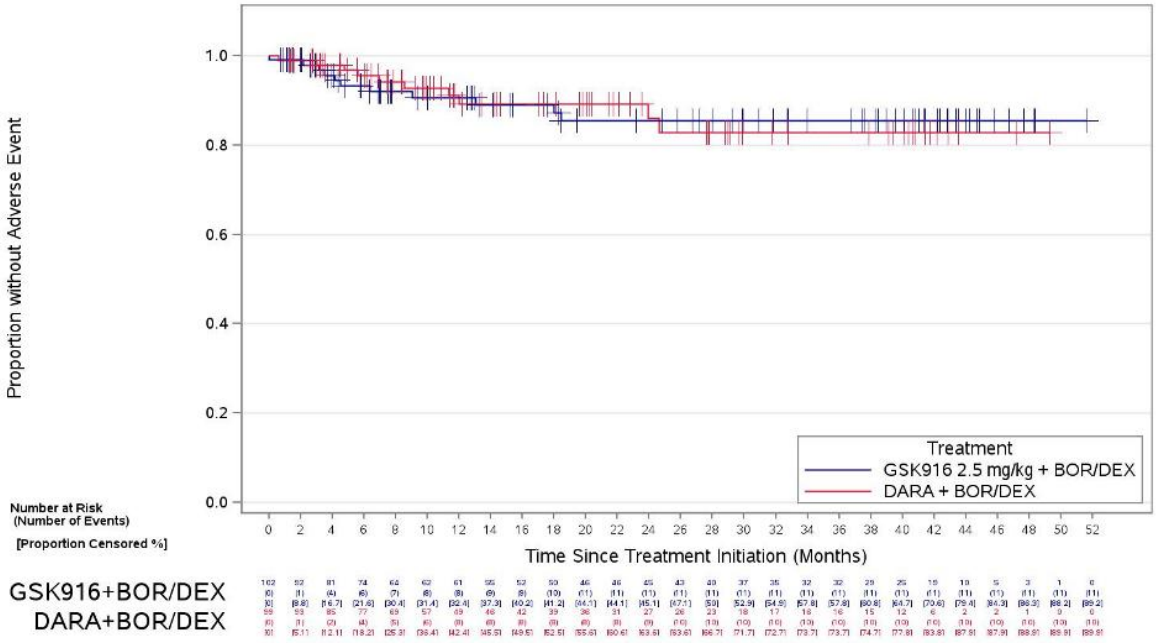

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerz in einer Extremität nach „R-ISS: I“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

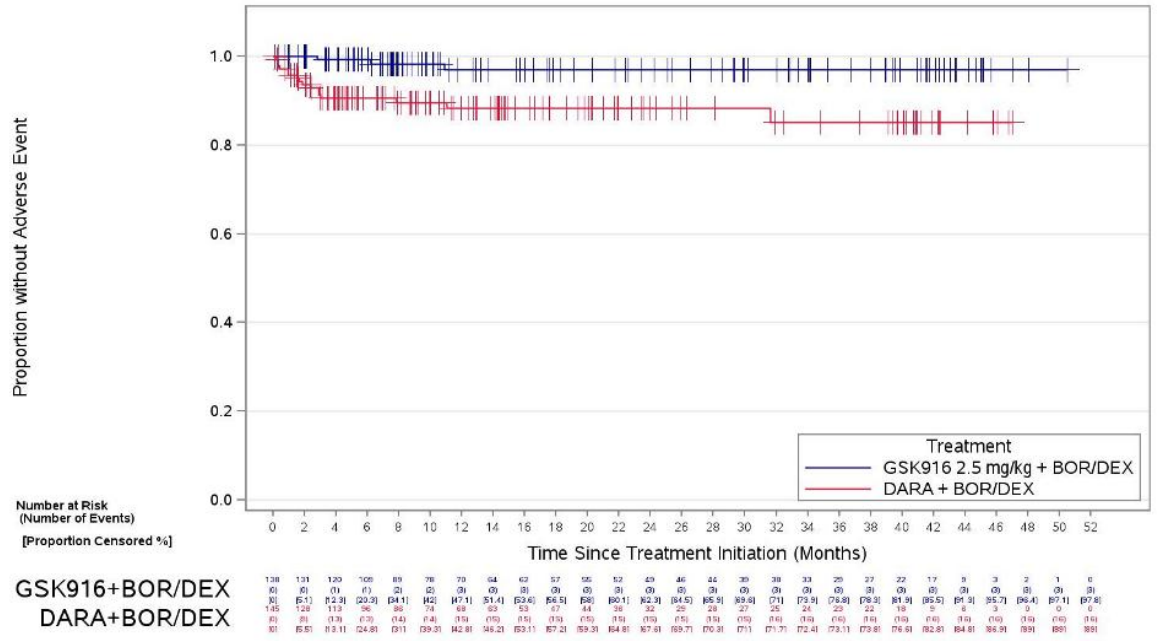

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach PT – Schmerz in einer Extremität nach „R-ISS: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

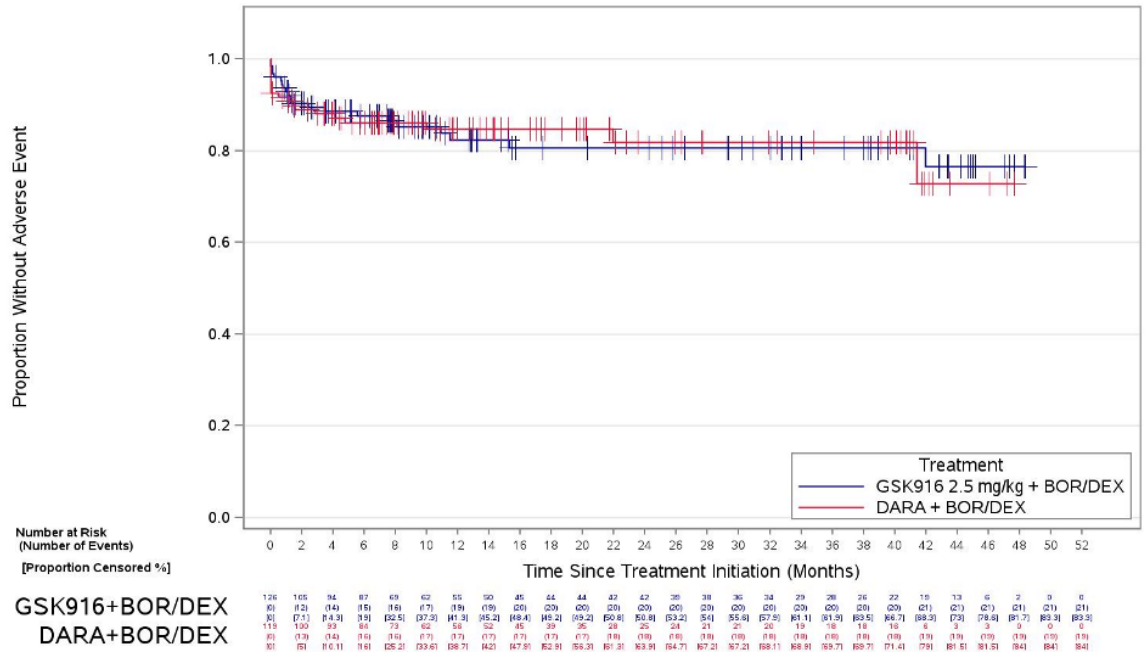

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen nach „Region: Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

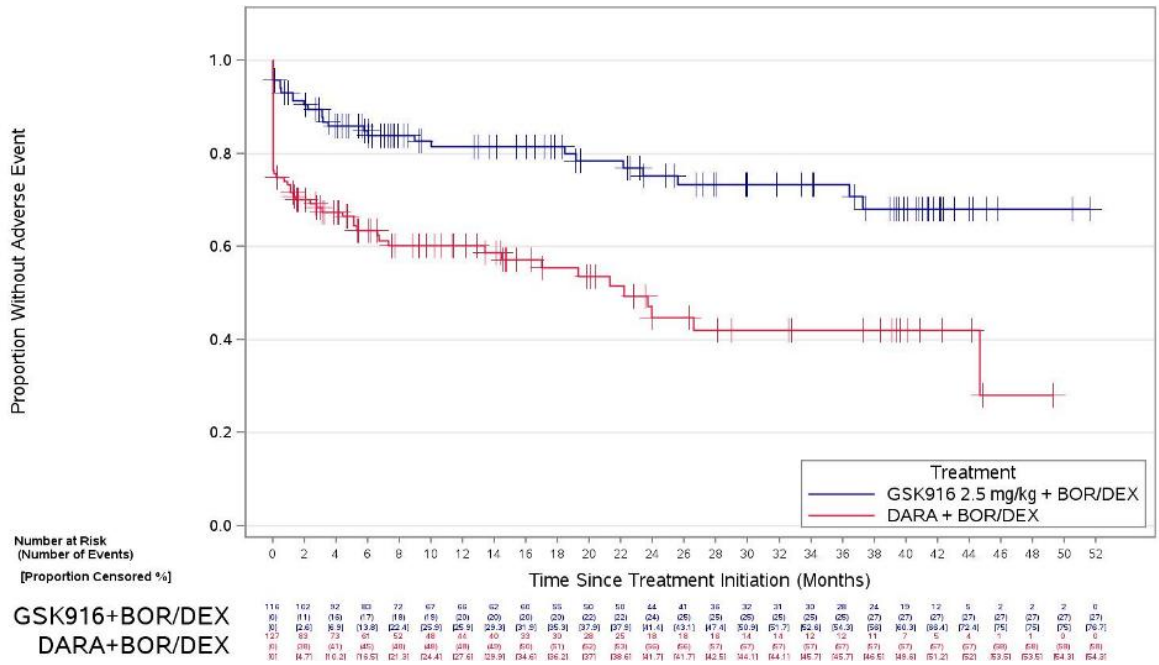

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE jeglichen Schweregrades nach SOC – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen nach „Region: Nicht-Europa“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM7 **SOC – PT** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
SOC Untersuchungen					
Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib					
Ja	77/210 (37)	NBB [34,5; -]	35/206 (17)	NBB [NBB; NBB]	2,41 [1,61; 3,59] < 0,00001
Nein	4/32 (13)	NBB [NBB; NBB]	9/40 (23)	NBB [38,0; NBB]	0,51 [0,16; 1,67] 0,2585

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für die SOC „Untersuchungen“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-188 und Abbildung 4-189 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

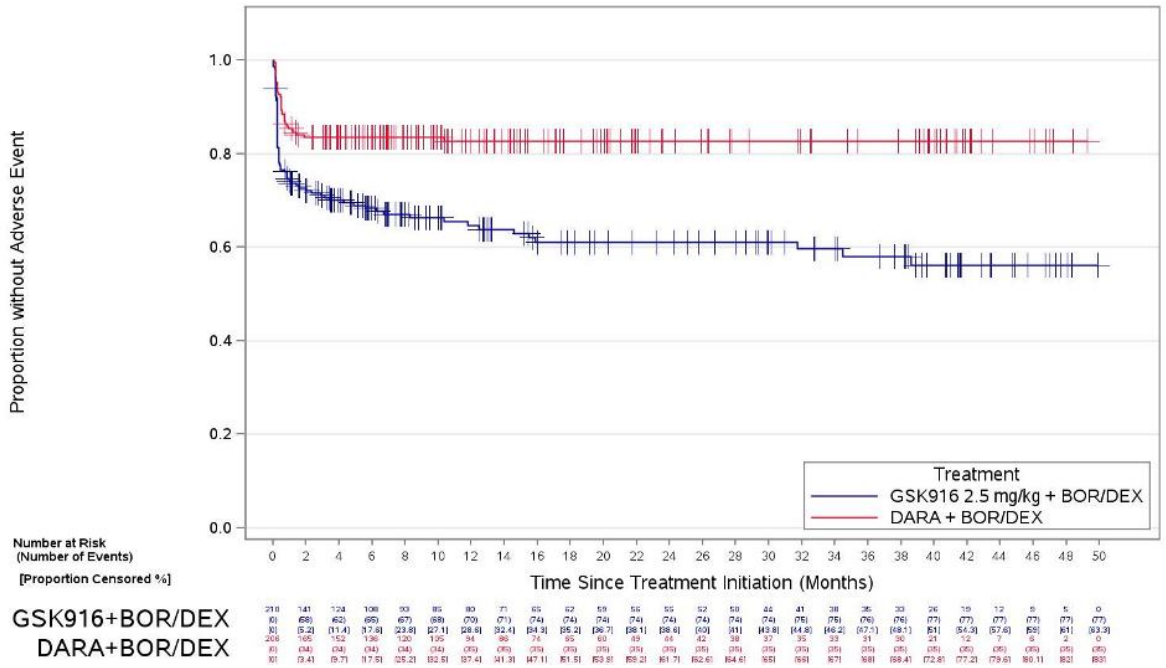

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

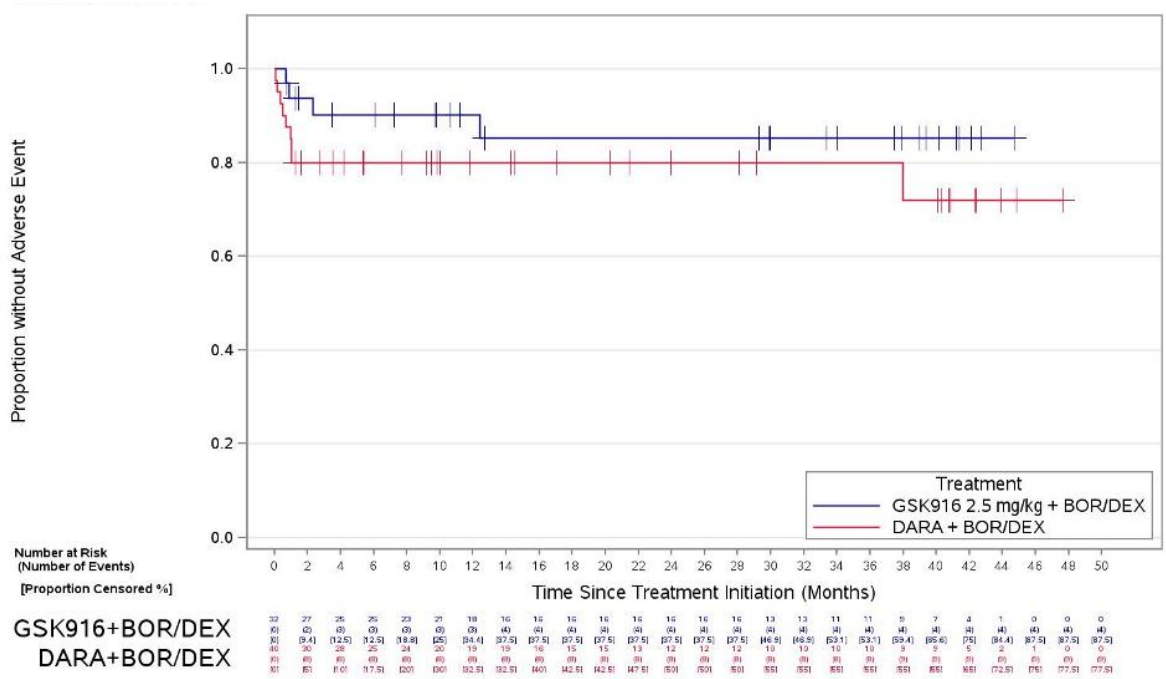

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen nach „Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Nein“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **SOC – PT** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Geschlecht					
Männlich	5/128 (4)	NBB [NBB; NBB]	7/139 (5)	NBB [NBB; NBB]	0,70 [0,22; 2,22] 0,5465
Weiblich	15/114 (13)	NBB [NBB; NBB]	2/107 (2)	NBB [NBB; NBB]	7,09 [1,62; 31,06] 0,0024

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für die gesamte SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“. Der Effekt ist in der Subgruppenkategorie „Geschlecht: männlich“ entgegengerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Geschlecht: weiblich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant.

Abbildung 4-190 und Abbildung 4-191 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

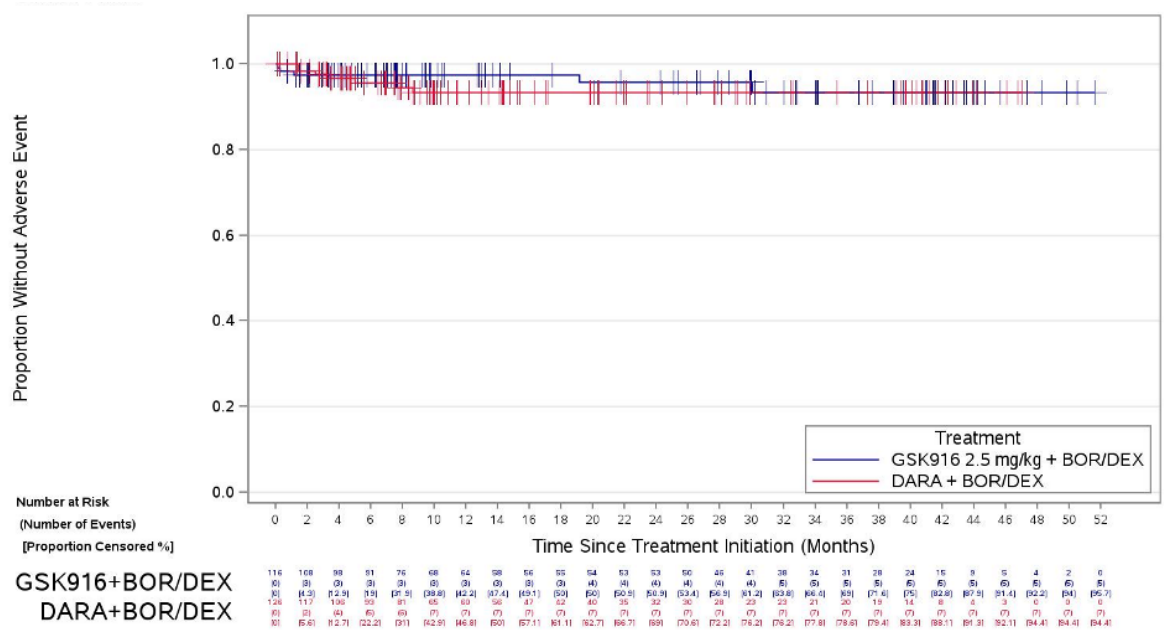

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach „Geschlecht: männlich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

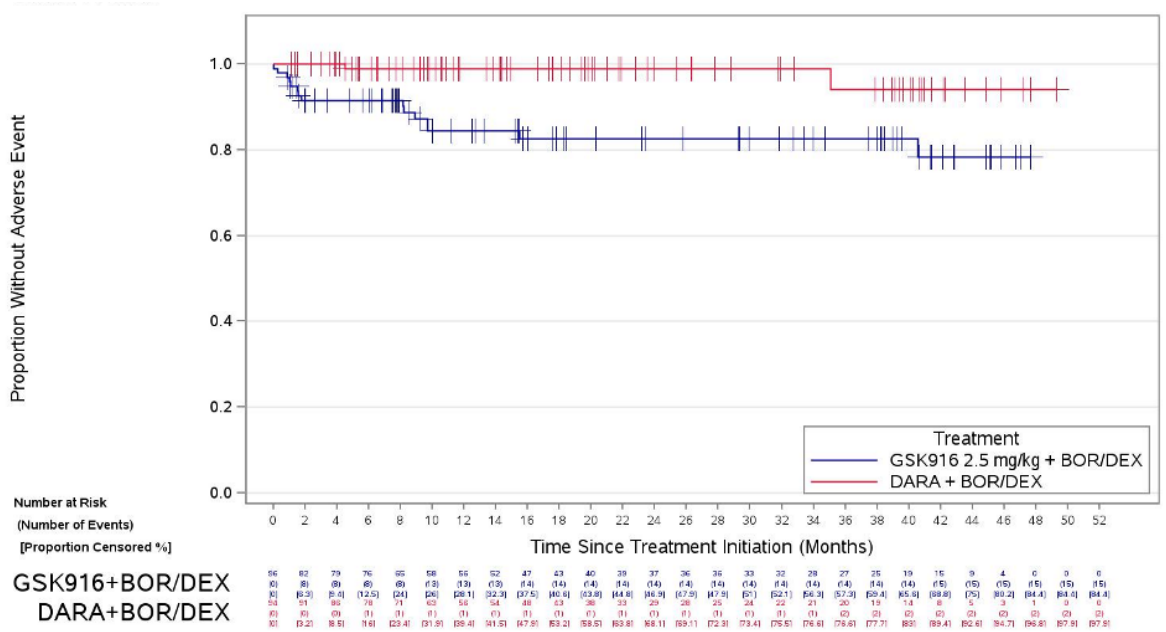

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach „Geschlecht: weiblich“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Jegliche korneale Ereignisse

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für jegliche korneale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Jegliche korneale Ereignisse					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2					
1–3	168/212 (79)	1,4 [1,4; 1,9]	72/220 (33)	45,6 [26,4; -]	5,55 [4,15; 7,41] < 0,00001
≥ 4	26/30 (87)	1,7 [1,2; 2,4]	3/26 (12)	NBB [7,7; NBB]	71,71 [9,38; 548,23] < 0,00001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle:GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt jegliche korneale Ereignisse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2“ (Interaktions-p-Wert = 0,0398). In beiden Subgruppenkategorien ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant.

Abbildung 4-192 und Abbildung 4-193 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

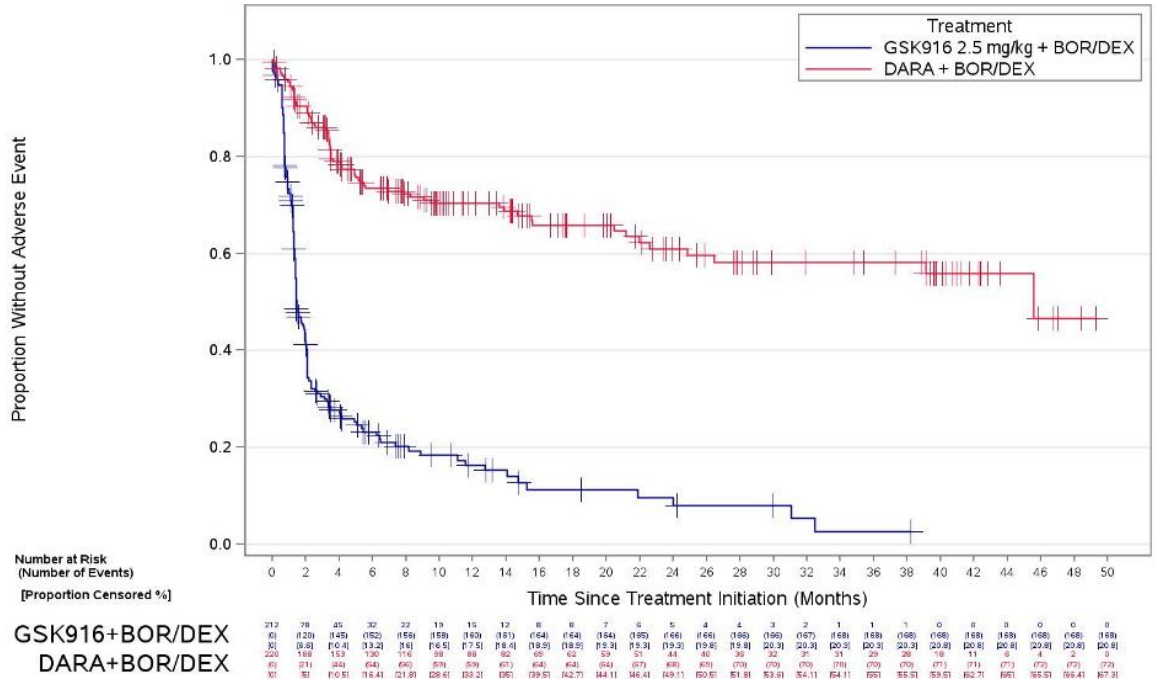

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten jeglichen kornealen Ereignis nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

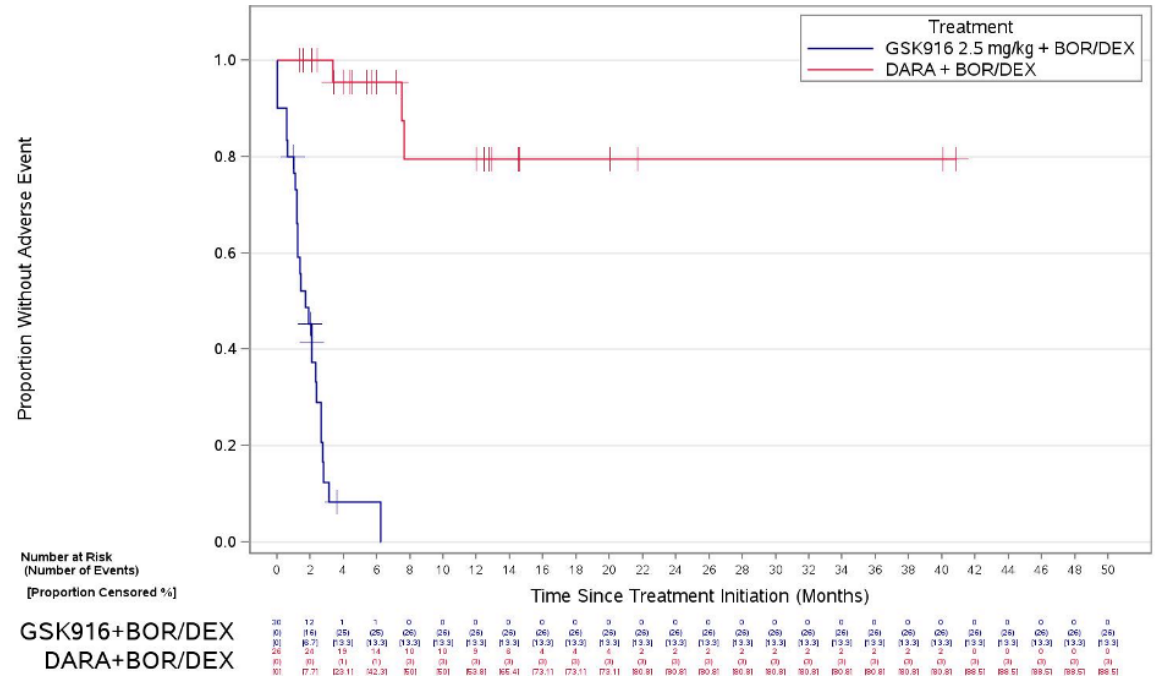

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten jeglichen kornealen Ereignis nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Jegliche Thrombozytopenien

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für jegliche Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Jegliche Thrombozytopenie					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 2					
1–3	186/212 (88)	0,3 [NBB; NBB]	137/220 (62)	1,0 [0,7; 1,2]	2,45 [1,96; 3,07] < 0,00001
≥ 4	26/30 (87)	0,3 [0,3; 0,4]	23/26 (88)	0,5 [0,3; 1,1]	1,23 [0,70; 2,17] 0,52938

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt jegliche Thrombozytopenie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2“. In der Subgruppenkategorie „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch nicht signifikant.

Abbildung 4-194 und Abbildung 4-195 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

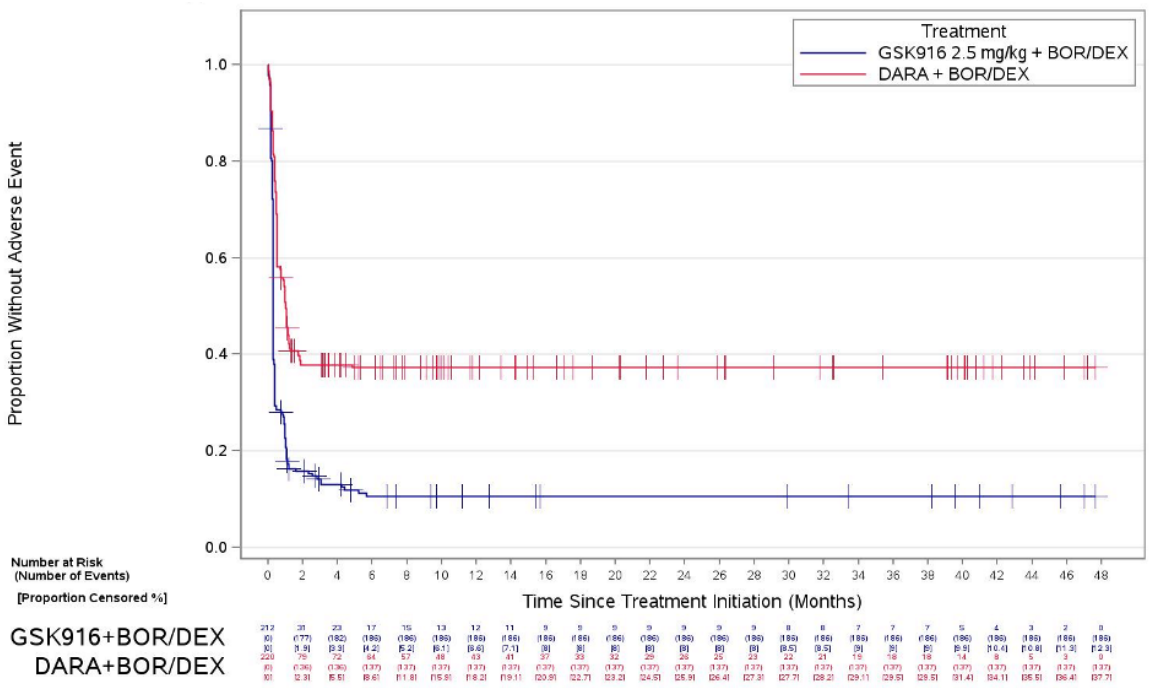

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten jeglichen Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: 1–3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

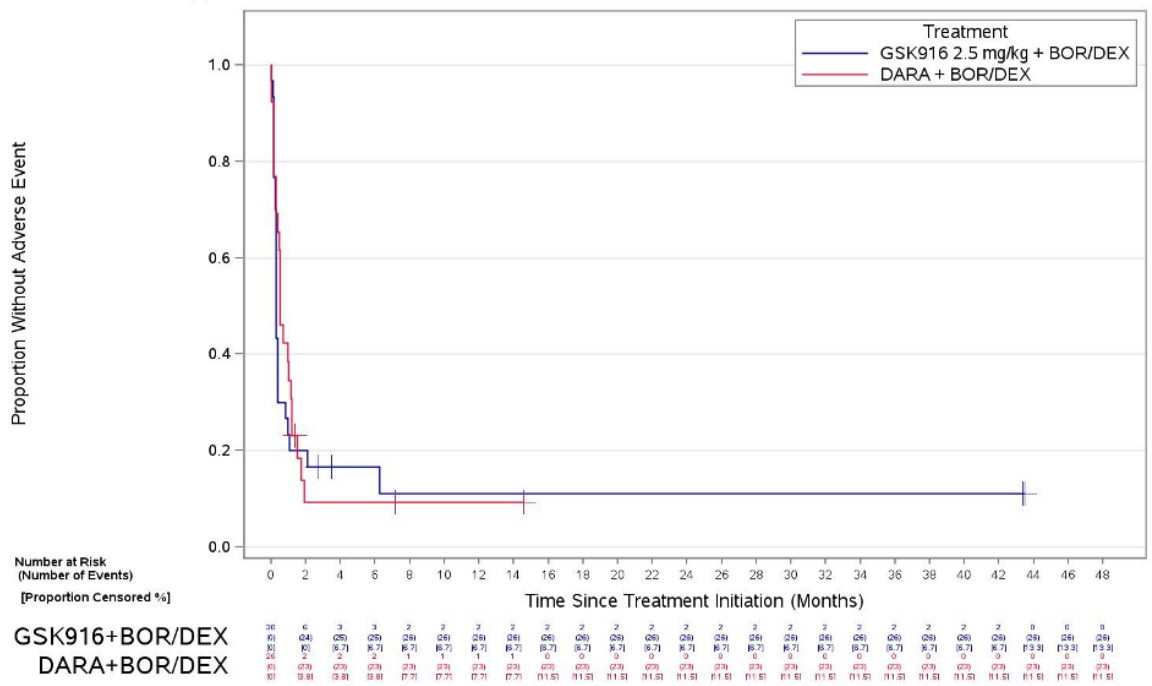

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten jeglichen Thrombozytopenie nach „Anzahl vorausgegangene Therapielinien 2: ≥ 4“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse – Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Alter					
< 65 Jahre	91/121 (75)	0,3 [0,3; 0,4]	47/124 (38)	NBB [NBB; NBB]	3,15 [2,20; 4,49] < 0,00001
65–< 75 Jahre	65/84 (77)	0,4 [0,3; 0,9]	55/94 (59)	1,0 [0,5; NBB]	1,79 [1,25; 2,57] 0,00150
≥ 75 Jahre	20/37 (54)	2,3 [0,3; -]	11/28 (39)	NBB [0,7; NBB]	1,61 [0,77; 3,36] 0,21688

DREAMM-7 **Endpunkt** ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	B-Vd		D-Vd		B-Vd vs. D-Vd
	n/N (%)	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Region					
Europa	84/126 (67)	1,0 [0,4; 2,2]	59/119 (50)	2,9 [1,2; NBB]	1,68 [1,20; 2,34] 0,00266
Nicht-Europa	92/116 (79)	0,3 [0,3; 0,4]	54/127 (43)	NBB [1,2; NBB]	3,13 [2,23; 4,41] < 0,00001

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 entspricht einem geringeren Risiko mit B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt schwere Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. In den Subgruppenkategorien „Alter: < 65 Jahre“ und „Alter: 65–< 75 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Alter: ≥ 75 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch nicht signifikant.

Es zeigte sich zudem ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. In den Subgruppenkategorien „Region: Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „Region: Nicht-Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenfalls statistisch signifikant.

Abbildung 4-196 bis Abbildung 4-200 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

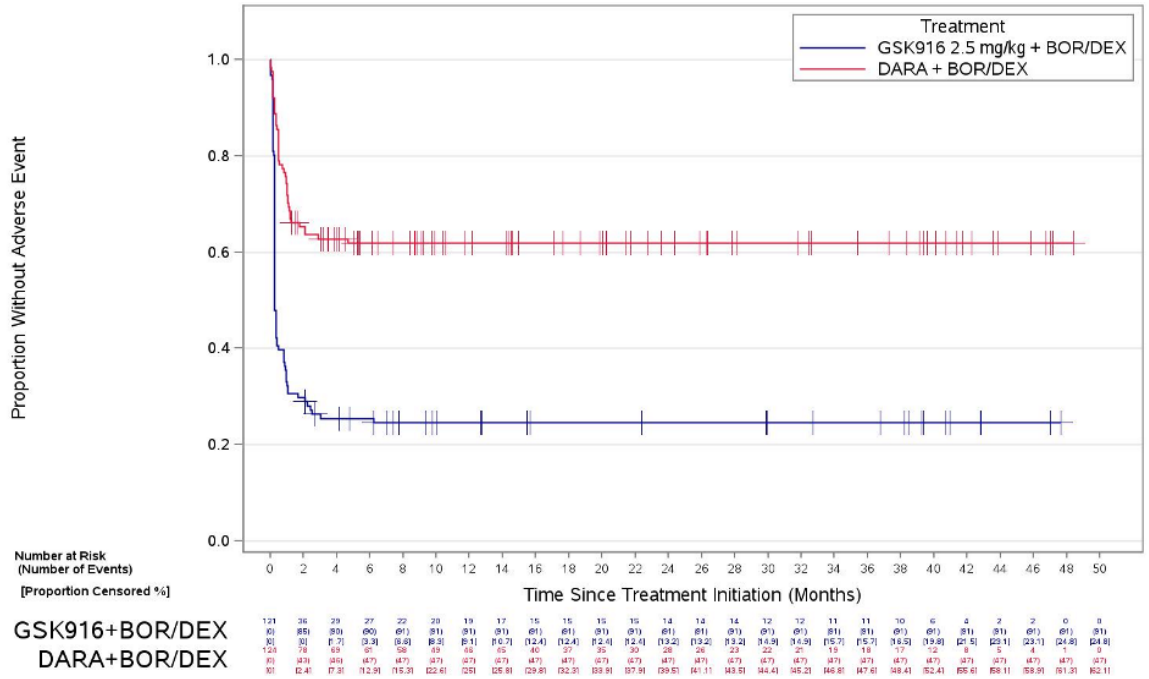

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Alter: < 65 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

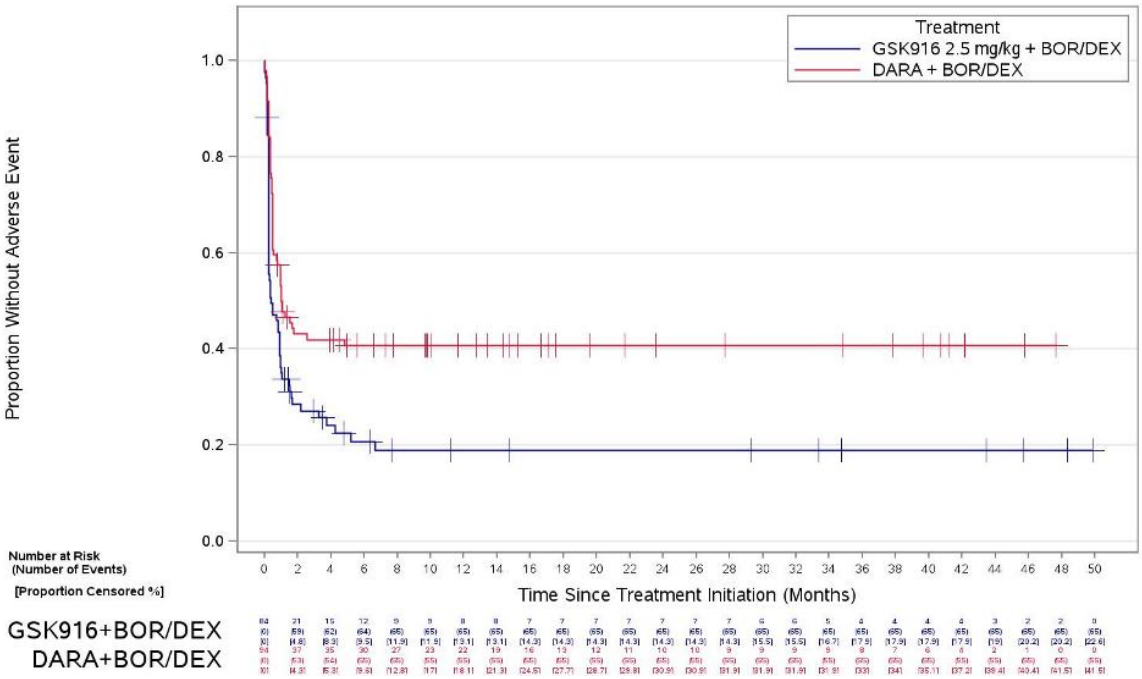

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Alter: 65–< 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

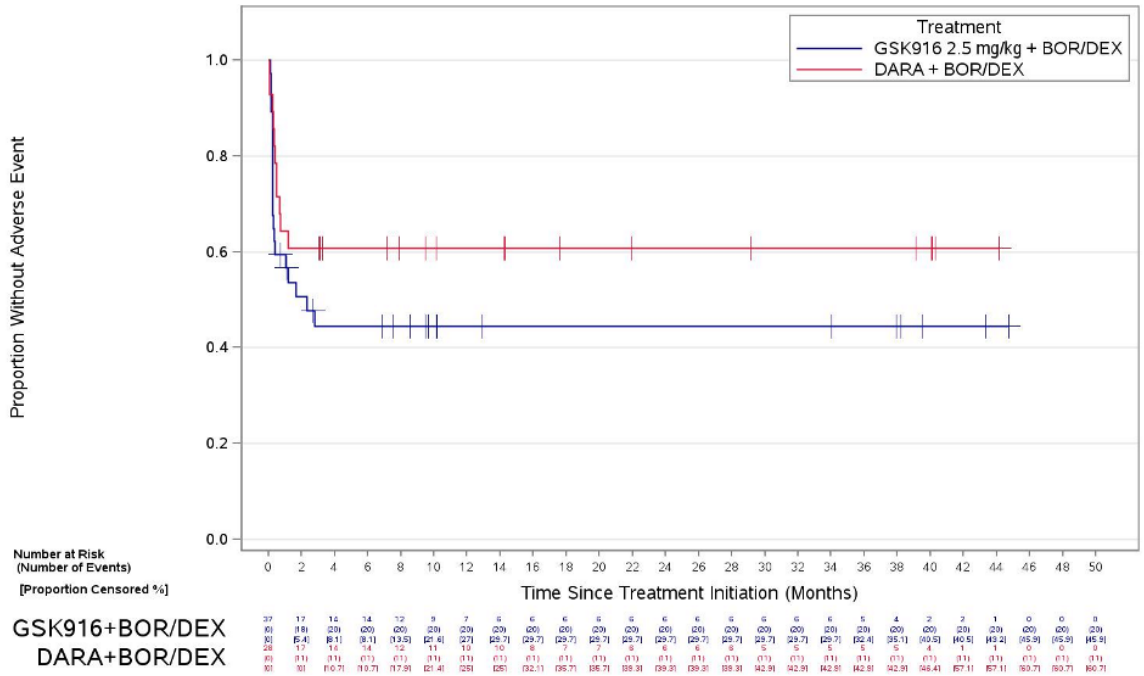

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Alter: ≥ 75 Jahre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

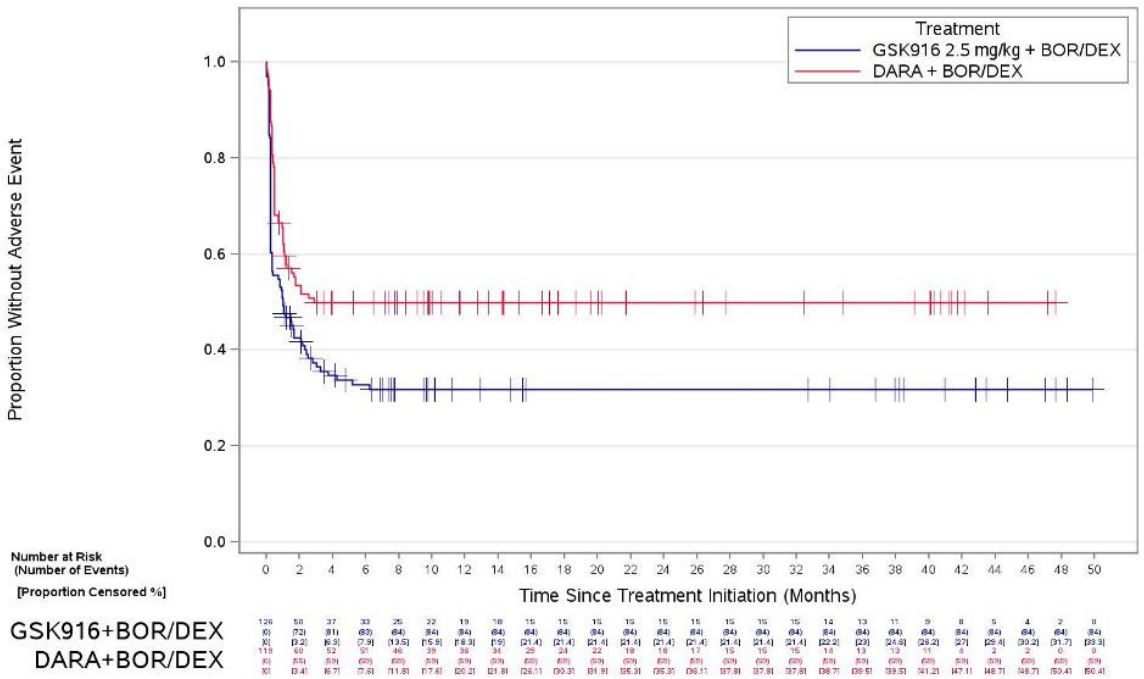

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Region: Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

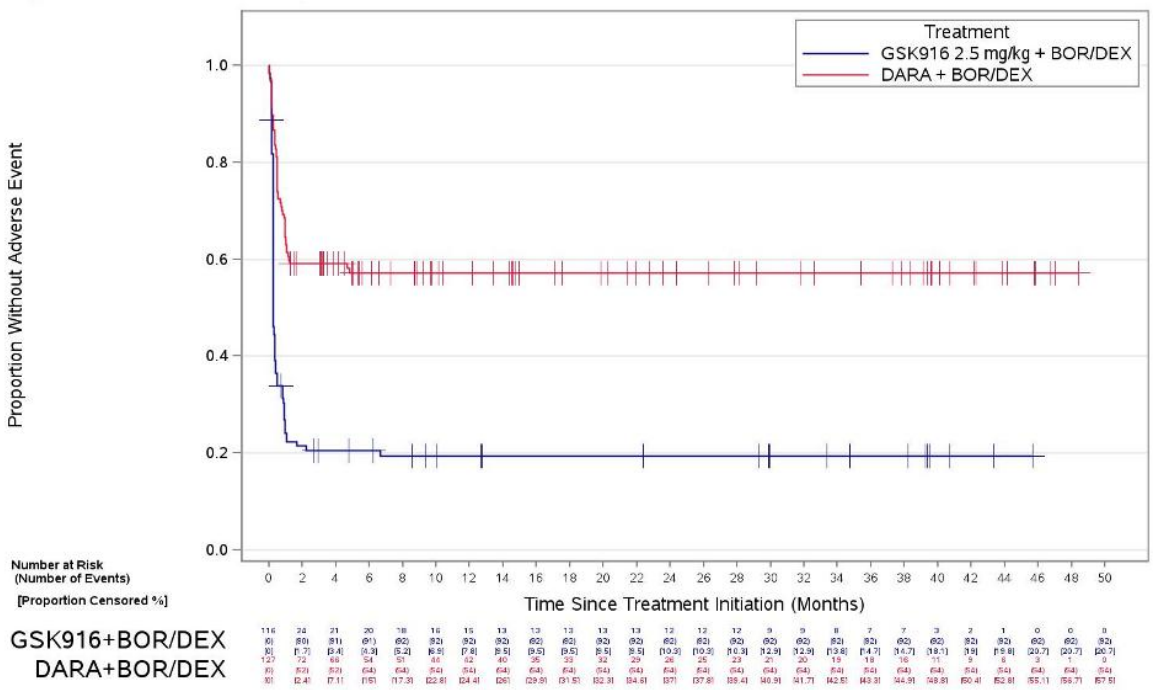

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) nach „Region: Nicht-Europa“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt OSDI – RCT

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; $p < 0,05$) für OSDI – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**Inverses HR[b] [95%-KI]** **p-Wert[c]**
Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verbesserung					
R-ISS Stadium					
I	8/102 (8)	NBB [NBB; NBB]	15/99 (15)	NBB [NBB; NBB]	2,31 [0,98; 5,48] 0,04933
II/III	23/138 (17)	NBB [NBB; NBB]	14/145 (10)	NBB [NBB; NBB]	0,64 [0,33; 1,23] 0,17674

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Inverses HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein inverses HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Es zeigte sich für den Endpunkt **OSDI Gesamtscore – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 Punkte** ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „R-ISS Stadium“. In der Subgruppenkategorie „I“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppenkategorie „II/III“ ist der Effekt entgegengerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Abbildung 4-201 und Abbildung 4-202 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

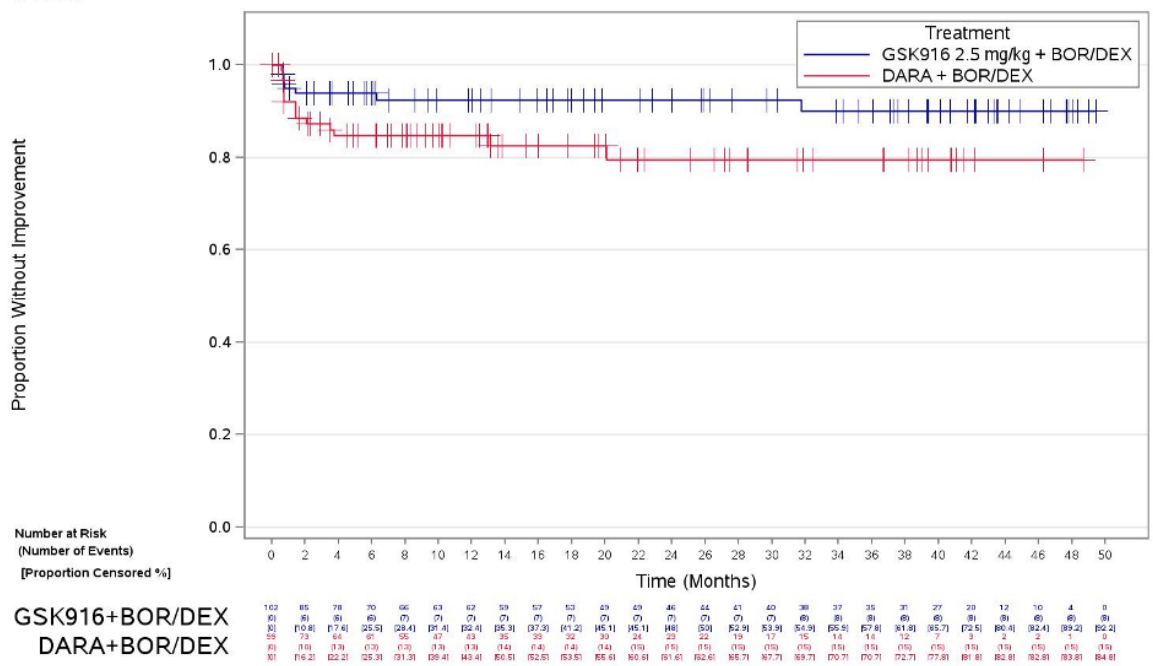

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore nach „R-ISS: I“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

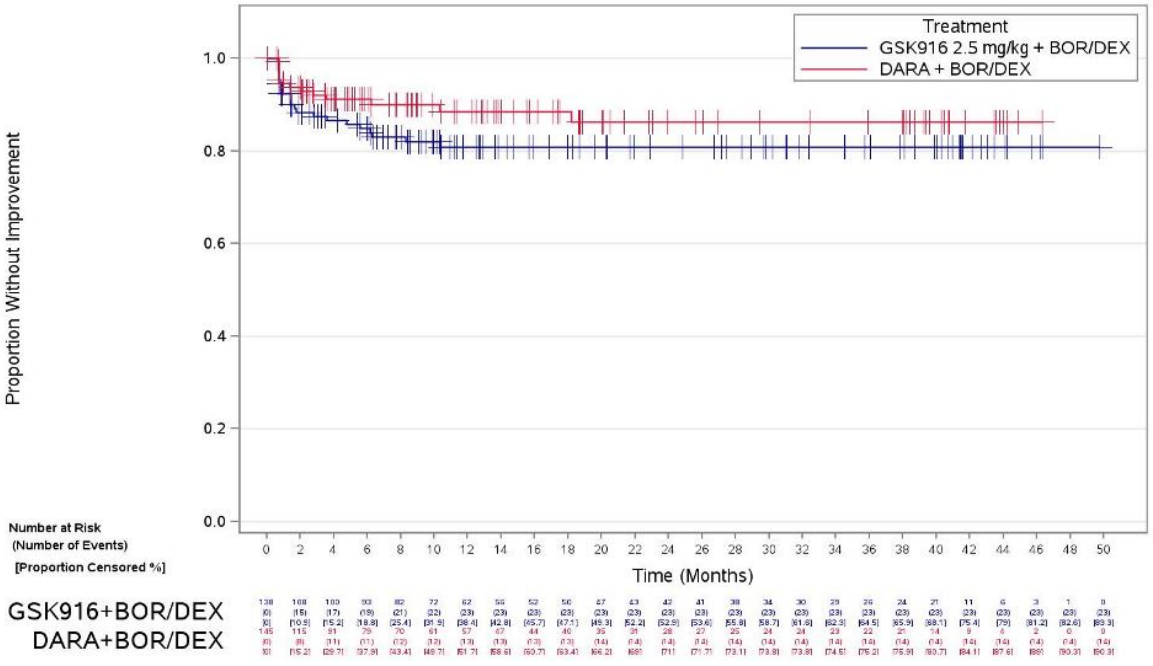

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Endpunktes OSDI – Gesamtscore nach „R-ISS: II/III“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse (Subgruppenmerkmal mit signifikanter Interaktion; p < 0,05) für OSDI – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DREAMM-7	**B-Vd**		**D-Vd**		**B-Vd vs. D-Vd**
Endpunkt ***Subgruppenmerkmal*** Subgruppenkategorie	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**n/N (%)**	**Median [95%-KI][a] in Monaten**	**HR[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
Okuläre Symptome – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1					
1	88/242 (71)	2,2 [2,1; 3,5]	19/246 (45)	NBB [NBB; NBB]	7,16 [4,47; 11,47] < 0,00001
2/3	66/242 (75)	2,1 [1,9; 3,3]	35/246 (44)	13,6 [NBB; NBB]	2,87 [1,89; 4,36] < 0,00001
≥ 4	18/242 (60)	2,2 [1,5; 3,1]	6/246 (23)	29,7 [9,0; NBB]	3,15 [1,24; 8,02] 0,01239
Sehkraftbezogene Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1					
1	100/242 (81)	1,7 [1,4; 2,1]	34/246 (33)	21,5 [NBB; NBB]	5,38 [3,67; 7,89] < 0,00001
2/3	71/242 (81)	1,7 [1,4; 2,1]	48/246 (35)	3,4 [26,3; NBB]	2,53 [1,74; 3,68] < 0,00001
≥ 4	24/242 (80)	1,4 [1,4; 2,2]	9/246 (35)	29,7 [2,1; NBB]	3,35 [1,54; 7,29] 0,00149

Datenschnitt: 07.10.2024, Analysepopulation: Safety-Population

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: HR (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für B-Vd im Vergleich zu D-Vd.

c: 2-seitiger p-Wert aus nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

Für den Endpunkt **OSDI Okuläre Symptome – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 16,67 Punkte** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1“. In allen 3 Subgruppenkategorien „1“, „2/3“ und „≥ 4“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant.

Für den Endpunkt **OSDI Sehkraftbezogene Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1“. In allen Subgruppenkategorien „1“, „2/3“ und „≥ 4“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant.

Abbildung 4-203 bis Abbildung 4-208 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse.

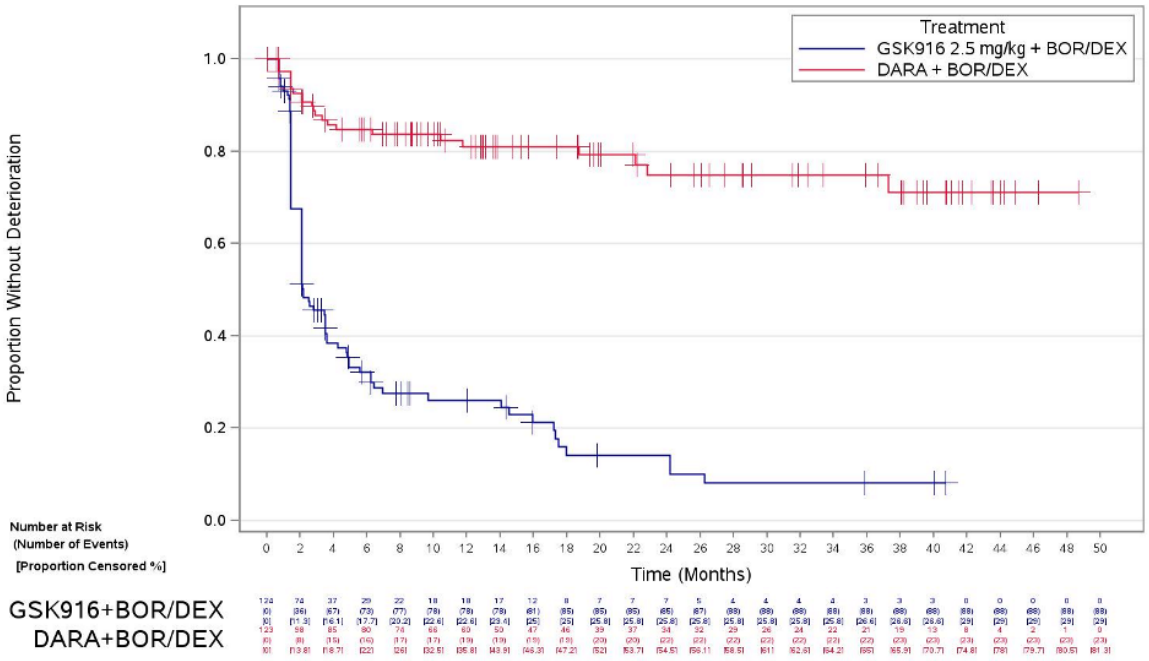

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

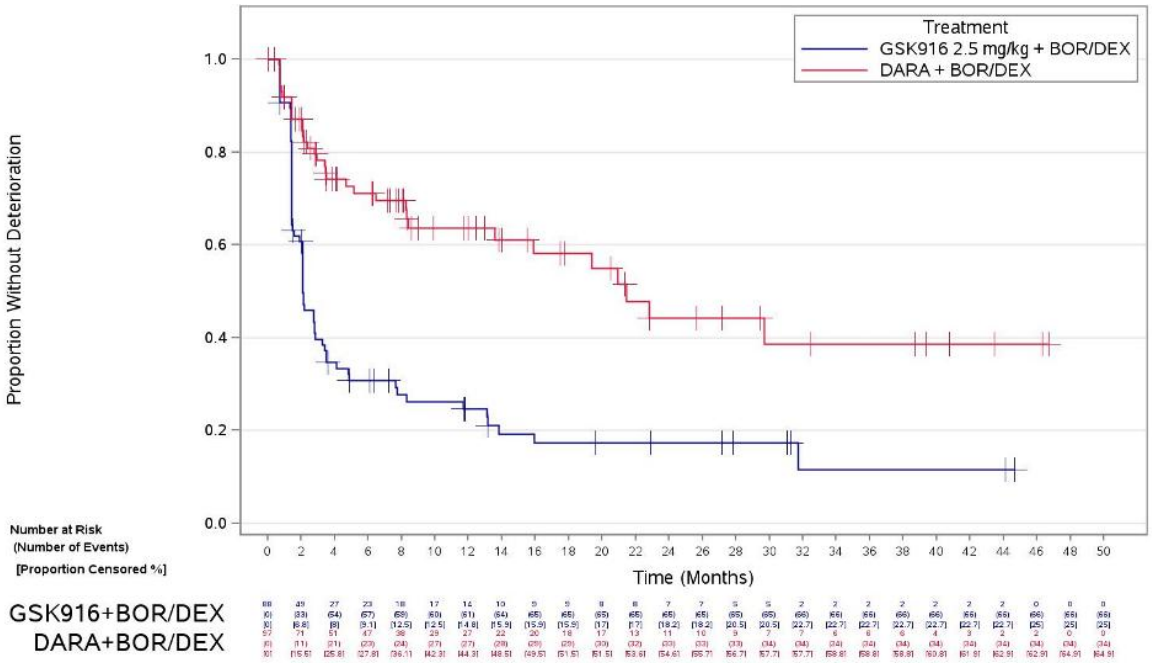

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

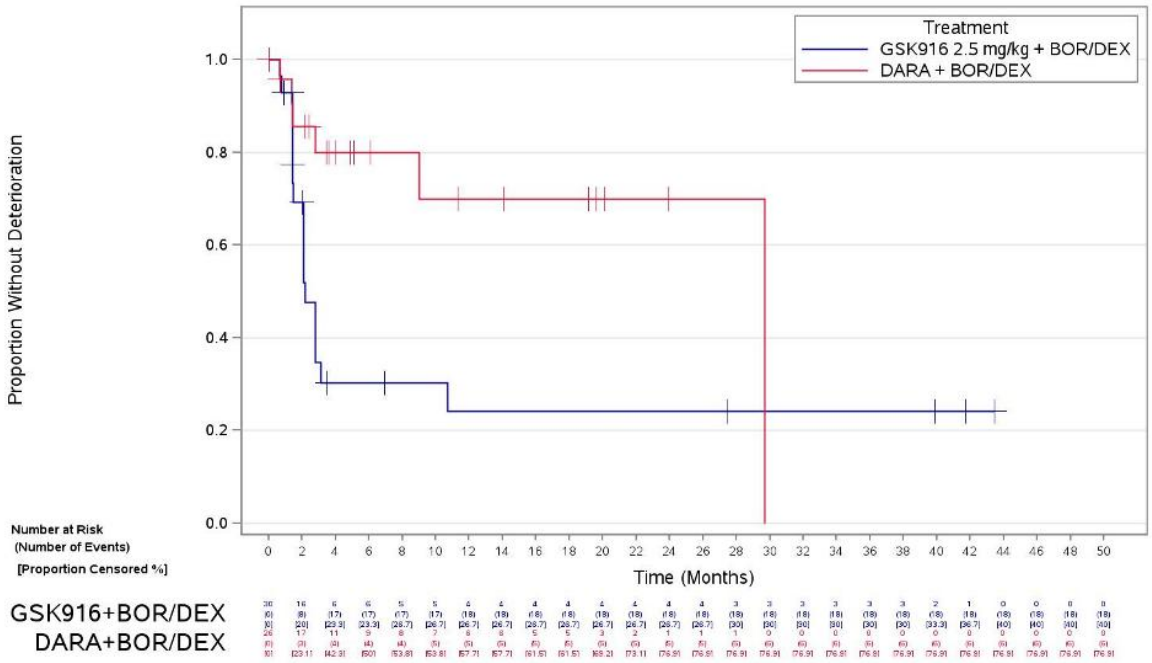

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Okuläre Symptome nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

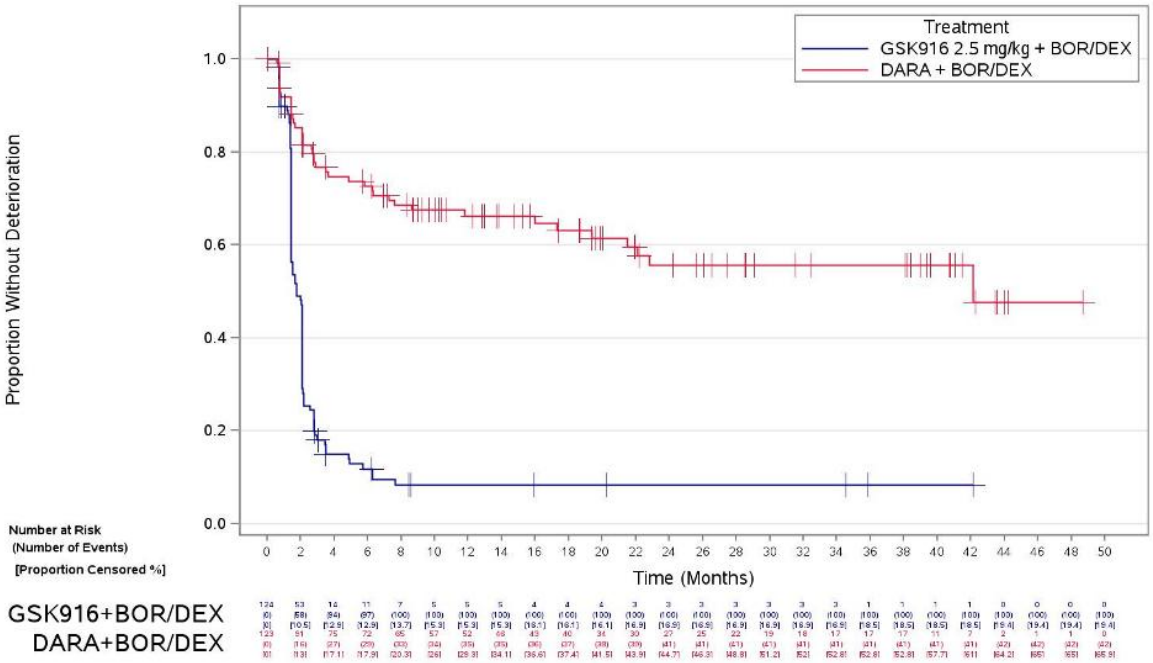

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 1“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

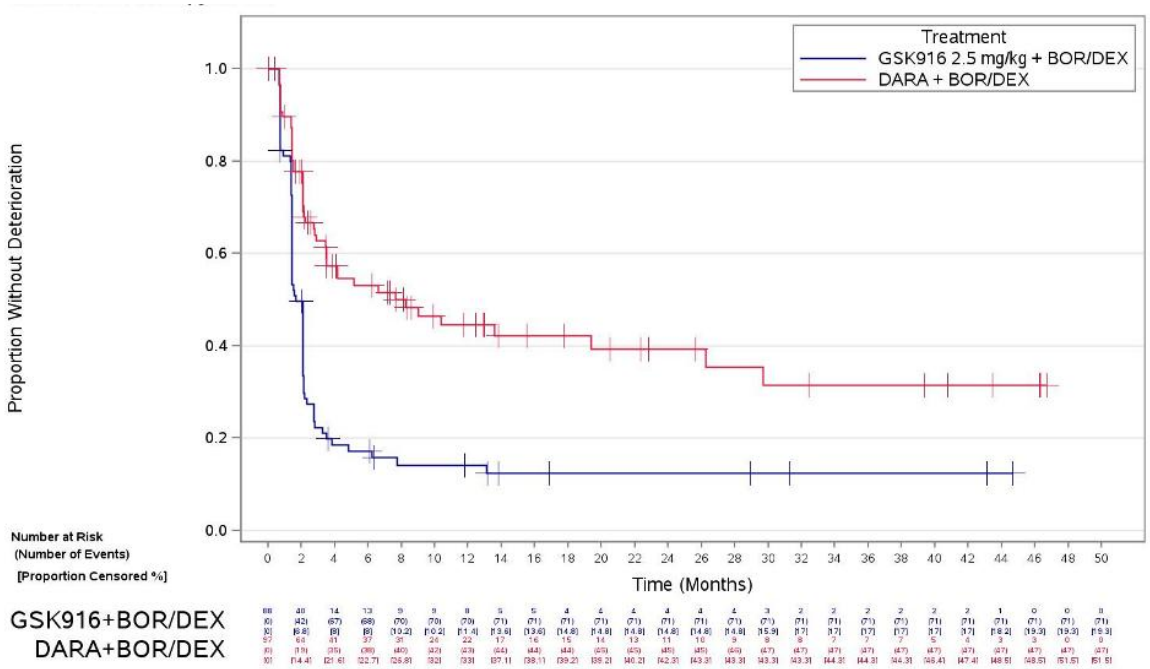

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: 2/3“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2026

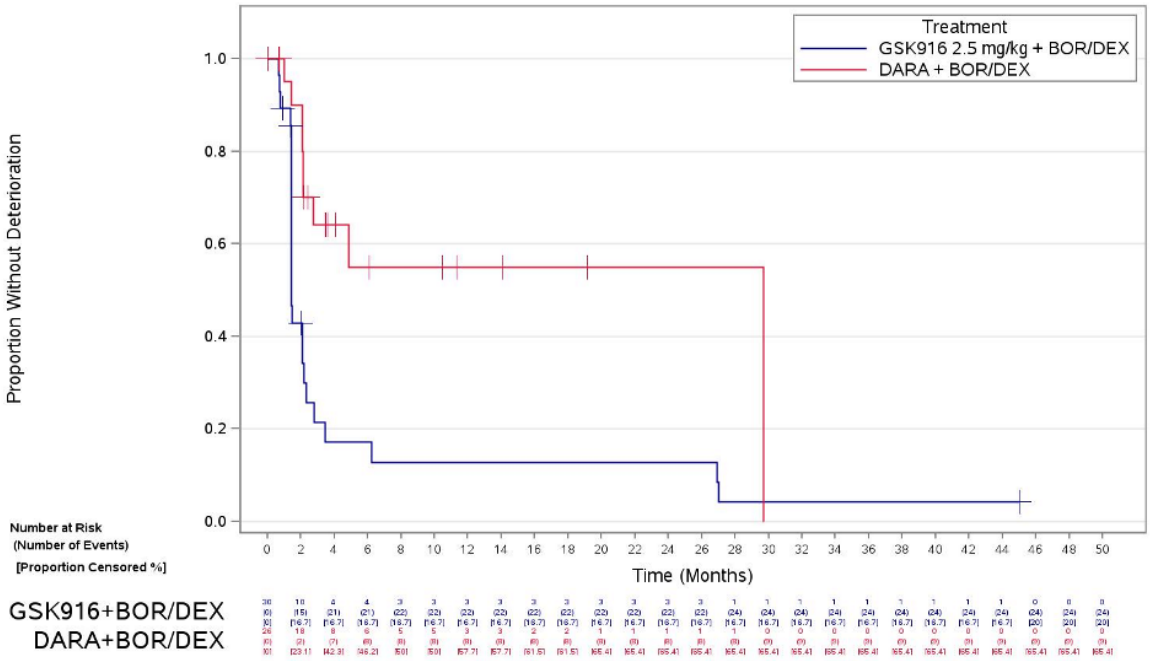

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Endpunktes OSDI – Sehkraftbezogene Funktion nach „Anzahl vorausgegangener Therapielinien 1: ≥ 4“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.
Quelle: GSK 2026

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-126 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-128: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-128 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-129: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-130: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-131 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-132: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin im vorliegenden AWG liegt die randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, Phase-III-Studie DREAMM-7 vor. Die Studie entspricht gemäß VerfO des G-BA der Evidenzstufe Ib und somit der höchstmöglichen Evidenzstufe. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte unter Verwendung des zentralen interaktiven Response-Technologie-Systems RAMOS NG zur Erstellung einer computergenerierten Randomisierungssequenz. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verdeckt. Es waren keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar, da die durchgeführten Analysen im Voraus im SAP und Studienprotokoll definiert wurden. Eventuelle nachträgliche Modifikationen stellen lediglich verschiedene Darstellungen der präspezifizierten Analysen dar. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte für die Studie DREAMM-7 somit ausgeschlossen werden. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Um die potenzielle Auswirkung des offenen Studiendesigns auf die Endpunkte OS, PFS, PFS2, TTP, Ansprechen und MRD-Negativitätsrate zu minimieren, wurden in der Studie DREAMM-7 die Angaben entweder standardisiert erfasst und/oder anhand der IMWG-Kriterien von einem unabhängigen, IRC bewertet. Damit kann das Verzerrungspotential für die Wirksamkeitsendpunkte als niedrig eingestuft werden. Trotz der ebenfalls standardisierten Erhebung der UE sowie der

vollständigen und transparenten Darstellung der Studienabbruchsgründe, kann aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm eine Verzerrung der Sicherheitsendpunkte nicht ausgeschlossen werden. Auch für die folgenden patientenberichteten Endpunkte kann aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC-IL52, EQ-5D VAS, PGI-Items, PRO-CTCAE, OSDI und FACT-GP5. Zudem lagen die Rücklaufquoten bereits meist ab Woche 28 unter 70%. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten und des hohen Verzerrungspotenzials sind die patientenberichteten Endpunkte für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet.

Insgesamt ist aufgrund des Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Ebene der Endpunkte OS, PFS, PFS2, TTP, Ansprechen und MRD-Negativitätsrate auszugehen. Entsprechend ist die Studie DREAMM-7 aufgrund ihrer hohen Studienqualität für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Die Studie DREAMM-7 stellt die relevante zulassungsbegründende Studie für B-Vd für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, dar. In der Studie DREAMM-7 wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben, die eine Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens in den relevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit ermöglichen. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Endpunkt mit hohem Verzerrungspotenzial und dementsprechend niedriger Ergebnissicherheit vor. Die für die Hauptanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten insgesamt keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Effektmodifikationen, weshalb sie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden. Die hohe Studienqualität der Studie DREAMM-7 sowie das niedrige Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität ermöglichen bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte, dass die Aussagekraft dieser Effekte als **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die entsprechenden Endpunkte klassifiziert werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

B-Vd ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von B-Vd gegenüber der zVT wurden auf Basis der Studie DREAMM-7 abgeleitet.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte dabei unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (BMJV 2025).

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des aktuellen und relevanten Datenschnitts zum 07. Oktober 2024 sowie für das OS zusätzlich die Ergebnisse der Survival Analyse 1 zum 09. Januar 2026 dargestellt. Für den Endpunkt PFS wurde der letzte verfügbare Datenschnitt zum 02. Oktober 2023 herangezogen (siehe Tabelle 4-134).

Tabelle 4-134: Ausmaß des Zusatznutzens von B-Vd vs. D-Vd für patientenrelevante Endpunkte

	B-Vd vs. D-Vd[a]	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS	HR = 0,58 [0,43; 0,79] p = 0,00046 Median nicht erreicht[b]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
OS[c]	HR = 0,62 [0,46; 0,82] p = 0,00085 Median nicht erreicht vs. 58,3 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

	B-Vd vs. D-Vd[a]	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
PFS[d]	HR = 0,41 [0,31; 0,53] p < 0,00001 Median: 36,6 vs. 13,4 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS2	HR = 0,59 [0,45; 0,77] p = 0,00011 Median nicht erreicht vs. 33,4 Monate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTP	HR = 0,37 [0,28; 0,49] p < 0,00001 Median: 45,8 vs. 16,0 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
ORR	Inverses RR = 0,86 [0,78; 0,94] p = 0,00146	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
CRR	Inverses RR = 0,49 [0,36; 0,67] p = 0,00001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VGPRR+	Inverses RR = 0,70 [0,60; 0,82] p = 0,00001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
CBR	Inverses RR = 0,88 [0,81; 0,95] p = 0,00209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
DoR	Inverses HR = 0,47 [0,35; 0,63] p < 0,00001 Median: 40,8 vs. 17,8 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund PD)	Inverses HR = 0,41 [0,30; 0,56] p < 0,00001 Median: 45,6 vs. 20,0 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR)	Inverses RR = 0,41 [0,27; 0,63] p = 0,00004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)	Inverses RR = 0,46 [0,34; 0,63] p < 0,00001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate	Inverses RR = 0,15 [0,05; 0,42] p = 0,00034	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende (sustained) MRD-Negativitätsrate	Inverses RR = 0,31 [0,16; 0,59] p = 0,00035	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Kein Zusatznutzen, da keine Daten vorliegen, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.		
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrades	HR = 1,33 [1,11; 1,60] p = 0,00150 Median: 0,1 vs. 0,1 Monate	Kein größerer oder geringerer Zusatznutzen belegt[e]

	B-Vd vs. D-Vd[a]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR = 1,96 [1,62; 2,39] p < 0,00001 Median: 0,3 vs. 1,0 Monate	
SUE	HR = 1,44 [1,10; 1,88] p = 0,00697 Median: 17,1 vs. 41,4 Monate	
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR = 1,73 [1,21; 2,49] p = 0,00263 Median nicht erreicht[b]	

a: Datenschnitt vom 07.10.2024

b: Der Median wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht.

c: Datenschnitt vom 09.01.2026

d: Datenschnitt vom 02.10.2023

e: Über alle Sicherheitsendpunkte hinweg zeigten sich sowohl Vor- als auch Nachteile und dementsprechend inkonsistente Ergebnisse für B-Vd gegenüber D-Vd. Die Ergebnisse zur Sicherheit sind folglich als heterogen und durch das offene Studiendesign als verzerrt zu bewerten. Das Nebenwirkungsprofil von Belantamab-Mafodotin ist bei den behandelnden Ärzten bekannt und gilt durch die angemessenen und patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Regel als handhabbar und reversibel (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.3).

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) der DREAMM-7-Studie. Für die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppeneffekte konnten keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen festgestellt werden, die Ergebnisse zeigten sich als robust und konsistent. Daher wurden die Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Endpunkt dar (BMJV 2025). Das OS ist der Goldstandard zum Nachweis eines klinischen Nutzens in onkologischen Studien. Entsprechend wird sowohl vom CHMP der EMA als auch von der FDA die Erhebung des Endpunktes OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien empfohlen (EMA 2023; FDA 2018).

In der Studie DREAMM-7 zeigte sich sowohl zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 als auch zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026 ein statistisch signifikanter und erheblicher klinisch relevanter Vorteil für das OS unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd. Zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 waren im B-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 40,21 Monaten 28% der Patienten verstorben und im D-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 38,21 Monaten 41% der Patienten verstorben. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko zu versterben unter B-Vd um 42%

reduziert (HR [95%- KI]: 0,58 [0,43; 0,79]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 25% der Patienten im B-Vd-Arm unter der Therapie. Zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026 waren im B-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 54,18 Monaten 34% der Patienten verstorben und im D-Vd-Arm nach einer medianen Beobachtungsdauer von 39,72 Monaten 46% der Patienten verstorben. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko zu versterben unter B-Vd um 38% reduziert (HR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,82]). Zudem zeigte sich der Vorteil im OS für B-Vd gegenüber D-Vd zu jedem analysierten Zeitpunkt (Monat 6, 12, 18, 24, 36, 42 und 48). Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts im B-Vd-Arm noch nicht erreicht und lag im D-Vd-Arm bei 58,3 Monaten. Für die Patienten, die B-Vd erhalten haben, konnte jedoch ein voraussichtliches medianes OS (projiziertes OS) von 84 Monaten geschätzt werden (Hungria 2025b).

Die überlegene Wirksamkeit von B-Vd wurde auch durch die Ergebnisse einer NMA gegenüber 12 Kombinationstherapien einschließlich Daratumumab, Isatuximab, Carfilzomib, Selinexor, Ixazomib, Elotuzumab und Pomalidomid für das PFS, OS und ORR bestätigt (Richter 2025). Das Modell stellt eine erweiterte Form der Metaanalyse dar, die es ermöglicht, mehrere Interventionen unter Einbeziehung direkter und indirekter Evidenz zu vergleichen und die relative Wirksamkeit zu der Referenzbehandlung zu untersuchen. Die NMA folgt der international anerkannten PRISMA-Leitlinie, die Transparenz und Standardisierung bei systematischen Reviews und Metaanalysen gewährleistet (Hutton 2015). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von B-Vd gegenüber verschiedenen Wirkstoffkombinationen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Entsprechend zeigte B-Vd im Vergleich zu allen anderen untersuchten Therapieoptionen im AWG eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Erreichens des primären Therapieziels, der Verlängerung des OS. Beim OS handelt es sich um eines der wichtigsten und für den Patienten bedeutsamsten Therapieziele, da die Verlängerung des Überlebens unmittelbar klinisch- und patientenrelevant ist. Somit führt die hohe Wirksamkeit von B-Vd zu einer erheblichen Verbesserung der Therapiesituation bei einer nicht heilbaren Erkrankung.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich, konsistent über alle 3 Datenschnitte hinweg, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und daher gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

Die Evaluierung des medizinischen Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin für die Nutzenkategorie Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte PFS, PFS2, TTP, Ansprechen (ORR, CRR, VGPRR+, CBR, DoR) und der MRD-Negativitätsrate.

Progressionsfreies Überleben

Neben dem unbestritten patientenrelevanten Ereignis „Tod“ ist auch die Progression der Erkrankung als bedeutsamer patientenrelevanter Faktor zu werten. Eine PD geht für den Patienten häufig mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome, einer

Verschlechterung der Lebensqualität, einer erhöhten psychischen Belastung sowie einer ungünstigeren Prognose und verkürzten Lebenserwartung einher (EMA 2023; Fleischer 2023; Kolsteren 2022). Somit weist das PFS eine hohe Patientenrelevanz auf.

Konsistent mit der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit im OS zeigte sich auch ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das PFS unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Therapie mit D-Vd. Im B-Vd-Arm waren 37% der Patienten und im D-Vd-Arm 63% der Patienten verstorben oder zeigten eine PD. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um mehr als die Hälfte mit 59% reduziert (HR [95%-KI]: 0,41 [0,31; 0,53]). Zudem zeigte sich der Vorteil im PFS für den B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm zu jedem analysierten Zeitpunkt (Monat 6, 12 und 18). Das mediane PFS lag im B-Vd-Arm bei 36,6 Monaten und im D-Vd-Arm bei 13,4 Monaten und war damit im B-Vd-Arm etwa 3-mal länger als im D-Vd-Arm. In der zuvor genannten NMA von Richter et al. wurde die überlegene Wirksamkeit und der statistisch signifikante Vorteil des Endpunktes PFS von B-Vd gegenüber allen untersuchten Vergleichstherapien ebenfalls bestätigt (Richter 2025). Dabei lag das mediane PFS für B-Vd mit 36,6 Monaten 2- bis 3-mal so hoch wie z. B. für Vd (7,1–11,1 Monate; Studie CASTOR, ENDEAVOR, OPTIMISMM und BOSTON), P-Vd (11,2 Monate; Studie OPTIMISMM), S-Vd (13,93 Monate; Studie BOSTON) und Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) (15,2–19,2 Monate; Studie CASTOR und IKEMA) und übertraf auch die Werte für D-Kd (28,6 Monate; Studie CANDOR) deutlich (Dimopoulos 2017; Grosicki 2020; Martin 2023; Richardson 2019; Sonneveld 2022; Usmani 2023; Yong 2024).

Entsprechend zeigte B-Vd im Vergleich auch beim klinisch und patientenrelevanten Faktor PFS eine überlegene Wirksamkeit. Dies äußerte sich in einer signifikanten Verlängerung des PFS sowie einem deutlichen Rückgang der PD oder Mortalität, was eines der primären Therapieziele darstellt. Angesichts des standardmäßigen Einsatzes von Vierfachkombinationen in der Erstlinientherapie und der damit verbundenen Entstehung von Resistenzen und Refraktäritäten, besteht bereits ab der zweiten Therapielinie ein hoher Bedarf an neuen Wirkmechanismen. Die hohe Wirksamkeit von B-Vd unterstreicht damit die Relevanz der Therapie zur Deckung des großen ungedeckten medizinischen Bedarfs der Erkrankung.

Für den Endpunkt PFS zeigte sich somit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Progressionsfreies Überleben 2

Für das PFS2 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm. Im B-Vd-Arm waren 38% der Patienten und im D-Vd-Arm 50% der Patienten verstorben oder zeigten eine PD nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um 41% reduziert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,77]). Das mediane PFS2 lag im D-Vd-Arm bei 33,4 Monaten und wurde im B-Vd-Arm nicht erreicht. Für den Endpunkt

PFS2 zeigte sich somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zeit bis zur Progression

Auch für den Endpunkt TTP zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm. Im B-Vd-Arm zeigten 34% der Patienten und im D-Vd-Arm 59% der Patienten eine PD. Im Vergleich zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko eine PD zu erleiden unter B-Vd um 63% reduziert (HR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,49]). Die mediane TTP lag im B-Vd-Arm bei 45,8 Monaten und im D-Vd-Arm bei 16,0 Monaten. Für den Endpunkt TTP zeigte sich somit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ansprechen

Die Evaluierung des Therapieansprechens auf Basis der IMWG-Kriterien ermöglicht eine frühzeitige Bewertung der Wirksamkeit der Therapie, informiert über die weitere Prognose und kann generell mit einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome und einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität der Patienten verbunden werden (Delforge 2022; Dubois 2006; Jordan 2014; Kumar 2016). Somit sind die Endpunkte zum Ansprechen als patientenrelevant einzustufen.

Patienten unter B-Vd haben ein schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen erreicht, was neben dem OS und PFS ein weiteres wichtiges Therapieziel darstellt. Die große Verbesserung im therapierelevanten Nutzen von B-Vd gegenüber D-Vd bestätigte sich demnach auch in den Endpunkten zum Ansprechen, wo ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das Ansprechen im B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm gezeigt werden konnte. Im B-Vd-Arm lag gegenüber dem D-Vd-Arm ein sCR bei 14% vs. 6%, ein CR bei 21% vs. 12% und ein VGPR bei 31% vs. 29% der Patienten vor.

Ein OR (sCR/CR/VGPR/PR) wurde im B-Vd-Arm bei 83% der Patienten beobachtet und war somit statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum D-Vd-Arm, in dem ein OR bei 71% der Patienten verzeichnet wurde (inverses RR [95%-KI]: 0,86 [0,78; 0,94]). Der statistisch signifikante Vorteil für B-Vd zeigte sich auch in den weiteren Endpunkten zum Ansprechen: Ein CR (sCR/CR) lag im B-Vd-Arm bei 36% und im D-Vd-Arm bei 18% (inverses RR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,67]), eine VGPRR+ (sCR/CR/VGPR) im B-Vd-Arm bei 66% und im D-Vd-Arm bei 46% (inverses RR [95%-KI]: 0,70 [0,60; 0,82]) und eine CBR im B-Vd-Arm bei 86% und im D-Vd-Arm bei 76% vor (inverses RR [95%-KI]: 0,88 [0,81; 0,95]). Im B-Vd-Arm zeigten 43% der Patienten mit PR oder besser und im D-Vd-Arm 64% der Patienten mit PR oder besser eine PD oder waren aus jeglicher Ursache verstorben; die DoR war unter B-Vd statistisch signifikant verlängert gegenüber D-Vd (Inverses HR [95%-KI]: 0,47 [0,35;0,63]). Die DoR war unter B-Vd mit 40,8 Monaten mehr als doppelt so lang als unter D-Vd mit 17,8 Monaten. Auch die DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund einer PD) war unter B-Vd statistisch signifikant verlängert gegenüber D-Vd (Inverses HR [95%-KI]: 0,41

[0,30; 0,56]). Dabei zeigten im B-Vd-Arm 35% der Patienten mit PR oder besser und im D-Vd-Arm 59% der Patienten mit PR oder besser eine PD oder waren aufgrund einer PD verstorben. Die mediane DoR lag bei 45,6 Monaten im B-Vd-Arm bzw. 20,0 Monaten im D-Vd-Arm.

Das unter B-Vd beobachtete langanhaltende und tiefe Ansprechen im Vergleich zu D-Vd und weiteren verfügbaren Therapien unterstreicht den hohen Therapienutzen von Belantamab-Mafodotin mit dem Potenzial, die Zeit bis zur Folgetherapie zu verlängern. Die NMA von Richter et al. bestätigt zudem den statistisch signifikanten Vorteil beim Ansprechen hinsichtlich der ORR für B-Vd gegenüber den Vergleichstherapien Cy-Vd, D-Vd, E-Vd, hKd, Pano-Vd, S-Vd und Vd (Richter et al. 2025). Beispielsweise lag das ORR für Vd in der BOSTON-Studie bei 62% und für S-Vd bei 76% (Grosicki 2020). Eine VGPRR+ erreichten in der ENDEAVOR-Studie 54% der Patienten unter Kd und 29% der Patienten unter Vd sowie 53% der Patienten unter P-Vd und 18% unter Vd in der OPTIMISMM-Studie (Dimopoulos 2017; Richardson 2019). Auch unter S-Vd zeigten mit 45% in der BOSTON-Studie ein deutlich geringerer Anteil der Patienten eine VGPRR+ als unter B-Vd in der Studie DREAMM-7 (Grosicki 2020). Eine CR+ erreichten in der ENDEAVOR-Studie 13% unter Kd und 6% unter Vd sowie in der BOSTON-Studie 17% unter S-Vd und 10% unter Vd (Dimopoulos 2017; Grosicki 2020).

Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt Ansprechen auf Basis der deutlich höheren CRR sowie der deutlich verlängerten DoR eine gegenüber der zVT nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

MRD-Negativitätsrate

Ein wesentliches Therapieziel beim MM ist das Erreichen einer MRD-Negativität. Dieses Ziel ist besonders patientenrelevant, da es aufgrund seines starken prognostischen Faktors mit einem eindeutig verbesserten Gesundheitszustand und einer gesteigerten Lebensqualität einhergeht (Avet-Loiseau 2018; Knop 2021).Vor diesem Hintergrund hat MRD-Negativität auch Einzug in die Erhebung des Ansprechens nach IMWG-Kriterien gefunden und wird intensiv als Surrogatendpunkt für PFS und OS diskutiert (Daniele 2022; Dimopoulos 2025; IMF 2025; Kumar 2016). Entsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien den MRD-Status aufgrund seines hohen prognostischen Stellenwerts systematisch in klinischen Studien zu erheben (Dimopoulos 2021; Dimopoulos 2025). Auch regulatorisch gewinnt MRD zunehmend an Bedeutung. Die EMA hat die MRD-Negativität als frühen Wirksamkeitsendpunkt hervorgehoben und bestätigt, dass „MRD-negative Complete Response“ als intermediärer primärer Endpunkt zur Unterstützung einer Zulassung im frühen Setting des Multiplen Myeloms anerkannt werden kann (IMF 2025). Die FDA betrachtet MRD-Negativität ebenfalls als relevanten Biomarker und potenziellen primären Endpunkt für beschleunigte Zulassungsverfahren bei einer Sensitivität von $\geq 10^{-5}$ (FDA 2024, 2026; IMF 2025). Die aktuelle Datenlage sowie die regulatorische Einordnung durch EMA und FDA legen daher nahe, MRD-Negativität als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt zu bewerten.

Zusätzlich zu den statistisch signifikanten Vorteilen im OS, PFS und Ansprechen zeigte sich auch in den Endpunkten zur MRD-Negativitätsrate ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil mit einer mindestens doppelt so häufigen MRD-Negativität unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Therapiekombination D-Vd. Im B-Vd-Arm lag bei 25% der Patienten und im D-Vd-Arm bei 10% der Patienten eine MRD-Negativität bei einem kompletten Ansprechen (sCR/CR) vor (inverses RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,63]). Mit einem Ansprechen von sCR/CR/VGPR zeigten 39% unter B-Vd und 18% der Patienten unter D-Vd eine MRD-Negativität (inverses RR [95%-KI]: 0,46 [0,34; 0,63]). Eine Bildgebung plus MRD-Negativität lag bei 10,7% der Patienten im BVd-Arm und 1,6% der Patienten im D-Vd-Arm vor (inverses RR [95%-KI]: 0,15 [0,05; 0,42]). Hierbei zeigte sich sogar ein dramatischer Effekt: Eine anhaltende MRD-Negativität zeigten 14% der Patienten im B-Vd-Arm und 4% der Patienten im D-Vd-Arm (inverses RR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,59]). Der prozentuale Anteil von Patienten, die unter B-Vd eine MRD-Negativität (sCR/CR/VGPR) erreichten (B-Vd = 39%), war damit ebenfalls deutlich höher als bei anderen Therapieoptionen im AWG wie Kd (9,1–15,4%; Studie CANDOR und IKEMA), D-Kd (27,9%; Studie CANDOR) oder IsaKd (33,5%; Studie IKEMA) (Landgren 2020; Martin 2023; Usmani 2023; Yong 2024).

Somit zeigte die Dreichfachkombination B-Vd neben dem statistisch signifikant verlängerten OS und PFS auch eine hohe Wirksamkeit in der Tiefe des Ansprechens durch einen deutlich höheren Anteil an Patienten, die durch B-Vd nicht nur ein komplettes Ansprechen sondern auch eine prognostisch wichtige MRD-Negativität erreichen konnten.

Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt MRD-Negativitätsrate eine gegenüber der zVT nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems, EORTC-IL52, EQ-5D VAS)

Aufgrund des unter 4.4.1 beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials und der niedrigen Rücklaufquoten sind die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems, EORTC-IL52, EQ-5D VAS, PGI-Items nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität geeignet. Insgesamt zeigten die Ergebnisse über den gesamten Studienverlauf jedoch vergleichbare Werte in den jeweiligen PRO-Endpunkten zu der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd. Demnach führt die Behandlung unter B-Vd zum Erhalt des Gesundheitszustandes und zu keiner Verschlechterung der Symptomatik.

Zusammenfassung Morbidität

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine erhebliche und klinisch relevante Überlegenheit von B-Vd gegenüber D-Vd. Neben den oben genannten Therapiezielen zählen auch die Verlängerung der Remission und des PFS zu den wichtigen Therapiezielen beim rezidivierten oder refraktären MM. Eine PD geht für den Patienten häufig

mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome, einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer erhöhten psychischen Belastung sowie einer ungünstigeren Prognose und verkürzten Lebenserwartung einher (EMA 2023; Fleischer 2023; Kolsteren 2022). Auch das Erreichen einer MRD-Negativität wird aufgrund des starken prognostischen Faktors für einen Progress und ein längeres Überleben als gleichwertiges Therapieziel betrachtet (Avet-Loiseau 2018; Daniele 2022; Dimopoulos 2025; Knop 2021). Die Behandlung mit B-Vd führte zu einer signifikant höheren Ansprechrate, einer signifikant längeren Zeit bis zur Progression, einer signifikant höheren Remissionsrate (MRD-Negativitätsrate) und einer erheblichen Verlängerung des PFS gegenüber D-Vd.

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine langfristige Freiheit von einer PD und einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen und daher gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des patientenberichteten Endpunktes EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen erhoben. Aufgrund des unter 4.4.1 beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials und der niedrigen Rücklaufquoten ist der patientenberichtete Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität geeignet. Analog zu den Ergebnissen zur Symptomatik zeigten die Ergebnisse über den gesamten Studienzeitraum jedoch einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter B-Vd sowie in der Gesamtbetrachtung vergleichbare Werte in den jeweiligen Skalen zu der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd.

Da keine Daten vorliegen, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben, ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Bei der Sicherheit und Verträglichkeit zeigten die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der Gesamtraten bei den UE jeglichen Schweregrades, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), den SUE und den UE, die zum Therapieabbruch führen, einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von B-Vd gegenüber D-Vd.

Um eine weitere valide Einschätzung des Sicherheitsprofils trotz unterschiedlicher Beobachtungsdauern zu gewährleisten, wurde für schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, eine Analyse mittels EAIR durchgeführt, welche auch im Rahmen des klinischen Studienberichts für die DREAMM-7-Studie Anwendung fand. Wurden die Analysen im Rahmen der EAIR anhand der Expositionsdauer adjustiert, welche im B-Vd-Arm im Median um ca. 3 Monate länger war als im D-Vd-Arm, verlor sich der statistisch signifikante Behandlungsunterschied für die schweren UE (CTCAE ≥ 3), SUE und UE, die zum

Therapieabbruch führen. Demnach zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen B-Vd und D-Vd hinsichtlich der UE-Gesamtraten.

Unerwünschte Ereignisse – nach SOC und PT

Auf Ebene der SOC nach MedDRA zeigten die Ereigniszeitanalysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied von B-Vd gegenüber D-Vd bei den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Augenerkrankungen“, „Untersuchungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“. Die am häufigsten aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT nach MedDRA waren „Thrombozytopenie“, „Verschwommenes Sehen“ und „Thrombozytenzahl vermindert“. Bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen B-Vd und D-Vd in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie in der PT „Pneumonie“.

Auch die Expositions-adjustierten Analysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE nach SOC und PT zeigten wie bei den UE-Gesamtraten unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich zu den Ereigniszeitanalysen. So liegen für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie nach den PT „Neutropenie“, „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Thrombozytenzahl vermindert“ sowie für die SUE nach der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ keine signifikanten Behandlungsunterschiede hinsichtlich der EAIR vor. Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach der SOC „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“ und nach der PT „Periphere Neuropathien“ lag dagegen ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Vd gegenüber D-Vd vor.

Insgesamt lässt sich ein heterogenes Sicherheitsprofil beobachten, welches inkonsistent über die verschiedenen Endpunkte hinweg sowohl Vorteile als auch Nachteile für B-Vd gegenüber D-Vd zeigt. Gemäß Studienprotokoll konnte die Dosierung von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen patientenindividuell angepasst werden. Im Verlauf der Behandlung mit B-Vd zeigte sich, dass augenbezogene Nebenwirkungen mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum in der Regel handhabbar und reversibel sind. Somit führte die gute Handhabbarkeit der Nebenwirkungen bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität zu einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis von Belantamab-Mafodotin.

Belantamab-Mafodotin wurde bereits im Jahr 2020 als Monotherapie zur Behandlung des MM bei Patienten, die bereits mindestens 4 Therapien erhalten haben, von der EMA zugelassen, wodurch das Nebenwirkungsprofil bei den behandelnden Ärzten bekannt ist und in der Regel als handhabbar und reversibel gilt (G-BA 2023a). Die EMA hat auf Basis der vorliegenden DREAMM-7-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd im vorliegenden AWG neu bewertet und aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses am 23. Juli 2025 die Zulassung von Belantamab-Mafodotin für das vorliegende AWG ohne Einschränkung erteilt (EMA 2025)

In der Gesamtbetrachtung der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich dementsprechend insgesamt **kein größerer oder geringerer Zusatznutzen.**

Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin

In der Studie DREAMM-7 war es erlaubt, die Dosierung von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen patientenindividuell anzupassen, um den Therapieverlauf optimal zu unterstützen. Die Fachinformation sieht hierfür eine Anfangsdosis von 2,5 mg/kg alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität vor, ohne eine feste Erhaltungsdosierung festzulegen. Wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben, sind bei nahezu allen Patienten während der Behandlung Dosisanpassungen erforderlich, die in Form von Reduktionen oder Intervallverlängerungen erfolgen. Diese Anpassungen gewährleisten sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit und tragen gleichzeitig zur Reduktion der Therapiebelastung bei. So erhielten die Patienten in der Studie DREAMM-7 im Durchschnitt alle 7,48 Wochen eine Dosierung von 2,19 mg/kg. Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 69% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 88% der Patienten. Die mediane relative Dosisintensität von Belantamab-Mafodotin lag in der Studie DREAMM-7 bei 49% (GSK 2026). Trotz dieser Anpassungen zeigte sich, abhängig vom betrachteten Endpunkt, ein vergleichbares oder sogar verbessertes Therapieansprechen, mit einem progressionsfreien Überleben von 36,6 Monaten, das dem der Gesamtpopulation entspricht. Durch die patientenindividuellen Dosisanpassungen waren die Nebenwirkungen in der Regel handhabbar und reversibel.

4.4.2.5 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Verlängerung des OS stellt das wichtigste Therapieziel bei der Behandlung des rezidivierten oder refraktären MM dar. Mit der DREAMM-7-Studie liegt erstmals ein direkter Vergleich einer nicht zellbasierten Therapie gegenüber einer hochwirksamen Dreifachkombination im AWG vor, bei dem eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt werden konnte. Die Dreifachkombination B-Vd zeigte dabei, konsistent über alle 3 Datenschnitte hinweg, eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der Vergleichstherapie D-Vd in erheblichem Ausmaß. Das Risiko zu versterben war unter B-Vd erheblich um 42% (zum Datenschnitt vom 07 Oktober 2024) bzw. um 38% (zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026) reduziert im Vergleich zur Behandlung mit D-Vd, was ein klinisch bedeutsames und für die Patienten relevantes Ergebnis darstellt. Eine Analyse des projizierten OS zeigte zudem eine im AWG lange mediane Überlebensdauer von 84 Monaten für Patienten, die B-Vd erhalten haben. Auch bei der Morbidität konnte eine statistisch signifikante Verbesserung unter B-Vd erheblichen Ausmaßes in dem Endpunkt PFS sowie in der (langanhaltenden) Tiefe und DoR, insbesondere anhand der CRR und der erheblich verlängerten TTP sowie DoR, festgestellt werden. Zudem weisen Patienten unter B-Vd eine erheblich höhere Remissionsrate, auf Basis des wichtigen Prognosefaktors MRD-Negativitätsrate, auf. Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin zeigte auch mit den patientenindividuellen Dosisanpassungen zur Kontrolle und Behandlung aufgetretener Nebenwirkungen eine hohe Wirksamkeit und erzielte einen erheblichen Überlebensvorteil unter Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Aufgrund des heterogenen Sicherheitsprofils zeigte sich bei der Sicherheit und Verträglichkeit auf Ebene der Gesamtraten und einzelner SOC und PT kein größerer oder geringerer Zusatznutzen. Die Nebenwirkungen, die unter B-Vd auftraten, konnten durch angemessene und patientenindividuelle Dosisanpassungen und entsprechende Nachsorge kontrolliert und in der Regel reversibel behandelt werden und führen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Gemäß Fachinformation sind Dosisanpassungen in Form von Dosisreduktionen und Intervallverlängerungen von Belantamab-Mafodotin vorgesehen und sollen den patientenindividuellen Therapieverlauf optimal unterstützen (GSK 2025b). Die Fachinformation definiert für die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin eine Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg alle 3 Wochen, schreibt jedoch keine feste Erhaltungsdosierung vor. In der Studie DREAMM-7 betrug die mittlere Dosis pro Patient 2,19 mg/kg KG und die mittlere Zeit zwischen den Dosen 7,48 Wochen. Mit dieser Dosierung konnte die Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin sichergestellt und ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt werden.

Belantamab-Mafodotin ist somit für alle Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, eine hochwirksame Behandlungsoption. Dies wird auch durch die Empfehlung in der europäischen Leitlinie der EHA/EMN mit Nennung von B-Vd als neuen Therapiestandard im vorliegenden AWG bestätigt. Belantamab-Mafodotin ist der einzige Wirkstoff, der für alle Patientengruppen mit rezidiviertem oder refraktärem MM universell empfohlen wird, unabhängig von der Vorbehandlung mit Anti-CD38-Antikörper bzw. Refraktärität (Empfehlungsgrad IA) (Dimopoulos 2025).

Zusammenfassend stellt Belantamab-Mafodotin mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus eine bedeutende Innovation in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären MM dar und erweitert somit das Therapiespektrum für Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Die Zulassung durch die EMA bestätigt zudem eine positive Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für B-Vd gegenüber der zVT: insbesondere durch die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, die langfristige Freiheit von einer PD, ein tiefes und langanhaltendes Therapieansprechen sowie die bekannten und unter Einsatz von adäquaten Dosisanpassungen in der Regel handhabbaren und reversiblen Nebenwirkungen.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-135: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Erheblicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute 1993; 95(5): 365–376. https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom* 2022 [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
3. Avet-Loiseau H., He J., Gries K. S. et al. *The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.* Blood 2018; 132(Supplement 1): 3273. https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-113571.
4. Avet-Loiseau H., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Final Analysis of the IFM2009 Trial.* Blood 2017; 130(0): 435. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.435.435.
5. Basch E., Reeve B. B., Mitchell S. A. et al. *Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE).* Journal of the National Cancer Institute 2014; 106(9): 1–11. https://doi.org/10.1093/jnci/dju244.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* 2025 [Zugriff: 25.04.2025]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/.

7. Cella D. F., Tulsky D. S., Gray G. et al. *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.* Journal of Clinical Oncology 1993; 11(3): 570–579. https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570.
8. Charalampous C., Kumar S., Parrondo R. D. et al. *Patient-Reporter Outcomes Among Patients with Triple-Class Refractory Multiple Myeloma in Real-World Clinical Practice: A Prospective, Multi-Site Observational Study - Interim Results.* Blood 2024; 144(Supplement 1): 3770. https://doi.org/10.1182/blood-2024-204005.
9. Chen L. Y., Thibaud S., Bodnar S. et al. *MRD-negative duration following latest line of therapy predicts long-term PFS in real-world patients with multiple myeloma.* Blood advances 2025; 9(1): 176–179. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014097.
10. Clinical Trials Information System. *Phase III study of GSK2857916, bortezomib, and dexamethasone versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (DREAMM 7) EUCT number:2023-510537-28-00 Protocol code:207503* 0000 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510537-28-00.
11. ClinicalTrials.gov. *Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 7)* 2024 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04246047.
12. Cocks K., Cohen D., Wisløff F. 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.* European journal of cancer 2007; 43(11): 1670–1678. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.022.
13. Cocks K., Wells J. R., Johnson C. et al. *Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer.* European journal of cancer 2023; 178(x): 128–138. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.10.026.
14. Daniele P., Mamolo C., Cappelleri J. C. et al. *Response rates and minimal residual disease outcomes as potential surrogates for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma.* PloS one 2022; 17(5): e0267979. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267979.
15. Davies F. E. *Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy?* Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2017; 2017(1): 205–211. https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.205.
16. Delforge M., Shah N., Miguel J. S. F. et al. *Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma.* Blood advances 2022; 6(4): 1309–1318. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005913.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Multiples Myelom - Leitlinie: ICD10: C90.0 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* 2024 [Zugriff: 16.01.2026]. URL:

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html.

18. Dimopoulos M. A., Goldschmidt H., Niesvizky R. et al. *Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial.* The Lancet. Oncology 2017; 18(10): 1327–1337. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8.

19. Dimopoulos M. A., Hungria V. T. M., Radinoff A. et al. *Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study.* The Lancet. Haematology 2023; 10(10): e801-e812. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00243-0.

20. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†.* Annals of oncology 2021; 32(3): 309–322. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014.

21. Dimopoulos M. A. und Terpos E. *EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma.* Nature Reviews Clinical Oncology 2025; 0(0): 0. https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x.

22. Ding H., Xu J., Lin Z. et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: current status.* Biomarker research 2021; 9(1): 75. https://doi.org/10.1186/s40364-021-00328-2.

23. Dougherty B. E., Nichols J. J. und Nichols K. K. *Rasch analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI).* Investigative ophthalmology & visual science 2011; 52(12): 8630–8635. https://doi.org/10.1167/iovs.11-8027.

24. Dubois D., Dhawan R., van de Velde H. et al. *Descriptive and Prognostic Value of Patient-Reported Outcomes: The Bortezomib Experience in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.* Journal of Clinical Oncology 2006; 24(6): 976–982. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0824.

25. Engelhardt M., Kortüm K. M., Goldschmidt H. et al. *Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible.* Haematologica 2024; 109(8): 2420–2435. https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283058.

26. Enzmann H. und Broich K. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung.* Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen 2013; 107(2): 120–128. https://doi.org/10.1016/j.zefq.2013.02.003.

27. EU-Clinical Trials Register. *DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with th(...)* 0000 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29.

28. European Medicines Agency (EMA). *ICH: E 7: Studies in support of special populations: Geriatrics - Step 5* 1994 [Zugriff: 25.07.2024]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf.

29. European Medicines Agency (EMA). *Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies* 2022 [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf.
30. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products: EMA/CHMP/205/95 Rev.6* 2023 [Zugriff: 20.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
31. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report Blenrep*; *International non-proprietary name: belantamab mafodotin. Procedure No. EMEA/H/C/006511/0000* 2025 [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en.pdf-0.
32. Farooq A. V., Degli Esposti S., Popat R. et al. *Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study.* Ophthalmology and therapy 2020; 9(4): 889–911. https://doi.org/10.1007/s40123-020-00280-8.
33. Firth D. *Bias reduction of maximum likelihood estimates.* Biometrika 1993; 80(1): 27–38. https://doi.org/10.1093/biomet/80.1.27.
34. Fleischer A., Zapf L., Allgaier J. et al. *A patient survey indicates quality of life and progression-free survival as equally important outcome measures in multiple myeloma clinical trials.* Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2023; 149(14): 12897–12902. https://doi.org/10.1007/s00432-023-05137-8.
35. Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry: FDA-2005-D-0225* 2018 [Zugriff: 25.04.2025]. URL: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics.
36. Food and Drug Administration (FDA). *Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry* 2020 [Zugriff: 16.01.2026]. URL: https://www.fda.gov/media/134605/download.
37. Food and Drug Administration (FDA). *Final Summary Minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting; April 12, 2024* 2024 [Zugriff: 18.02.2026]. URL: https://www.fda.gov/media/180108/download.
38. Food and Drug Administration (FDA). *Minimal Residual Disease and Complete Response in Multiple Myeloma: Use as Endpoints to Support Accelerated Approval*; *Draft Guidance for Industry* 2026 [Zugriff: 18.02.2026]. URL: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/minimal-residual-disease-and-complete-response-multiple-myeloma-use-endpoints-support-accelerated.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgesprach gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2018-B-213) - GSK2857916 zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mind. 1 Vortherapie*; Data on file [unveröffentlicht]. 2019.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-257-z (2020-B-251-z; 2018-B-032-z; 2017-B-125) - GSK2857916; Belantamab Mafodotin zur Behandlung des multiplen Myeloms*; Data on File [unveröffentlicht]. 2021.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib und Dexamethason). Datum der Veröffentlichung: 15. September 2022* 2022 [Zugriff: 16.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5614/2022-09-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-812_BAnz.pdf.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (D-927). Stand: 7. August 2023* 2023a [Zugriff: 16.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-933/2023-08-07_Wortprotokoll_Belantamab-Mafodotin_D-927.pdf.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgesprach gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2023-B-138) - Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des rezidivierten oder refraktaren Multiplen Myeloms*; Data on file [unveröffentlicht]. 2023b.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Ciltacabtagene Autoleucel, Nutzenbewertung nach Fristablauf, Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2023* 2023c [Zugriff: 25.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6402/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin, Nutzenbewertung nach Fristablauf, Datum der Veröffentlichung: 3. Juli 2023* 2023d [Zugriff: 26.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6555/2023-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Belantamab-Mafodotin-D-927.pdf.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Talquetamab, Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2023, Nutzenbewertung für Orphan Drugs,*

Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2023 2023e [Zugriff: 26.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7005/2023-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Talquetamab_D-981.pdf.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Idecabtagen vicleucel (D-1057).* 2024a [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1068/2024-08-05_Wortprotokoll_Idecabtagen-vicleucel_D-1057.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgesprach gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2024-B-243) - Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des Multiplen Myeloms*; Data on file [unveröffentlicht]. 2024b.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Momelotinib, Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2024, Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2024* 2024c [Zugriff: 27.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7498/2024-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Momelotinib_D-1040.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ciltacabtagene autoleucel. Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2025* 2025a [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7209/2025-05-15_AM-RL-XII_Ciltacabtagen-autoleucel_D-1074.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025* 2025b [Zugriff: 15.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
52. GlaxoSmithKline (GSK). *Statistical Analysis Plan (SAP) Amendment 2 - Phase III study of GSK2857916, bortezomib, and dexamethasone versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (DREAMM 7), 17.11.2023*; Data on File [unveröffentlicht]. 2023.
53. GlaxoSmithKline (GSK). *Primary Analysis Clinical Study Report: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-7), Study Number: 207503*; Data on File [unveröffentlicht]. 2024.

54. GlaxoSmithKline (GSK). *Clinical Trial Protocol Amendment 8, DREAMM 7: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma; Protocol Number: 207503 / Amendment 8*; Data on File [unveröffentlicht]. 2025a.

55. GlaxoSmithKline (GSK). *Fachinformation für Blenrep 70 mg/ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung;* Stand Juli 2025; Data on file [unveröffentlicht]. 2025b.

56. GlaxoSmithKline (GSK). *GSK2857916 Investigators Brochure. 22.05.2025*; Data on file [unveröffentlicht]. 2025c.

57. GlaxoSmithKline (GSK). *Supplementary Clinical Study Report: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-7) – Supplementary Report for the primary analysis with OS data from Interim Analysis 2*; Data on file [unveröffentlicht]. 2025d.

58. GlaxoSmithKline (GSK). *Zusatzanalysen zur Studie DREAMM-7*; Data on file [unveröffentlicht]. 2026.

59. Griffiths P., Peipert J. D., Leith A. et al. *Validity of a single-item indicator of treatment side effect bother in a diverse sample of cancer patients.* Supportive Care in Cancer 2022; 30(4): 3613–3623. https://doi.org/10.1007/s00520-022-06802-3.

60. Groenvold M., Klee M. C., Sprangers M. A. et al. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement.* Journal of clinical epidemiology 1997; 50(4): 441–450. https://doi.org/10.1016/S0895-4356(96)00428-3.

61. Grosicki S., Simonova M., Spicka I. et al. *Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet (London, England) 2020; 396(10262): 1563–1573. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3.

62. Hájek R., Dimopoulos M. A., Hungria V. et al. *Characterzation of ophthalmic examination finding and impact on reading and driving in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with belantamab madodotin* 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://assets.gskstatic.com/corporate/Congress/2025/EHA/DV-015231.pdf.

63. Heinze G. und Schemper M. *A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression.* Biometrics 2001; 57(1): 114–119. https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x.

64. Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire.* British Journal of Cancer 2004; 91(3): 504–511. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601986.

65. Hulin C., Hansen T., Heron L. et al. *Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective.* Leukemia research 2017; 59(x): 75–84. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.05.019.

66. Hungria V., Hus M., Fu C. et al. *Patient-reported outcomes with belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone versus daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-7): results from a phase 3, open-label, randomised controlled trial.* The Lancet Haematology 2025a; 12(8): e599-e610. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(25)00163-2.

67. Hungria V., Robak P., Hus M. et al. *Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* The New England journal of medicine 2024; 391(5): 393–407. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405090.

68. Hungria V., Robak P., Hus M. et al. *Belantamab mafodotin plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-7): updated overall survival analysis from a global, randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet Oncology 2025b; 0(0): 0. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00330-4.

69. Hutton B., Salanti G., Caldwell D. M. et al. *The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations.* Annals of internal medicine 2015; 162(11): 777–784. https://doi.org/10.7326/M14-2385.

70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* 2021 [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4382/2021-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib_D-617.pdf.

71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* 2022 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6116/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-863.pdf.

72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)* 2024 [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7209/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1014.pdf.

73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden*; *Version 8.0* 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.

74. International Myeloma Foundation (IMF). *The International Myeloma Foundation Proudly Announces EMA-CHMP Positive Qualification Advice to i2TEAMM Novel Biomarker Procedure Application on the Use of MRDnegCR as an Intermediate Early*

Endpoint for Conditional Market Approval in Myeloma Clinical Trials 2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: https://www.myeloma.org/news-events/multiple-myeloma-news/imf-proudly-announces-ema-chmp-positive-qualification-advice-i2teamm-novel-biomarker-procedure.

75. Jordan K., Proskorovsky I., Lewis P. et al. *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study.* Supportive Care in Cancer 2014; 22(2): 417–426. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1991-4.

76. Kluetz P. G., Chingos D. T., Basch E. M. et al. *Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE).* American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 2016; 35(x): 67–73. https://doi.org/10.1200/EDBK_159514.

77. Knop S., Mateos M.-V., Dimopoulos M. A. et al. *Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial.* BMC cancer 2021; 21(1): 659. https://doi.org/10.1186/s12885-021-08325-2.

78. Kolsteren E. E. M., Deuning-Smit E., Chu A. K. et al. *Psychosocial Aspects of Living Long Term with Advanced Cancer and Ongoing Systemic Treatment: A Scoping Review.* Cancers 2022; 14(16): 3889. https://doi.org/10.3390/cancers14163889.

79. Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.* The Lancet. Oncology 2016; 17(8): e328-e346. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

80. Kumar S. K., Callander N. S., Adekola K. et al. *NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2025: Featured Updates to the NCCN Guidelines®.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2025; 23(5): 132–140. https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0023.

81. Landgren O. und Devlin S. M. *Minimal Residual Disease as an Early Endpoint for Accelerated Drug Approval in Myeloma: A Roadmap.* Blood cancer discovery 2025; 6(1): 13–22. https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-24-0292.

82. Landgren O., Weisel K., Rosinol L. et al. *Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated in the Candor Study.* Blood 2020; 136(x): 32–34. https://doi.org/10.1182/blood-2020-141291.

83. Lefebvre C., Glanville J., Briscoe S. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* 2024 [Zugriff: 12.01.2026]. URL:

https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/PDF/v6.5/chapter-4-technical-supplement.

84. Lonial S. und Anderson K. C. *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.* Leukemia 2014; 28(2): 258–268. https://doi.org/10.1038/leu.2013.220.

85. Martin T., Dimopoulos M.-A., Mikhael J. et al. *Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study.* Blood Cancer Journal 2023; 13(1): 72. https://doi.org/10.1038/s41408-023-00797-8.

86. Mateos M.-V., Trudel S., Quach H. et al. *Modification of Belantamab Mafodotin Dosing to Balance Efficacy and Tolerability in the DREAMM-7 and DREAMM-8 Trials.* Blood advances 2025; 9(22): 5708–5719. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016949.

87. Mercadante S., Adile C., Lanzetta G. et al. *Personalized Symptom Goals and Patient Global Impression on Clinical Changes in Advanced Cancer Patients.* The oncologist 2019; 24(2): 239–246. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0668.

88. Moreau P., Joshua D., Chng W.-J. et al. *Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study.* Leukemia 2017; 31(1): 115–122. https://doi.org/10.1038/leu.2016.186.

89. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C. et al. *A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma.* Blood advances 2020; 4(23): 5988–5999. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827.

90. National Cancer Institute - Division of Cancer Control & Population Sciences (NCI). *The PRO-CTCAE Measurement System - Overview* 2024 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/overview.html.

91. Oliva S., D'Agostino M., Boccadoro M. et al. *Clinical Applications and Future Directions of Minimal Residual Disease Testing in Multiple Myeloma.* Frontiers in oncology 2020; 10(0): 1. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00001.

92. Pearman T. P., Beaumont J. L., Mroczek D. et al. *Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy.* Cancer 2018; 124(5): 991–997. https://doi.org/10.1002/cncr.31133.

93. Peipert J. D., Zhao F., Lee J.-W. et al. *Patient-Reported Adverse Events and Early Treatment Discontinuation Among Patients With Multiple Myeloma.* JAMA network open 2024; 7(3): e243854. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.3854.

94. Perrot A., Lambert J., Hulin C. et al. *Measurable Residual Disease-Guided Therapy in Newly Diagnosed Myeloma.* The New England journal of medicine 2025; 393(5): 425–437. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505133.

95. Richardson P. G., Oriol A., Beksac M. et al. *Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously*

treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 2019; 20(6): 781–794. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4.

96. Richter J., Nooka A., Rodríguez-Otero P. et al. *Belantamab Mafodotin Plus Proteasome Inhibition Efficacy Versus Comparators in Early Relapsed Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.* American journal of hematology 2025; 100(6): 998–1009. https://doi.org/10.1002/ajh.27661.

97. Salek S., Ionova T., Oliva E. N. et al. *The Reporting, Use, and Validity of Patient-Reported Outcomes in Multiple Myeloma in Clinical Trials: A Systematic Literature Review.* Cancers 2022; 14(23): 1–17. https://doi.org/10.3390/cancers14236007.

98. Schiffman R. M., Christianson M. D., Jacobsen G. et al. *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index.* Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960) 2000; 118(5): 615–621. https://doi.org/10.1001/archopht.118.5.615.

99. Schwenkglenks M. und Matter-Walstra K. *Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments.* Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 2016; 16(2): 207–219. https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1146594.

100. Shi Q., Paiva B., Pederson L. D. et al. *Minimal Residual Disease-Based End Point for Accelerated Assessment of Clinical Trials in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Multiple Randomized Trials.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2025; 43(11): 1289–1301. https://doi.org/10.1200/JCO-24-02020.

101. Sonneveld P., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. *Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2022; 41(8): 1600–1609. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02734.

102. Stewart A. K., Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A. et al. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.* The New England journal of medicine 2015; 372(2): 142–152. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321.

103. Szende A., Janssen B. und Cabases J. (Hrsg.) 2014. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D.* Dordrecht (NL).

104. Tai Y.-T. und Anderson K. C. *Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma.* Immunotherapy 2015; 7(11): 1187–1199. https://doi.org/10.2217/imt.15.77.

105. Usmani S. Z., Quach H., Mateos M.-V. et al. *Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study.* Blood advances 2023; 7(14): 3739–3748. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010026.

106. Wahner A. *CHMP Provides Positive Opinion for MRD Negativity as an End Point for Regulatory Myeloma Clinical Trials* 2025 [Zugriff: 07.08.2025]. URL:

https://www.onclive.com/view/chmp-provides-positive-opinion-for-mrd-negativity-as-an-end-point-for-regulatory-myeloma-clinical-trials.

107. Wisløff F., Eika S., Hippe E. et al. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group.* British journal of haematology 1996; 92(3): 604–613. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.352889.x.

108. Yong K., Martin T., Dimopoulos M.-A. et al. *Isatuximab plus carfilzomib-dexamethasone versus carfilzomib-dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial.* The Lancet. Haematology 2024; 11(10): e741-e750. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00148-0.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.01.2026
Zeitsegment	1946 to January 9, 2026
Suchfilter	Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision) (Lefebvre 2024)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Multiple Myeloma/	51835
2	exp Plasmacytoma/	9009
3	(multiple* adj3 myelom*).af.	68725
4	(RRMM or RR-MM or “r/r MM”).af.	1316
5	(("plasma cell" or plasmacell) adj3 myelom*).af.	3145
6	myelomatos#s.af.	789
7	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).af.	244
8	plasm##ytom*.af.	12557
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	78239
10	(belantamab or blenrep or belamaf or "Belantamab Mafodotin" or Belantamab-Mafodotin).af.	254
11	("gsk 2857916" or gsk2857916 or gsk-2857916).af.	22
12	("2050232 20 5" or 2050232-20-5).rn.	0
13	10 or 11 or 12	261
14	exp randomized controlled trial/	656499
15	controlled clinical trial.pt.	95763
16	(randomized or placebo or randomly).ab.	1249743
17	clinical trials as topic.sh.	206536
18	trial.ti.	356627
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	1745324
20	exp animals/ not humans.sh.	5412934
21	19 not 20	1610851
22	9 and 13 and 21	43
23	limit 22 to (english or german)	43
24	remove duplicates from 23	43

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.01.2026
Zeitsegment	December 2025
Suchfilter	-

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Multiple Myeloma/	2543
2	exp Plasmacytoma/	87
3	(multiple* adj3 myelom*).af.	7136
4	(RRMM or RR-MM or “r/r MM”).af.	916
5	(("plasma cell" or plasmacell) adj3 myelom*).af.	91
6	myelomatos#s.af.	36
7	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).af.	24
8	plasm##ytom*.af.	363
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	7295
10	(belantamab or blenrep or belamaf or "Belantamab Mafodotin" or Belantamab-Mafodotin).af.	176
11	("gsk 2857916" or gsk2857916 or gsk-2857916).af.	46
12	("2050232 20 5" or 2050232-20-5).af.	5
13	10 or 11 or 12	178
14	9 and 13	177
15	limit 14 to (english or german)	177
16	remove duplicates from 15	174

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.01.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5 [Other Terms]
Treffer	**72**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	12.01.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"belantamab mafodotin" OR "belantamab-mafodotin" OR belantamab OR Blenrep OR "GSK 2857916" OR GSK-2857916 OR GSK2857916 OR 2050232-20-5 [Search Terms]
Treffer	**19**

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu
Datum der Suche	12.01.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	"belantamab mafodotin", "belantamab-mafodotin", belantamab, Blenrep, "GSK 2857916", GSK-2857916, GSK2857916, 2050232-20-5 [Contain any of these terms]
Treffer	**4**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und anschließend ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase I Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Other Advanced Hematologic Malignancies Expressing BCMA*: *NCT02064387 / 2013-004549-18.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02064387, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 1/2, Dose and Schedule Evaluation Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With One Line of Therapy Who Are Lenalidomide Refractory*: *NCT05581875.* Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581875, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Open Label, Multicenter, Phase I/II Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Kd for the Treatment of Relapsed Myeloma Patients, Refractory to Lenalidomide*: *NCT05060627 / 2021-002125-15.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05060627, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2022. *Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities Using International Pharmacovigilance Database*: *NCT05349383.* Central South University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A5.

5. ClinicalTrialsGOV 2022. *Retrospective Study of the Use of Belantamab Mafodotin (Blenrep®) in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Spain*: *NCT05297240.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05297240, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A5.
6. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1/2 Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT04808037.* Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04808037, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1/2, Dose and Schedule Evaluation Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant Ineligible (EAE 120)*: *NCT05280275.* Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280275, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1/2, Dose and Schedule Evaluation Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin Administrated in Combination With Lenalidomide, Dexamethasone and Nirogacestat in Patients With Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT05573802.* Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05573802, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase II Study of Pembrolizumab, Belantamab and Dexamethasone in Patients With Triple Class Refractory Multiple Myeloma*: *NCT05493618.* Hackensack Meridian Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05493618, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
10. ClinicalTrialsGOV 2023. *Characterization of Corneal Epithelial Changes in Participants Treated With Belantamab Mafodotin (GSK2857916)*: *NCT04549363.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04549363, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
11. ClinicalTrialsGOV 2023. *Corneal Toxicity in Patients Treated by Belantamab Mafodotin : How to Improve and Facilitate Patients Follow-up Using Refractive Shift ?*: *NCT05887206.* Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887206, abgerufen am: 12.01.2026.
   Ausschlussgrund: A5.
12. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 4)*: *NCT03848845 / 2018-002816-29.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848845, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.

13. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)-DREAMM5. Sub-study 1 - Belantamab Mafodotin and aOX40 (GSK3174998) in Combination*: *NCT06160609 / 2019-001138-32.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06160609, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Study of ISABELA: Isatuximab, Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*: *NCT05922501.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922501, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
15. ClinicalTrialsGOV 2024. *Managed Access Program for Belantamab Mafodotin in Combination With Either Bortezomib/Dexamethasone or Pomalidomide/Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With at Least 1 Prior Line of Therapy*: *NCT03763370.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03763370, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A3.
16. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Collaborative Community Effort Using Belantamab Mafodotin in Relapsed/Refractory Myeloma*: *NCT05874193.* Cristiana Costa Chase, DO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05874193, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A5.
17. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Dose-Finding and Proof-of-Concept Phase 1/2a Study of Belantamab Mafodotin in Relapsed or Refractory AL Amyloidosis*: *NCT05145816.* University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145816, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter Phase 2 Study of Belantamab Mafodotin in Relapsed or Refractory Plasmablastic Lymphoma and ALK+ Large B-cell Lymphoma*: *NCT04676360.* Jacob Soumerai, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04676360, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter Phase II Study of Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep®) After BCMA-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT05117008.* Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05117008, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
20. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1 With Extension Cohort, Single Arm, Single Center, Open Label Trial of Belantamab Mafodotin for the Treatment of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (BELLA)*: *NCT05055063.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055063, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1, Randomized, Dose and Schedule Evaluation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Standard of Care in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT04091126 / 2023-507060-39.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04091126, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/2 Multi-Center, Open Label, Dose Escalation Study to Determine the RP2D, Safety and Efficacy of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03715478.* Canadian Myeloma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03715478, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A3.
23. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/2 Open-label, Multicentre, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Belantamab as Monotherapy and in Combination With Other Treatments in Participants With Multiple Myeloma*: *NCT05714839 / 2022-501941-63.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05714839, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
24. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1b, Dose Escalation, Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacological Effect of a Single Intravenous Infusion of Belantamab in Participants With Autoimmune Disease*: *NCT06413511 / 2023-510340-20.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06413511, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
25. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT02343042.* Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343042, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
26. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2 Study of Belantamab Mafodotin in Patients With Relapsed or Refractory AL Amyloidosis*: *NCT04617925.* Stichting European Myeloma Network (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04617925, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2, Multicenter, Open Label, Non-randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Extended Dosing of Belantamab Mafodotin in Different Combinations With Standard of Care Regimens in Participants With Relapsed-refractory Multiple Myeloma (DREAMM-15)*: *NCT07227311 / 2025-523117-28.*

GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07227311, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A5.

28. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2, Open-label, Single-arm, Proof-of-concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Adult Participants With Newly Diagnosed Amyloid Light Chain Amyloidosis (ALANIS)*: *NCT07224672 / 2025-522803-60.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07224672, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14)*: *NCT05064358 / 2023-508213-16.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05064358, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
30. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Drug, a Proteasome Inhibitor, and an Anti-CD38 Antibody*: *NCT05461209 / 2022-001442-38.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461209, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
31. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Chinese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Have Failed At Least Two Lines of Previous Treatment, Containing an Alkylator, a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent*: *NCT04177823.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04177823, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
32. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I Open-Label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Japanese Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT03828292.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03828292, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A5.
33. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Normal and Varying Degrees of Impaired Renal Function (DREAMM 12)*: *NCT04398745.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398745, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.

34. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Normal and Varying Degrees of Impaired Hepatic Function (DREAMM 13)*: *NCT04398680.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398680, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
35. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and the Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Antibody Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in Multiple Myeloma*: *NCT04822337.* Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04822337, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
36. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Combination With Iberdomide (CC-220)/Dexamethasone Versus Belantamab Mafodotin (GSK2857916)/Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma*: *NCT06232044.* Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06232044, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
37. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-Drug Conjugate GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed / Refractory Multiple Myeloma - DREAMM-6*: *NCT03544281 / 2017-004689-93.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03544281, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
38. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - DREAMM 5*: *NCT04126200.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126200, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A3.
39. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)-DREAMM5 - Sub-study 2 - Belantamab Mafodotin and Feladilimab (GSK3359609) in Combination*: *NCT07217119 / 2023-509550-55.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07217119, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
40. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory*

Multiple Myeloma (RRMM)-DREAMM5 - Sub-study 3 - Belantamab Mafodotin and Nirogacestat in Combination: *NCT07084896 / 2023-509550-55.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07084896, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.

41. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)-DREAMM5 - Sub-study 6 - Belantamab Mafodotin, Nirogacestat, Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination*: *NCT07150091 / 2023-509550-55.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07150091, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
42. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)-DREAMM5 - Sub-study 7 - Belantamab Mafodotin, Nirogacestat, Pomalidomide, and Dexamethasone in Combination*: *NCT07150104 / 2023-509550-55.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07150104, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
43. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)-DREAMM5- Sub-study 5 - Belantamab Mafodotin and Isatuximab in Combination*: *NCT07217184 / 2023-509550-55.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07217184, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
44. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)-DREAMM5. Sub-study 4 - Belantamab Mafodotin and Dostarlimab (GSK4057190) in Combination*: *NCT06655818 / 2019-001138-32.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06655818, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
45. ClinicalTrialsGOV 2025. *A PHASE II TRIAL AIMING TO INVESTIGATE THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF BELANTAMAB MAFODOTIN IN ADULT PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA PREVIOUSLY TREATED WITH A THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONIST AND/OR RITUXIMAB AFTER CORTICOSTEROID FIRST-LINE THERAPY*: *NCT07019545 / 2023-509131-12.* Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07019545, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.

46. ClinicalTrialsGOV 2025. *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)*: *NCT03525678 / 2017-004810-25.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525678, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
47. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) Versus Pomalidomide Plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8)*: *NCT06956170.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06956170, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
48. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) Versus Pomalidomide Plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8)*: *NCT04484623 / 2018-004354-21.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484623, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
49. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide Plus Lowdose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 3)*: *NCT04162210 / 2018-004252-38.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04162210, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
50. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open Label, Multicenter, Phase II Study of Belantamab Mafodotin in Combination With VRd for the Treatment of Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma Patients*: *NCT04802356 / 2020-002050-24.* PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802356, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrialsGOV 2025. *Belantamab Mafadotin Maintenance Therapy After Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapse Refractory Multiple Myeloma*: *NCT05065047.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065047, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
52. ClinicalTrialsGOV 2025. *Belantamab Mafodotin in Combination With Nirogacestat and Pomalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT05556798.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05556798, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.

53. ClinicalTrialsGOV 2025. *Belantamab Mafodotin, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT04896658.* University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04896658, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
54. ClinicalTrialsGOV 2025. *Combination Treatment of Belantamab Mafodotin and Venetoclax in Treatment of Relapsed and Refractory T(11;14) Multiple Myeloma (Phase I/IIa) the BELI(E)VE-Trial*: *NCT05853965 / 2021-001413-37.* Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05853965, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
55. ClinicalTrialsGOV 2025. *Corneal Findings in Patients Treated With Belantamab Mafodotin - a Prospective Study Focusing on Corneal Nerves*: *NCT05833737.* Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05833737, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A5.
56. ClinicalTrialsGOV 2025. *Maintenance Therapy With Belantamab, Pomalidomide and Dexamethasone (BPd) in High-Risk Myeloma Patients: A Phase 2 Study With a Safety Run-In*: *NCT05208307.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05208307, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
57. ClinicalTrialsGOV 2025. *Minimal Residual Disease Guided Maintenance Therapy With Belantamab Mafodotin and Lenalidomide After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT05091372.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091372, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A1.
58. ClinicalTrialsGOV 2025. *Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG) (Genomics Guided Multi-arm Trial of Targeted Agents Alone or in Combination With a Backbone Regimen)*: *NCT03732703.* Multiple Myeloma Research Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732703, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
59. ClinicalTrialsGOV 2025. *Novel Combination of Belantamab Mafodotin and Elotuzumab to Enhance Therapeutic Efficacy in Multiple Myeloma*: *NCT05002816.* Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002816, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
60. ClinicalTrialsGOV 2025. *Observational Study in Patient With Multiple Myeloma Relapse/Refractory Treated With Belantamab Mafotidine on Monotherapy Previously Exposed to at Least One Proteasome Inhibitor, Immunomodulatory Agent, and Anti-CD38 Antibody*: *NCT05393024.* Fondazione EMN Italy Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393024, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A5.

61. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 1-2 UMBRELLA Trial Evaluating Isatuximab With or Without Dexamethasone in Combination With Novel Agents Compared to Isatuximab With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Master Protocol*: *NCT04643002 / 2020-003024-16.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643002, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
62. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 2 Study of Belantamab Mafodotin as Pre- and Post-autologous Stem Cell Transplant Consolidation and Maintenance for Multiple Myeloma*: *NCT04680468.* University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680468, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
63. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 2 Trial of Belantamab Mafodotin Consolidation Treatment in Patients With Multiple Myeloma and MRD Positivity After Autologous Stem Cell Transplantation*: *NCT04876248.* Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876248, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
64. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase II Study of Belantamab Mafodotin in Combination With Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (KPd) in Patients With Relapsed Multiple Myeloma*: *NCT05789303.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789303, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
65. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase II Trial for Evaluation of Alternate Doses and Dosing Schedules of Belantamab Mafodotin in Triple-Class Refractory Multiple Myeloma*: *NCT05847569.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05847569, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
66. ClinicalTrialsGOV 2025. *Randomized Phase 1 / 2 Trial of Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab in Relapsed or Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*: *NCT04892264.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04892264, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A2.
67. ClinicalTrialsGOV 2025. *Randomized Phase 3 Trial of Belantamab Mafodotin or Daratumumab in Combination With Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma*: *NCT07285239.* PrECOG, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07285239, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A1.
68. ClinicalTrialsGOV 2025. *Real-World Analysis of Belantamab Mafodotin Care Patterns in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *NCT05986682.* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986682, abgerufen am: 12.01.2026.
    Ausschlussgrund: A5.
69. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Belantamab Mafodotin Administered in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (BRd) Versus Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Autologous Stem Cell*

Transplantation (TI-NDMM): *NCT06679101 / 2024-516030-35.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679101, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.

70. CTIS 0. *A phase 1 study of GSK2857916 + Standard of Care (SOC) in first line multiple myeloma patients (DREAMM-9)*: *2023-507060-39.* GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507060-39-00, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
71. CTIS 0. *A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-Label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-14)*: *2023-508213-16.* GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508213-16-00, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
72. CTIS 0. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)–DREAMM5*: *2023-509550-55.* GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509550-55-00, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
73. EU-CTR 00.00.0000. *A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (...)*: *2021-006792-42.* Hellenic Society of Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006792-42, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
74. EU-CTR 00.00.0000. *A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of Belantamab Mafodotin administered in combination with Lenalidomide and Dexamethasone in patients w(...)*: *2020-005826-27.* Hellenic Society of Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005826-27, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
75. EU-CTR 00.00.0000. *A phase 1/2, dose and schedule evaluation study to investigate the safety and clinical activity of belantamab mafodotin administered in combination with lenalidomide, dexamethasone and nirogacestat(...)*: *2022-001942-39.* Hellenic Society of Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001942-39, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
76. EU-CTR 00.00.0000. *A PHASE 1/2, DOSE AND SCHEDULE EVALUATION STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF BELANTAMAB MAFODOTIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE WITH OR WITHO(...)*: *2022-001941-19.* Hellenic Society of

Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001941-19, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.

77. EU-CTR 00.00.0000. *A phase 2 study of Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis*: *2020-004001-32.* European Myeloma Network â€“ EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004001-32, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
78. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2, Randomized, Parallel, Open-Label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Various Dosing Regimens of Single-Agent Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Participa(…)*: *2021-004151-16.* GlaxoSmithKline, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004151-16, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
79. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 3 Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Dr(…)*: *2022-001442-38.* Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001442-38, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
80. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Belantamab Mafodotin Administered in Combination with Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Alone i(…)*: *2019-003047-30.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003047-30, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
81. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma ((…)*: *2018-002816-29.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
82. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase I/II, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-Drug Conjugate GSK2857916 Administered in Combination with Lena(…)*: *2017-004689-93.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004689-93, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
83. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refra(…)*: *2019-001138-32.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.

84. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or Mo(...)*: *2017-004810-25.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
85. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) versus Pomalidomide plus(...)*: *2018-004354-21.* GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004354-21, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
86. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants wit(...)*: *2018-004252-38.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004252-38, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
87. EU-CTR 00.00.0000. *An open label, multicenter, phase I/II study of belantamab mafodotin in combination with Kd for the treatment of relapsed myeloma patients, refractory to lenalidomide*: *2021-002125-15.* FundaciÃ³n Pethema (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002125-15, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
88. EU-CTR 00.00.0000. *Combination treatment of Belantamab Mafodotin and Venetoclax in treatment of relapsed and refractory t(11;14) Multiple Myeloma (Phase I/IIa) The BELI(E)VE-Trial*: *2021-001413-37.* University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001413-37, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
89. EU-CTR 00.00.0000. *Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) - Master protocol*: *2020-003024-16.* Sanofi-Aventis Recherche & Developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003024-16, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
90. EU-CTR 00.00.0000. *Phase 2 study of belantamab mafodotin in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma*: *2022-002515-34.* Czech Myeloma Group (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002515-34, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A3.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-136 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-136 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 207503 (DREAMM-7)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> • Vergleich der Wirksamkeit B-Vd vs. D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM in Bezug auf das PFS <u>Wichtigste sekundäre Ziele:</u> • Vergleich der Wirksamkeit von B-Vd vs. D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM in Bezug auf o OS o DoR o MRD-Negativitätsrate <u>Sekundäre Ziele:</u> • Vergleich anderer Wirksamkeitsmarker von B-Vd vs. D-Vd bei Patienten mit RRMM • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von B-Vd • Beurteilung des pharmakokinetischen Profils von B-Vd • Beurteilung von Anti-Drug-Antikörper gegen Belantamab-Mafodotin • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von B-Vd basierend auf selbstberichteten symptomatischen unerwünschten Wirkungen • Beurteilung und Vergleich von Veränderungen der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von B-Vd vs. D-Vd <u>Explorative Ziele:</u> • Vergleich zusätzlicher Wirksamkeitsmarker von B-Vd vs. D-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM • Weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von B-Vd • Beurteilung selbstberichteter, symptomatischer okularer Ereignisse durch B-Vd • Weitere Beurteilung und Vergleich von Veränderungen der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von B-Vd vs. D-Vd

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Weitere Beurteilung der Auswirkung von Nebenwirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität • Beurteilung der Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate • Bewertung und Vergleich HCRU • Weitere Beurteilung des pharmakokinetischen Profils von B-Vd • Erforschung der Expositions-Reaktions-Beziehung zwischen Belantamab-Mafodotin-Exposition und klinischen Endpunkten bei Patienten, die mit B-Vd behandelt werden • Erforschung des Verhältnisses zwischen der klinischen Reaktion und biologischen Eigenschaften (u. a. BCMA-Expression auf den Tumorzellen und sBCMA-Konzentration)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (B-Vd:D-Vd) Stratifizierung der Randomisierung nach: • Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 oder 3 vs. ≥ 4) • Vorangegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) • Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 vom 16.07.2020 • Das Protokoll wurde auf Grundlage von Kommentaren der Aufsichtsbehörden geändert. • Basierend auf Rückmeldungen von Aufsichtsbehörden wurde eine neue Skala für die KVA zur Beurteilung behandlungsbedingter kornealer Ereignisse eingeführt. • Richtlinien zur Dosisanpassung und Abbruchkriterien für Belantamab-Mafodotin bei behandlungsbedingten kornealen Ereignissen wurden an die Richtlinien der neuen KVA-Skala angepasst. • Die Informationen zur Beurteilung von und Dosisanpassung bei kornealen Ereignissen wurde im Appendix 9 hinzugefügt. • Auf Grundlage von Rückmeldungen der Aufsichtsbehörden wurde eine Unterscheidung in wichtigste sekundäre Ziele/Endpunkte und andere sekundäre Ziele/Endpunkte eingeführt: Verschiebung von MRD-Negativitätsrate von sekundäre Ziele/Endpunkte in wichtigste sekundäre Ziele/Endpunkte. • Um die Flexibilität bei der Studiendurchführung zu erhöhen, wurde ein Absatz zu Telemedizin und zur häuslichen Krankenpflege hinzugefügt. • Aufgrund beobachtetem Testversagens wurde ergänzend die Anforderung zur Durchführung einer Knochenmarksbiopsie zur BCMA-Expressionsbestimmung zusätzlich zum Aspirat hinzugefügt. • Aktualisierung der Anforderungen an den Zeitplan zur Bildgebung extramedullärer Erkrankung • Um eine konsistente Bewertung eines CR in Fällen von vermuteter Daratumumab-Interferenz zu gewährleisten, wurde die Erfordernis der Durchführung eines zentralen Testes mit Daratumumab-spezifischen Immunfixierungstest, zur Bestätigung von PD oder CR/sCR, hinzugefügt. • Der Text und die Abbildung zum Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin wurden zur besseren Verständlichkeit aktualisiert. • Eine Beschreibung von Schlaganfällen und multifokalen Leukoencephalopathien wurde in die Zusammenfassung zur Risikobewertung aufgenommen, um der Zulassung von Bortezomib zu entsprechen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 4 in „Vorbehandelt mit mindestens einer vorherigen Therapielinie gegen Multiples Myelom (MM) und dokumentierte PD während oder nach der letzten Therapie“ und Hinzufügen des Hinweises, dass Induktion plus autologe Stammzelltransplantation eine Therapielinie darstellt. • Zeitpunkt für die Verwendung von Kontrazeptiva nach letzter Daratumumab- bzw.

		Belantamab-Mafodotingabe wurde zur Einverständniserklärung hinzugefügt. • Protein Urinmessstäbchen wurden als optionale Methode zum Screening hinzugefügt. • Der Verbotszeitraum für die Verwendung von Lebendvakzinen wurde verlängert. • Zur Klärung des Managements von und der Dosisänderungen bei mit Belantamab-Mafodotin assoziierten UEs wurde eine neue Tabelle eingefügt. • Zur Klärung der erlaubten Dosisreduktion von Dexamethason wurde eine neue Tabelle eingefügt. • Aktualisierung des GSK Leber-Sicherheitsalgorithmus. • Änderung, dass Blutproben zur Pharmakokinetikanalyse nach 70 statt 45 Tage nach der letzten Belantamab-Mafodotin-Gabe genommen werden müssen. • Der Zeitplan zur Augenbewertung wurde, auf Grundlage von Rückmeldungen der Aufsichtsbehörden, aktualisiert. • Auf Basis neuer Pharmakodynamik-Daten wurden die Empfehlungen bei Überdosierungen angepasst. • Entsprechend der Anmerkungen der Aufsichtsbehörde, Änderung der Durchführung der 2. geplanten Interimsanalyse zum PFS bei 80% der Informationen statt bei 70% • Eine zusammenfassende Beschreibung der Stopp-Regeln für MRD-Negativität für die 2. PFS-Interimsanalyse wurde hinzugefügt. • Hinzufügen der Anforderung an INR-Follow-up-Analysen zur Blutgerinnung in allen Ländern • Appendix 10, der die Anforderungen und Qualifikationen an die Augenspezialisten spezifiziert, wurde hinzugefügt. <u>Amendment 2 vom 16.12.2020</u> • Die Ausschlusskriterien für HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C-positive Patienten wurden aktualisiert, um die Anforderungen der neuesten behördlichen Richtlinie (U.S. FDA) zu erfüllen. • Hinzufügen von Tabelle 4 und 5 für zusätzliche Prozeduren für Patienten mit Hepatitis B und C entsprechend den neuesten regulatorischen Anforderungen. • Hinzufügen eines Abschnitts zur Klärung des Managements von Hepatitis B-positiven Patienten, gemäß den neuesten regulatorischen Leitlinien • Hinzufügen der Tabelle 3 zur Erläuterung der Probenentnahme bei Knochenmarksaspiraten und Biopsien • Entfernung der QTc-Stopp-Kriterien gemäß den Empfehlungen des Belantamab-Mafodotin Sicherheitspaneel

		• Entfernung des 3-fach-EKG bei Screening im Falle einer OTc-Verlängerung aufgrund der Streichung der QTc-Stopp Kriterien • Hinzufügen des explorativen Ziels der Bewertung der Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate • Sprachliche Anpassung zur Klärung der prä- und post-Infusionsmedikation bei Daratumumab-Gabe basierend auf dem Label • Klarstellung, dass vom IRB/IEC die Zustimmung eingeholt werden musste, falls gefordert, gemäß GSK Lebermonitoring-Anforderungen • Verlängerung des Zeitpunkts für die Bestätigung der MRD-Negativität durch PET von 21 auf 42 Tage • Klarstellung der Definition von Hornhautgeschwüren und superfizieller Keratopathie gemäß GSK-Programm • Hinzufügen eines neuen Appendix zum remote Datenmonitoring/-management um eine flexiblere Studiendurchführung zu ermöglichen <u>Amendment 3 vom 15.07.2021</u> • Entfernung der ersten von 2 für die Studie geplanten Interimsanalysen. Diese war bei ~25% der PFS-Ereignisse geplant, um einen vorzeitigen Stopp der Studie aufgrund von Schaden (unterlegene Wirksamkeit) zu ermöglichen. Da der Studieneinschluss schneller erfolgte und deutlich vor dem erwarteten Datum für die erste Interimsanalyse beendet wurde, wurde diese entfernt. • Aufgrund der Entfernung der ersten Interimsanalyse wurde die notwendige Anzahl an PFS-Ereignissen zur Durchführung der primären Endpunktanalyse erneut berechnet. Die benötigten PFS-Ereignisse wurde von 270 auf 268 reduziert. • Die Stopp-Grenzen für MRD-Negativität wurden neu berechnet. • Entfernung des Textes hinsichtlich SUE-Meldungen an GSK zur Anforderung an den Studienarzt im eCRF einen Beweis zu liefern, dass die Kausalität des SUE hinsichtlich Studienprodukt bzw. Studienteilnahme geprüft wurde, innerhalb von 72 Stunden nach Eingabe ins eCRF. <u>Amendment 4 vom 15.07.2022</u> • Aufnahme der CBR als sekundären Endpunkt als zusätzliche Methode zur Bestimmung der klinischen Wirksamkeit • Erweiterung der statistischen Analyse um die CBR als sekundären Endpunkt und dauerhafte MRD-Negativitätsrate als explorativen Endpunkt • Klarstellung, dass der wichtige sekundäre Endpunkt MRD-Negativität in Patienten mit CR oder besser und

		eine Sensitivitätsanalyse in Patienten mit bestem Gesamtansprechen von VGPR analysiert wird • Die Definition der MRD-Negativität wurde dahingehend aktualisiert, dass Patienten in der ITT-Population ohne MRD-Bewertung als nicht MRD-negativ bewertet werden. • Aktualisierung der Definition der DoR um Tod durch jegliche Ursache • Aktualisierung des SoA zur Klarstellung der Anforderungen an das PFS-Follow-up sowie den Zeitpunkt für den Serum und Immunfixierungstest • Klarstellung, dass Patienten mit unabhängigen sekundären Malignomen in der Studie verbleiben durften, wenn das Malignom mit lokaler Therapie behandelt werden konnte. • Klarstellung, dass es sich bei der verbotenen Medikation nur um Anti-Myelom-Therapien handelt und nicht um Anti-Krebstherapien im Allgemeinen. • Bereitstellung einer speziellen Handlungsleitlinie nach Behandlungsunterbrechungen/-verzögerung von mehr als 42 Tagen. In diesem Fall sollte der Medical Monitor kontaktiert werden, ehe die Behandlung wieder aufgenommen wird. • Klarstellung der Definition eines Behandlungszyklus, wenn aufgrund einer Unterbrechung/Verzögerung der Behandlung keine Therapie gegeben wird • Klarstellung, dass nach End of Study keine weitere Intervention erfolgte und dies der Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens darstellte • Bereitstellung einer Handlungsleitlinie für die frühzeitige Beendigung der Studienbehandlung aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung. Zentren sollten den Medical Monitor kontaktieren, um zu bestätigen, dass der vermutete Erkrankungsfortschritt die IMWG-Kriterien erfüllt., um zu verhindern, dass Patienten frühzeitig die Einnahme der Studienmedikation beendeten. • Aktualisierung der Angaben zum Zeitpunkt für den initialen und die folgenden MRD-Tests • Klarstellung, dass die Pharmakokinetik- und sBCMA-Probensammlung beendet werden konnte, sobald ausreichend Daten vorhanden waren. • Klarstellung, dass keine sBCMA-Proben zu den zusätzlichen Zeitpunkten unabhängig der PK-Proben genommen werden <u>Amendment 5 vom 19.12.2022</u> • Entfernung der Interimsanalyse zur Futility und Überlegenheit, die bei 80 % der Informationen geplant war • Einführung eines IRC zur Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte

		• Verschiebung der sekundären Endpunkte DoR und OS in die Kategorie der wichtigen sekundären Endpunkte • Hinzufügen statistischer Analysemethoden für DoR und OS und Bildgebung plus MRD-Negativität • Aktualisierung der Informationen zu klinischen Erfahrungen mit Belantamab-Mafodotin basierend auf den letzten Analyseergebnissen der Studie 205678 (DREAMM-2) • Aktualisierung der Informationen zur Risikobewertung hinsichtlich Überschneidungen bei der Toxizität und Risiken in Bezug auf Belantamab-Mafodotin • Um eine ITT-Analyse basierend auf allen Patienten zu ermöglichen und damit die Sensitivität und die Validität über die verschiedenen Behandlungsarme zu erhöhen, wurde die Definition der DoR dahingehend geändert, dass alle Patienten einbezogen werden, unabhängig vom Ansprechen. • Aktualisierung der Empfehlungen zur Dosisanpassung bei mit Belantamab-Mafodotin assoziierten UE basierend auf Serum Kreatinin und dem Verhältnis von Albumin/Kreatinin • Hinzufügen von Informationen zur Nachbeobachtung des Überlebens bis zum Ende der Studie, unabhängig davon, ob die Studienintervention abgebrochen wurde. Hinzufügen von Informationen zur geänderten Nachbeobachtung für den Fall, dass der Patient weiteren persönlichen Besuchen nicht zustimmt. • Änderung der Formulierung zum Zeitpunkt der Augenuntersuchung, ein Zeitfenster von ±4 Wochen wurde für die 6-monatigen Untersuchungen eingeführt. • Aktualisierung der primären Analysemethode für die DoR basierend auf dem Vergleich der RMDoR zwischen den Behandlungsarmen. • Aktualisierung der Angaben zur Pharmakokinetikanalyse, Analyse der Gesamtantikörper war optional • Appendix 11 zu PFS-Ereignissen und Zensierungsregeln wurde aktualisiert <u>Amendment 6 vom 20.09.2023</u> • Um ein verlängertes Follow-up zu ermöglichen und eine verbesserte OS-Datenreife zu erzielen, wurde die benötigte Anzahl an PFS-Ereignissen, die die primäre PFS-Analyse auslösen von ca. 259 auf ca. 280 aktualisiert. • Hinzufügen einer Interimsanalyse bei ca. 89% Informationsanteil • Hinzufügen einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse für die konventionelle DoR anhand der Bewertung des Ansprechens durch den Studienarzt im Abschnitt zur statistischen Analyse. • Aktualisierung der Informationen zur Risikobewertung hinsichtlich Überschneidungen bei der Toxizität und

		Risiken in Bezug auf Belantamab-Mafodotin entsprechend der neuesten IB v11 • Klarstellung zur Sammlung der Daten zum Überleben bei Studienabbruch • Änderung des Wortlauts für den primären Endpunkt PFS von „Progression“ zu „Progression oder Tod“ • Korrektur von Nummerierungsfehlern bei den Einschluss- und Ausschlusskriterien • Modifizierung der Multiplizitätsstrategie zur Anerkennung der Wichtigkeit von OS und zur Unterbringung des sequenziellen Gruppendesigns • Klarstellung, dass potenzielle Delegierte, die nicht in die Studie involviert sind, unverblindet die Pharmakokinetik-Population und den Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Datensatz zur Unterstützung der Datenanalysen vorbereiten konnten. Das restliche Studienpersonal blieb verblindet bis zum Datenbankschluss. • Interimsanalyse hinzugefügt. Stopp-Grenzen für die Interimsanalyse zur PFS-Wirksamkeit wurden hinzugefügt und eine zusätzliche OS-Analyse in Betracht gezogen. • Interimsanalyse hinzugefügt. Die Ereignisse und der Zeitpunkt zur primären und finalen PFS Analyse wurden geändert. • Aktualisierung der Version der IB und Rechtschreibkorrekturen im gesamten Dokument <u>Amendment 7 vom 26.09.2024</u> • Hinzufügen einer Tabelle mit Definitionen für Produktbezeichnungen von Studienmedikation. • Administrative Anpassung um Änderungen auf Programm-Ebene hinsichtlich der Anforderungen der EU-Regulation klinischer Studien zur Offenlegung nachzukommen. • Aktualisierung des SoA hinsichtlich der Frequenz und des Zeitpunkts der Follow-up-Visiten. • Anpassungen an das aktuelle Template des Standard-Protokolls des Sponsors <u>Amendment 8 vom 30.10.2025</u> • Aktualisierung der Definition des Studienendes in Übereinstimmung mit dem beobachteten verbesserten PFS und OS in der Studie. • Streichung der Interimsanalyse 3 da die erste und zweite Interimsanalyse jeweils die präspezifizierten Kriterien zur statistischen Signifikanz erreicht haben und somit keine weitere Interimsanalyse benötigt wird. • Hinzufügen einer einer Post-Analysis Continuation of Treatment Phase um Patienten zu ermöglichen auch nach Studienende die Behandlung fortzuführen. • Beendigung der erforderlichen Untersuchungen (wie MRD-Probensammlung, PET-CT Scans, PRO

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Fragebögen, Laborwerte während des PFS) um die Belastung der Patienten zu reduzieren.
• Aktualisierung der Sicherheitsinformationen.
• Klarstellungen zur Studiendurchführung einschließlich Anforderungen an die Verhütung und die Verwendung von Verbandskontaktlinsen zur Sicherstellung der Konsistenz und Transparenz.</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Probanden / Patienten</td><td></td></tr>
<tr><td>4a</td><td>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten</td><td><u>Einschlusskriterien</u>
• Fähigkeit, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung gemäß Appendix 1 zu erteilen, die die Einhaltung der in der Einverständniserklärung und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen einschließt
• Männlich oder weiblich, Alter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung: ≥ 18 Jahre
• Bestätigte Diagnose eines MM der IMWG-Kriterien
• Vorbehandlung des MM mit mindestens einer Therapielinie und PD unter oder nach der letzten Therapie. HINWEIS: Induktion ASCT plus Erhaltungstherapie gelten als eine Therapielinie
• ECOG-Leistungsstatus 0–2
• Patienten mit einer ASCT in der Anamnese waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt, sofern die folgenden Zulassungskriterien erfüllt waren:
o Die Transplantation erfolgte > 100 Tage vor Beginn der Studienmedikation, und
o Es war keine aktive bakterielle, virale oder Pilzinfektion vorhanden
• Es lag eine messbare Erkrankung vor, die mindestens eine der folgenden Eigenschaften aufwies:
o M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 Std., oder
o M-Protein im Serum ≥ 0,5 g/dL (≥ 5.0 g/L), oder
o Test der FLC im Serum: Erhöhter FLC-Spiegel ≥ 10 mg/dl und ein abnormales Serum-FLC-Verhältnis (< 0,26 oder > 1,65)
• Alle früheren behandlungsbedingten Toxizitäten (definiert nach NCI-CTCAE), Version 5.0, 2017) mussten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ≤ Grad 1 sein, mit Ausnahme von Alopezie
• Angemessene Funktionen der Organsysteme:
<table>
<tr><th>System</th><th>Laborparameter</th></tr>
<tr><td colspan="2">Hämatologie</td></tr>
<tr><td>Absolute Neutrophilenzahl</td><td>≥ 1,0x10^9 /L</td></tr>
<tr><td>Hämoglobin</td><td>≥ 8,0 g/dL</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		Blutplättchen: ≥ $75x10^9$ g/L Hepatisch Gesamtbilirubin: ≤ 1,5x ULN; (isoliertes Bilirubin > 1,5x ULN ist akzeptabel, wenn Bilirubin fraktioniert und direktes Bilirubin < 35% ist) ALT: ≤ 2,5 x ULN Nierenfunktion eGFR[b]: ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 Urinmessstäbchen für Protein: Negativ/Spuren (wenn ≥ 1+, nur teilnahmeberechtigt, wenn ≤ 500 mg/g (56 mg/mmol) durch Albumin/Kreatinin-Verhältnis (Punkturin der ersten Entleerung) Punkturin (Albumin-Kreatinin Verhältnis): ≤ 500 mg/g (56 mg/mmm) Hinweis: Zur Bestimmung der Eignungskriterien sollten die während des Screenings erhaltenen Laborergebnisse herangezogen werden. In Situationen, in denen die Laborergebnisse außerhalb des zulässigen Bereichs lagen, konnte der Prüfer den Patienten erneut testen. Nachfolgende Ergebnisse innerhalb des zulässigen Bereichs konnten zur Bestätigung der Eignung herangezogen werden. a: Ohne Unterstützung mit Wachstumsfaktoren, Bluttransfusion oder Thrombozyten-stimulierenden Mitteln in den letzten 14 Tagen mit Ausnahme von Erythropoietin b: Berechnet nach der MDRD-Formel Weibliche Patientinnen • Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Frauen sollte mit den örtlichen Vorschriften hinsichtlich der Methoden der Empfängnisverhütung für Patienten an klinischen Studien konsistent sein. • Eine weibliche Patientin war teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger war oder stillte und mindestens eine der folgenden Bedingung erfüllte: • Keine Frau im gebärfähigen Alter ODER • Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode (mit einer Versagerrate von < 1% pro Jahr), vorzugsweise mit geringer Abhängigkeit während der Interventionszeitraums und für 4 Monate nach der letzten Dosis Belantamab-Mafodotin, 3 Monate nach der letzten Dosis Daratumumab und 7 Monate nach der letzten Dosis Bortezomib, was auch immer am längsten war, und Einwilligung während dieses Zeitraumes keine Eizellen zum Zweck der Fortpflanzung zu spenden. Der Prüfarzt sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode(n) vor der ersten Dosis der Studienintervention bestätigen.

		• Frauen im gebärfähigen Alter mussten innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der Therapie (Zyklus 1, Tag 1) einen negativen, hochsensitiven Serum-Schwangerschaftstests vorliegen haben. • Der Studienarzt war für das Überprüfen der Krankengeschichte, Menstruationshistorie und jüngste sexuelle Aktivitäten verantwortlich, um das Risiko des Einschlusses einer Frau mit einer frühen, unerkannten Schwangerschaft zu minimieren. Männliche Patienten • Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer sollte mit den örtlichen Vorschriften hinsichtlich der Methoden der Empfängnisverhütung für Patienten an klinischen Studien konsistent sein. Ein männlicher Patient war teilnahmeberechtigt, wenn er sich bereit erklärte, während des Interventionszeitraums und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis Belantamab-Mafodotin und 4 Monate nach der letzten Dosis Bortezomib folgende Punkte zu erfüllen: • Verzicht auf Spermaspende PLUS, entweder: • Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr als bevorzugte und übliche Lebensweise (langfristige und dauerhafte Abstinenz) und Verpflichtung abstinent zu bleiben ODER • Verpflichtung, eine Verhütungs-/Barrieremethode wie folgt anzuwenden: Zustimmung von männlichen Patienten zur Verwendung eines Kondoms auch bei erfolgreicher Vasektomie und bei Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau. Bei Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, die derzeit nicht schwanger ist, muss die Partnerin eine zusätzliche hochwirksame Verhütungsmethode mit einer Versagerrate < 1 % pro Jahr verwenden. <u>Ausschlusskriterien</u> Ein Patient durfte nicht eingeschlossen werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: • Unverträglichkeit von Daratumumab • Refraktär auf Daratumumab oder eine andere CD38-Therapie (definiert als PD während der Behandlung mit einer Anti-CD38-Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Behandlung) • Unverträglichkeit von Bortezomib oder refraktär auf Bortezomib (definiert als progressive Erkrankung während der Behandlung mit einem Bortezomib-haltigen Behandlungsregime von 1,3 mg/m^2 2-mal wöchentlich oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung einer solchen Behandlung)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anhaltende Neuropathie Grad 2 oder höher oder neuropathischer Schmerz • Vorherige BCMA-gerichtete Therapie • Vorherige Therapie mit einem monoklonalen Antikörper gegen MM innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Behandlung mit einem anderen zu untersuchenden Wirkstoff oder zugelassenen systemischen Anti-Myelom-Therapie (einschließlich systemischen Steroiden) innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Erhalt der Studienmedikation, was immer kürzer war • Plasmaphärese innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Vorherige großflächige Strahlentherapie im Beckenbereich (Absprache mit Sponsor). Bridging-Strahlentherapie war ansonsten erlaubt. HINWEIS: Die Krankheitsbewertung sollte wiederholt werden, wenn die Strahlentherapie vor der ersten Gabe der Studienmedikation innerhalb des Screeningfensters erfolgte. • Vorherige allogene Stammzelltransplantation. HINWEIS: Patienten, die ein syngene Stammzelltransplantation erhalten hatten, waren nur dann zur Teilnahme berechtigt, wenn keine Vorgeschichte einer GvHD vorlag • Jegliche größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Ausnahmen waren erlaubt bei knochenstabilisierenden Operationen nach Absprache mit dem Medical Monitor. • Aktive Nierenerkrankung (Infektion, Dialysepflicht oder anderer Zustand, der die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen könnte); Patienten mit isolierter Proteinurie infolge einer MM waren teilnahmeberechtigt, sofern sie die Kriterien aus der Tabelle in den Einschlusskriterien erfüllten. • Jede schwerwiegende und/oder instabile vorbestehende medizinische, psychiatrische oder sonstige Erkrankung/Zustand (inkl. Laboranomalien), die die Sicherheit des Patienten, die Erteilung der Einwilligung nach Aufklärung oder die Einhaltung des Studienverfahren beeinträchtigen konnten • Nachweis aktiver Schleimhaut- oder innerer Blutungen • Bestehende Zirrhose oder instabile Leber- oder Gallenerkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, anhaltender

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gelbsucht oder Zirrhose. HINWEIS: Stabile chronische Lebererkrankung (inkl. Gilbert-Syndrom oder asymptomatische Gallensteine) war akzeptabel, wenn der Patient ansonsten die Aufnahmekriterien erfüllte. • Frühere oder bestehende bösartige Erkrankungen außer MM, außer die 2. bösartige Erkrankung galt seit mind. 2 Jahren als medizinisch stabil (aktive Therapie war nicht erlaubt, außer Hormontherapie für diese Erkrankung). HINWEIS: Patient mit kurativ behandeltem nicht-melanozytärem Hautkrebs waren ohne 2-Jahres Beschränkung zur Studie zugelassen. • Anzeichen eines kardiovaskulären Risikos, inkl. einer der folgenden Erkrankungen/Zuständen: o Nachweis bestehender, klinisch signifikanter unkontrollierter Herzrhythmusstörungen, inkl. klinisch signifikanter Anomalien im EKG, inkl. eines atrioventrikulären Blocks 2. Grades (Mobitz Typ II) oder 3. Grades o Myokardinfarkt in der Anamnese, akute Koronarsyndrome (inkl. instabile Angina), Koronarangioplastie, Stenting oder Bypass-Operation innerhalb von 3 Monaten vor Screening o Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV (NYHA) o Unkontrollierte Hypertonie • Bekannte, sofort oder verzögert aufgetretene Überempfindlichkeitsreaktion oder Idiosynkrasie gegenüber Wirkstoffen, die chemisch mit Belantamab-Mafodotin, Daratumumab, Bortezomib, Bor oder Mannitol oder anderen Komponenten der Studienintervention verwandt sind • Aktive, behandlungsbedürftige Infektion • Bekannte HIV-Infektion, außer der Patient konnte alle folgenden Kriterien erfüllen: o Etablierte antiretrovirale Therapie seit mind. 4 Wochen und HIV-Viruslast < 400 Kopien/ml o Anzahl der CD4+ T-Zellen (CD4+) ≥ 350 Zellen/µl o Keine Vorgeschichte von AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen innerhalb der letzten 12 Monate. HINWEIS: Es mussten ART und prophylaktische antimikrobielle Mittel berücksichtigt werden, die Wechselwirkungen und/oder sich überschneidende Toxizitäten

mit Belantamab-Mafodotin oder anderen Kombinationsprodukte haben können

Patienten mit Hepatitis B, außer wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

Serologie	Screening	Während der Studienintervention
HBcAb+, HBsAg-	HBV-DNA nicht nachweisbar	Überwachung gemäß Protokoll Antivirale Therapie eingeleitet, wenn HBV-DNA nachweisbar wird
HBsAg+ bei Screening oder ≤ 3 Monate vor der ersten Dosis der Studienbehandlung	HBV-DNA nicht nachweisbar Beginn der hochwirksamen antiviralen Therapie ≥ 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studien-behandlung Baseline-Bildgebung gemäß Protokoll Patienten mit Zirrhose sind ausge-schlossen	Antivirale Therapie während der gesamten Studienin-ter-vention beibehalten Überwachung und Management gemäß Protokoll

HINWEIS: Das Vorhandensein von HBsAb, das auf eine frühere Impfung hinweist, war kein Ausschlussgrund

- Positives Hepatitis C-Antikörper-Testergebnis oder positives Hepatitis C RNA-Testergebnis beim Screening oder innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienintervention, außer die folgenden Kriterien konnten erfüllt werden:
  - Hepatitis C RNA-Test negativ bei Screening
  - Erfolgreiche antivirale Therapie (Dauer i. d. R. 8 Wochen), gefolgt von einem negativen Hepatitis C Virus (HCV) RNA-Test nach einer Auswaschphase von mind. 4 Wochen
- Bestehende Hornhautepithelerkrankung mir Ausnahme einer leichten punktförmigen Keratopathie
- Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen anti-virale Prophylaxe
- Symptomatische Amyloidose, aktives POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endokrinopathie, monoklonale Plasma proliferative Erkrankung, Hautveränderungen) oder aktive Plasmazellleukämie zum Zeitpunkt des Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, randomisierte, offene kontrollierte Phase-III-Studie mit 142 Studienzentren in 20 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie: B-Vd</u> • Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg KG, i.v., an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Eine Abweichung von bis zu ±3 Tagen war akzeptabel, sofern mindestens 21 Tage bis zur nächsten Gabe eingehalten wurden • Bortezomib 1,3 mg/m^2 KOF, s.c., an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der 21-Tage-Zyklen 1–8, 1 Stunde nach Beendigung der Belantamab-Mafodotin Infusion • Dexamethason 20 mg, p.o. oder i.v., an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. An Tagen, an denen auch Belantamab-Mafodotin gegeben wurde, sollte die Dexamethasongabe vorher erfolgen Dosisabweichung: Die durchschnittliche mg-Einnahme pro Patient und Dosis Belantamab-Mafodotin (über die gesamte Studiendauer) betrug 1,38 mg/kg. Die durchschnittliche Zeit zwischen den Dosen pro Patient während der gesamten Studiendauer betrug 7,48 Wochen. <u>Vergleichstherapie: D-Vd</u> Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Daratumumab 16 mg/kg KG, i.v., an Tag 1, 8 und 15 der 21-Tage-Zyklen 1–3, an Tag 1 der 21-Tage-Zyklen 4–8 und alle 4 Wochen ab Zyklus 9. Die 1. Dosis (16 mg/kg) in Woche 1 konnte optional in 2 Infusionen von 8 mg/kg aufgeteilt und an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden. • Bortezomib 1,3 mg/m^2 KOF, s.c., an den Tagen 1, 4, 8 und 11 der 21-Tage-Zyklen 1–8, 1 Stunde nach Beendigung der Daratumumab Infusion • Dexamethason 20 mg (10 mg Startdosis bei Patienten > 75 Jahren, BMI < 18,5, Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit der höheren Dosierung), p.o. oder i.v. (i.v. vor 1. Daratumumabgabe), an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus. An Tagen, an denen auch Daratumumab gegeben wurde, sollte die Dexamethasongabe vorher erfolgen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> - PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Tod jeglicher Ursache <u>Wichtigste Sekundäre Endpunkte:</u> - OS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache - DoR, definiert als Zeit ab dem ersten dokumentierten Nachweis von PR oder besser bis zum Auftreten eines PD gemäß IMWG oder Tod jeglicher Ursache - MRD-Negativitätsrate, definiert als Anteil der Patienten, die eine MRD-Negativität durch NGS zeigen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • CRR, definiert als Anteil der Patienten mit einem CR oder besser (d. h. CR, sCR) • ORR, definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem PR oder besser (d. h. PR, VGPR, CR, sCR) • CBR, definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten MR oder besser gemäß IMWG • TTR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Nachweis eines Ansprechens (PR oder besser) bei Patienten mit bestätigter PR oder besser • TTP, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühestmöglichen Zeitpunkt eines dokumentierten PD oder Tod aufgrund von PD • PFS2, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und PD nach Initiierung einer neuen Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintritt • Vorkommen UE und Veränderungen in Laborparametern • Augenbefunde bei augenärztlicher Untersuchung • Plasmakonzentration von Belantamab-Mafodotin und cys-mc Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) • Vorkommen und Titer von ADA gegen Belantamab-Mafodotin • Maximaler PRO-CTCAE-Score für jedes Item-Attribut • Veränderung zu Baseline der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und EORTC-IL52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte: • TTBR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Nachweis des besten Ansprechens bei Patienten mit bestätigter PR oder besser • VGPR-Rate, definiert als der Anteil an Patienten mit einem bestätigten VGPR+ (d. h. VGPR, CR, sCR) • Dauerhafte MRD-Negativitätsrate, definiert als Prozentsatz der Patienten mit MRD-Negativität, bestätigt durch NGS mindestens im Abstand von einem Jahr, entsprechend der IMWG-Kriterien • Änderungen in der Sicherheitsbewertung, einschließlich Vitalfunktionen • Veränderungen der Symptome gegenüber Baseline und damit verbundene Auswirkungen gemessen mit dem OSDI • Veränderungen gegenüber Baseline im EQ-5D-3L • Veränderungen gegenüber Baseline im PGIS und Veränderungen im Zeitverlauf im PGIC • Veränderung gegenüber Baseline im FACT-G-Item GP5 • Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate, definiert als Anteil der Patienten mit MRD-Negativität bestätigt durch NGS und die keine Anzeichen einer Erkrankung im PET-CT zeigen • Anzahl der Praxen-, Ambulanz- und Krankenhausbesuche nach Fachgebiet • Anzahl der Notaufnahmebesuche • Anzahl und Dauer der Krankenhauseinweisungen • Gebrauch von unterstützender medikamentöser Behandlung • Abgeleitete Werte der Pharmakokinetikparameter für Belantamab-Mafodotin und cys-mc MMAF, sofern es die Daten erlauben • Belantamab-Mafodotin-Exposition gegenüber Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten • Bewertung verschiedener Biomarker zu Beginn und während der Behandlung, via Tumor- und Blutbasierten Analysen von DNA, RNA und Protein
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Primärer Endpunkt PFS • Basierend auf Daten aus der CASTOR-Studie wurde erwartet, dass das mediane PFS im D-Vd-Studienarm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		etwa 16,7 Monate beträgt (Spencer 2018). Es wurde erwartet, dass die Behandlung mit B-Vd zu einer 33%igen Verringerung des Risikos für einen Progress oder Tod führt, d. h. zu einem erwarteten HR von 0,67 (entsprechend einem Anstieg des medianen PFS von 16,7 Monaten auf 25 Monaten unter exponentieller Annahme). • Die primäre PFS-Analyse wurde zum Zeitpunkt der Beobachtung von etwa 280 Ereignissen durchgeführt. Bei ~280 Ereignissen hatte die Studie eine Power von 92%, um ein HR von 0,67 bei einem 1-seitigen Alpha von 0,025 zu erkennen (entsprechend eines kritischen Wertes von 0,783 für das HR). Diese Berechnung ging von Patienten aus, die im Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarmen randomisiert wurden. Unter der Annahme, dass 478 Patienten in einer einheitlichen Rate von 30 Patienten im Monat in einem Verhältnis 1:1 in den Behandlungsarm A oder B randomisiert wurden, dauerte die Rekrutierung ca. 16 Monate. Unter der Annahme einer jährlichen Drop-out-Rate von 5% wurde geschätzt, dass die angestrebten 280 PFS-Ereignisse – unter der Alternativhypothese (H1) – etwa 37 Monaten nach Randomisierung des ersten Patienten beobachtet werden. Diese Berechnungen wurden unter Verwendung des Softwarepakets East 6.5 durchgeführt • Für nordostasiatische Länder galt eine gesamte Rekrutierungsobergrenze von 15%. Wenn die Anzahl der von den örtlichen Aufsichtsbehörden geforderten Patienten nicht innerhalb des Rekrutierungsziels erreicht wurde, konnte die Rekrutierung in separaten Kohorten fortgesetzt werden, bis die von den lokalen Aufsichtsbehörden geforderten Länderrekrutierungen erreicht wurden. Zusätzliche Patienten, die in separaten Kohorten rekrutiert wurden, wurden nicht in den für den Zulassungsantrag geplanten Analyseteil der Studie einbezogen, der auf etwa 280 PFS-Ereignissen basierte. Die zusätzlichen Patienten wurden jedoch in die länderspezifischen Zusatzanalysen einbezogen, wie von den jeweiligen Zulassungsbehörden gefordert und wie im länderspezifischen SAP beschrieben. <u>Wichtiger sekundärer Endpunkt: OS</u> • OS, als einer der wichtigen sekundären Endpunkte, wurde formal statistisch getestet, sofern der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant war. Basierend auf den verfügbaren Daten aus der Literatur wurde erwartet, dass das mediane OS im D-Vd-Arm ca. 49 Monate beträgt (Dimopoulos 2023; Sonneveld

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2022; Spencer 2018). Es wurde angenommen, dass die Behandlung mit B-Vd zu einer 27%igen Verringerung der HR für OS führt, d. h. zu einem erwarteten HR von 0,73 (was unter der Annahme eines Exponentialmodells einem Anstieg des medianen OS auf 67 Monate entspricht). Um eine Power von 80% für den Test der Nullhypothese zu gewährleisten: OS HR = 1, gegenüber der spezifischen Alternativhypothese: OS HR = 0,73, mussten insgesamt 355 Todesfälle beobachtet werden (~84% Power). Diese Berechnung ging von einer Analyse mit einem einseitigen Log-Rank-Test auf einem Signifikanzniveau von insgesamt 2,5%, von Patienten, die in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarmen randomisiert wurden, und von einem gruppensequenziellen Design mit Lan-DeMets (O'BrienFleming)-Alpha-Spending-Funktion, mit Informationsanteilen von (0,4; 0,5; 0,75; 1) aus. Der Informationsanteil konnte sich, je nach tatsächlichem Analysezeitpunkt und den beobachteten OS-Ereignissen, verschieben und die Grenzen wurden entsprechend angepasst. Wenn das OS bei einem 2%-Level und unter der obigen Annahme getestet wurd, lag die Power der Studie unter den oben genannten Annahmen bei ca. 81%, um die Überlegenheit von OS für B-Vd gegenüber D-Vd nachzuweisen. Diese Berechnungen wurden unter Verwendung des Softwarepakets East 6.5 durchgeführt. <u>Wichtiger sekundärer Endpunkt: DoR</u> • DoR, einer der wichtigen sekundären Endpunkte, wurde formal statistisch getestet, sofern der primäre Endpunkt PFS statistisch signifikant war. Der Vergleich der RMDoR zwischen den beiden Behandlungsarmen basierte auf einem einseitigen Z-Test mit 0,5% Signifikanzniveau. Anpassungen wurden entsprechend der Multiplizitätsstrategie in Abschnitt 2.1 des SAP vorgenommen. <u>Wichtiger sekundärer Endpunkt: MRD-Negativitätsrate</u> • Die MRD-Negativitätsrate – einer der wichtigen sekundären Endpunkte – wurde formal statistisch getestet, sofern die primären Endpunkte PFS und OS statistisch signifikant waren und basierte auf den zur Interimsanalyse 1 verfügbaren Daten. Basierend auf den verfügbaren Daten aus der Literatur wurde erwartet, dass der Anteil von Patienten mit MRD-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Negativität, bestimmt anhand von NGS, mit einer Sensitivität von 10^{-5}, im D-Vd-Arm um die 12% liegt (Spencer 2018). Es wurde angenommen, dass die Behandlung mit B-Vd zu einem 15%igen absoluten Anstieg der MRD-Negativität auf 27% führt. Basierend auf der gleichen Anzahl von Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden sollten, um ausreichend Power für den primären Endpunkt zu generieren (d. h. 478 Teilnehmer), lag die Power zur Erkennung eines Unterschiedes der MRD-Negativitätsrate zwischen den beiden Behandlungsarmen bei schätzungsweise 99%. Diese Berechnung ging von einer Analyse mit einem 1-seitigen exakten Test nach Fisher auf einem Signifikanzniveau von insgesamt 2,5% und von Patienten, die in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarmen randomisiert wurden, aus. Unter der Annahme, dass die MRD-Negativitätsrate auf einem Signifikanzniveau von 2% getestet wurde, zeigte die Studie eine Power von 86%, um einen Unterschied in der MRD-Negativitätsrate zwischen den beiden Behandlungsarmen zu zeigen. Diese Berechnungen wurden unter Verwendung des Softwarepakets PASS 2019, v19.0.1 durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen</u> Im Verlauf der Studie wurden die geplanten Auswertungen für PFS und OS mehrfach angepasst. Es waren 2 Interimsanalysen zur Wirksamkeit geplant: • PFS: 2 Zwischenanalysen o Interimsanalyse 1 zur Wirksamkeit bei ca. ~250 PFS-Ereignissen (89% Informationsanteil) o Primäre PFS-Analyse/Interimsanalyse 2 bei ca. 280 PFS-Ereignissen (100% PFS Informationsanteil), wenn PFS bei Interimsanalyse 1 keine statistische Signifikanz zeigte. Alternativ bei ~178 OS-Ereignissen (ca. 50% OS-Informationsanteil), wenn PFS bei Interimsanalyse 1 statistische Signifikanz zeigte. In diesem Fall wurde das PFS deskriptiv analysiert aber nicht formal getestet. - OS: 6 geplante Analysen o Interimsanalyse 1 o Primäre PFS-Analyse/Interimsanalyse 2 o Survival Analyse 1 (~5 Jahre nach LSFV) o Survival Analyse 2 (~6 Jahre nach LSFV)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Survival Analyse 3 (~7 Jahre nach LSFV, kann ggf. durch die finale Analyse ersetzt werden) o Finale Analyse (~8 Jahre nach LSFV oder bei ~355 OS-Ereignissen [ca. 100% OS Informationsanteil] oder wenn alle Patienten den Follow-up beendet haben) Der Lan DeMets-Ansatz wurde für die Analysen angewendet, die Grenzwerte wurden basierend auf der tatsächlichen Anzahl an OS- bzw. PFS-Ereignissen zum Zeitpunkt der Analyse adjustiert und Alpha zugeteilt. Die Interimsanalysen erlaubten einen frühzeitigen Studienabbruch aufgrund von Wirksamkeit. <u>Vorzeitiger Studienabbruch:</u> Die Studienteilnahme eines Patienten konnte aus den folgenden Gründen vorzeitig abgebrochen werden: - Antrag des Patienten (Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten) - Nach Einschätzung des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens-, Compliance- oder administrativen Gründen - Verlorener Studienzentrumskontakt zum Patienten (Lost-to-Follow-up) Der Sponsor konnte ein Studienzentrum zu jedem Zeitpunkt schließen, vorausgesetzt es gab einen triftigen Grund sowie eine Frist vor der angestrebten Schließung. Gründe für eine vorzeitige Schließung umfassten u. a.: - Nichteinhaltung des Studienprotokolls, Anforderungen der unabhängigen Ethik-Kommission oder der örtlichen Gesundheitsbehörden, der Verfahren des Sponsors oder der GCP-Richtlinien - Inadequate Rekrutierung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden über ein IRT im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden gemäß dem Randomisierungsplan der Studienbehandlung zugewiesen. Sobald eine Randomisierungsnummer einem Patienten zugewiesen wurde, konnte sie keinem anderen Patienten der Studie mehr zugewiesen werden. Die eindeutige Patientennummer wurde für die Dauer der Studie beibehalten. Die Randomisierung wurde anhand der folgenden Faktoren stratifiziert: Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder 3 vs. ≥ 4), vorangegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Nicht mehr als 50% der Patienten mit 2 oder mehr vorangegangenen Therapielinien wurden eingeschlossen und ein Cross-over war nicht erlaubt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	494 Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels des IRT-Systems RAMOS NG in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan durch den Studienarzt oder das Studienpersonal erzeugt. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Abschluss des erforderlichen Screenings wurden teilnahmeberechtigte Patienten zentral durch den Prüfarzt oder autorisiertes Studienpersonal mittels des IRT-Systems RAMOS NG randomisiert. RAMOS NG ermöglicht dem Studienzentrum sowohl die Registrierung als auch die Randomisierung der Patienten und erfasst zudem die Stratifizierungsfaktoren. Die Randomisierungsliste wurde zentral unter Verwendung eines Randomisierungsplans erzeugt, der von der GSK klinischen Statistikabteilung in RandALL NG erstellt wurde. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Behandlungsidentität, weder für den Studienarm A (B-Vd) noch für den Studienarm B (D-Vd). Um die Integrität der Studie zu gewährleisten, wurden jedoch Maßnahmen ergriffen, um den Zugang zu wichtigen Informationen während der Studie zu beschränken und eine Datenaggregation zu verhindern, sofern dies nicht im Protokoll vorgesehen war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der	<u>Primärer Endpunkt: PFS</u> Die Überlebenszeit für das PFS für jeden Behandlungsarm wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der

	primären und sekundären Zielkriterien	Median, das 25. und 75. Perzentil des PFS wurden dargestellt und das dazugehörige 95%-KI wurden mit der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982) geschätzt. Der Unterschied im PFS wurde zwischen den beiden Behandlungsarmen mithilfe des einseitig stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Dieser Test wurde, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren, nur für die primäre Analyse des primären PFS-Schätzer (d. h. auf Basis der vom IRC bewerteten Antwort, primären Ereignis- und Zensierungsregeln), basierend auf dem ITT-Analysesatz, durchgeführt. Das HR und das dazugehörige 95%.KI wurden mit einem, nach den Randomisierungsfaktoren stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt, mit dem Behandlungsarm als einzige erklärende Variable. Die Cox-Modelle wurden unter Verwendung von SAS PROC PHREG mit der Efron-Methode angepasst, um für Bindungen zu kontrollieren. Die Art der Ereignisse (Progression, Tod) und die Zensierungsgründe wurden zusammengefasst. Abhängig von der Datenreife wurden auch PFS-Raten nach 6, 12 und 18 Monaten mit zugehörigen 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. In der primären Analyse wurden die Stratifizierungsfaktoren, die im Rahmen der Randomisierung eingegeben wurden, verwendet. Im Falle von Fehlstratifizierungen wurden zusätzliche Analysen unter Verwendung der auf der klinischen Datenbank basierenden Stratifizierungsdaten durchgeführt. <u>Wichtigste sekundäre Endpunkte</u> • OS: Sofern das PFS signifikant war, wurde die OS-Analyse bei der geplanten Analyse mit einem ähnlichen Ansatz wie bei der finalen PFS-Analyse durchgeführt (d. h. Kaplan-Meier Schätzungen, stratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren und Untersuchung des nicht-proportionalen Hazard-Effekts). Die Analyse des wichtigsten sekundären Endpunkt OS wurden auf Basis der ITT-Population durchführt, sofern nicht anders angegeben. Zusätzlich und abhängig von der Datenreife, wurden Kaplan-Meier-Schätzungen zur Überlebenswahrscheinlichkeit zu 6, 12 und 18 Monaten mit 95%-KI durchgeführt. • DoR: Für die primäre Analyse der DoR wurden alle Patienten, unabhängig vom Ansprechen, in die Analyse eingeschlossen, um einen validen statistischen Vergleich zwischen den beiden Studienarmen zu ermöglichen. Das Ansprechen wurde, basierend auf der IRC-Bewertung anhand der IMWG-Kriterien, bewertet. DoR wurde basierend auf dem RMDoR mit einem nicht-parametrischen Ansatz analysiert. Bei Verwendung dieses Ansatzes hatten Nicht-Ansprecher eine beobachtete DoR von Null. Dieser Ansatz berücksichtigte TTR, ORR und DoR, wo das zusammenfassende Maß die Zeit vom Ansprechen bis zum Progress oder Tod war. Die RMDoR für einen Behandlungsarm ist die Differenz zwischen den -

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kaplan-Meier-Kurven für PFS und Ansprechen/PFS (RPFS). Die RMDoR und das entsprechende 95%-KI wurden für jeden Behandlungsarm berechnet. Die Differenz der RMDoR sowie das zugehörige 95%-KI und der einseitiger p-Wert wurden angegeben. • MRD-Negativitätsrate: Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit MRD-Negativität wurden pro Behandlungsarm zusammengefasst. Das dazugehörige exakte 95%-KI und die assoziierten p-Wert(e) wurden ebenfalls angegeben. Die Information zur MRD wurden in das Listing zum Ansprechen aufgenommen Die primäre Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte DoR und MRD-Negativität basierte auf den verfügbaren Daten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 1. Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse wurden die Daten deskriptiv analysiert, ohne dass sie auf der Grundlage der zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs verfügbaren Daten formal getestet wurden. Unabhängig vom Zeitpunkt der statistischen Signifikanz des PFS basierte die formale Überprüfung (wenn zutreffend) der DoR und MRD-Negativitätsrate auf den Daten der Interimsanalyse 1.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: • Anzahl vorausgegangenen Therapielinien: 1 vs. 2/3 vs. ≥ 4, and 1 vs. > 1 • Vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib: Ja, Nein • R-ISS Stadium: I vs. II/III • Alter: < 65, 65–< 75, ≥ 75 Jahre • Geschlecht: weiblich, männlich • Ethnische Zugehörigkeit: Hispanisch, nicht-hispanisch • Ethnische Herkunft: kaukasisch, afroamerikanisch, andere • Region: Nordamerika, Europa, Nord-Ostasien, Rest der Welt • Zeit bis zum Rezidiv nach Behandlungsende der ersten Therapielinie: < 18 Monate vs. ≥ 18 Monate • Zytogenetische Risikokategorien: Hochrisiko (mindestens eine Hochrisiko-Anomalie t(4;14), t(14;16), oder del(17p13) Standardrisiko (negatives Ergebnis für Hochrisikoanomalien), fehlend oder nicht bewertet • Extramedulläre Erkrankung: Ja, Nein • Alle Subgruppenanalysen wurden zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt, es sei denn, PFS zeigte statistische Signifikanz zu Interimsanalyse 1. Für OS konnten Subgruppenanalysen an reiferen Daten

		zu einem späteren geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden, wenn klinisch relevant. **Sensitivitätsanalysen** Alle PFS-Sensitivitätsanalysen und unterstützende/zusätzliche Analysen wurden durchgeführt, wenn eine statistische Signifikanz für PFS (basierend auf dem primären Schätzer) beobachtet wurde. Wenn das zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 1 war, konnten die Analysen zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse/Interimsanalyse 2 wiederholt werden, falls angebracht PFS • Wenn es Hinweise darauf gab, dass keine proportionalen Hazards beim PFS vorliegen, konnte die RMST-Methode eingesetzt werden, sofern angemessen. Das HR und das 95%-KI, basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, wurden weiterhin berichtet. • Sensitivitätsanalyse des PFS primären Schätzers des durch den Prüfarzt bewerteten Ansprechens. Für diese Analyse wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Kurve geschätzt und das Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren, verwendet. • Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse konnte auf Basis der Stratifizierungsfaktoren der klinischen Datenbank durchgeführt werden, basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren • Sensitivitätsanalysen basierend auf dem modifizierten ITT-Analyseset • Sensitivitätsanalysen basierend auf den in lokalen Laboren erhobenen Baseline-Charakteristika, welche durch den Prüfarzt bewertet wurden OS • Die OS-Sensitivitätsanalysen konnten zu jedem für OS geplanten Analysezeitpunkt durchgeführt werden, sofern genügend OS-Ereignisse aufgetreten waren. Wenn die Proportional-Hazard-Annahme nicht zutraf, konnte ggf. zusätzlich die Berechnung einer RMST durchgeführt werden. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse konnte auf Basis der Stratifizierungsdaten der klinischen Datenbank durchgeführt werden, basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren (basierend auf Date aus der klinischen Datenbank). DoR • Die DoR-Sensitivitätsanalyse wurde zum Zeitpunkt des PFS-Interimsanalyse 1 (abhängig von der statistischen Signifikanz des PFS zu Interimsanalyse 1) und zur primären PFS-Analyse wiederholt. Zudem wurde für DoR wie folgt analysiert: o RMDoR-Analyse unter Verwendung des durch den Prüfarzt bewerteten Ansprechens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechend IMWG-Kriterien, basierend auf dem ITT-Analyseset o Konventionelle DoR-Analyse bei Patienten mit Ansprechen. In die konventionelle DoR Analyse wurden nur Patienten des ITT-Analysesets einbezogen, die ein durch das IRC bewertetes Ansprechen entsprechend IMWG-Kriterien zeigten. Zusätzlich und abhängig von der Datenreife, konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit zu 6, 12 und 18 Monaten mit einem 95%-KI basierend auf der Kaplan-Meier Methode geschätzt werden. <u>MRD-Negativitätsrate</u> • Die Sensitivitätsanalyse für MRD-Negativitätsrate wurde ebenfalls zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse 1 (abhängig von der statistischen Signifikanz des PFS zu Interimsanalyse 1) und zur primären PFS-Analyse wiederholt. Das Ansprechen wurde durch einen Prüfarzte, entsprechend den IMWG-Kriterien, festgestellt und auf Basis des ITT-Analysesets bewertet. Das durch das IRC bewertete Ansprechen sowie das durch einen Studienarzt bewertete Ansprechen wurden auf Basis des ITT-Analysesets für Patienten mit VGPR+ analysiert. Es wurde der stratifizierte Cochrane-Mantel-Haenszel-Test (nur wenn PFS und DoR statistisch signifikant sind), basierend auf eCRF Stratifizierung, verwendet (wenn notwendig).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe weiter unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>B-Vd:</u> a) N = 243 b) N = 242 c) N = 243 <u>D-Vd:</u> a) N = 251 b) N = 246 c) N = 251

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>B-Vd:</u> Abbruch der Studie N = 30 • Lost-to-Follow-up: n = 2 • Patientenwunsch n = 24 • Arztentscheidung n = 4 Verstorben n = 64 <u>Kontrollarm:</u> Abbruch der Studie N = 45 • Lost-to-Follow-up: n = 4 • Patientenwunsch n = 31 • Arztentscheidung n = 10 Verstorben n = 91
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 21.05.2020 (1. Patient 1. Dosis) Datenschnitt der Auswertung (IA1): 02.10.2023 Schließung der Datenbank (IA1): 06.11.2023 Datum des Studienberichts (IA1): 28.02.2024 Datenschnitt und Schließung der Datenbank der aktuellen Auswertung (IA2): 07.10.2024 Datum des Studienberichts (IA2): 17.01.2025 Datenschnitt der Auswertung (SA1): 09.01.2026 Schließung der Datenbank (SA1): 06.02.2026 Ende der Studie: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

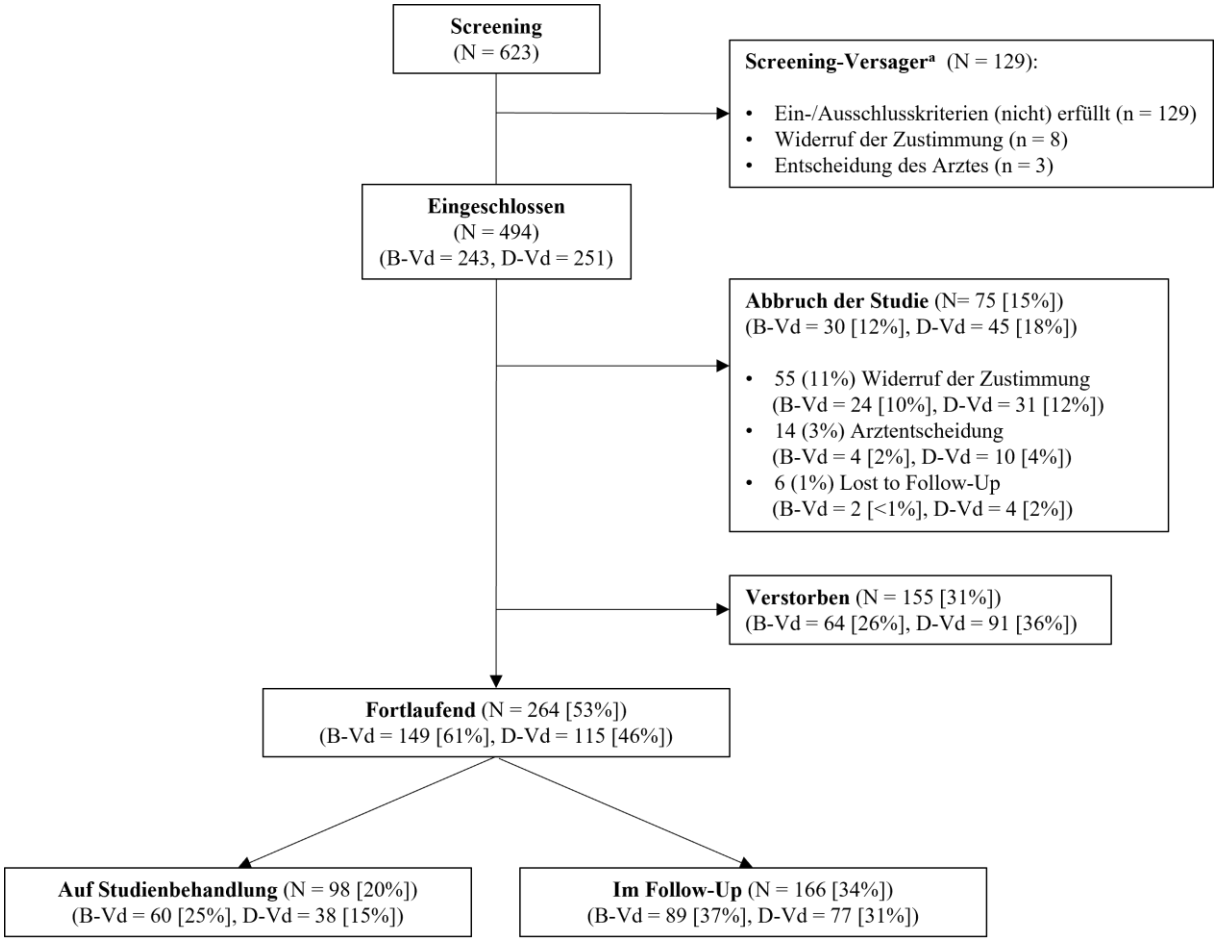

Abbildung 4-209: Patientenfluss der Studie 207503 (DREAMM-7).

a: Patienten konnten mehr als einen Grund für das Screening-Versagen haben, weshalb die Summe mehr als 100% ergeben kann.

Darstellung basierend auf der Interimsanalyse 2.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 207503 (DREAMM-7)

Studie: 207503 (DREAMM-7)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab-Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-7) (Studienprotokoll, Amendment 8, 08.10.2025)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte unter Verwendung des zentralen interaktiven Response-Technologie-Systems RAMOS NG zur Erstellung eines computergenerierten Randomisierungssequenz. Dabei wurde jedem Patienten eine eindeutige Randomisierungsnummer zugewiesen und die Patienten wurden gleichmäßig im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen zugeordnet. Die Randomisierungsliste wurde zentral unter Verwendung eines Randomisierungsplans erstellt, der von der GSK klinischen Statistikabteilung in RandALL NG erstellt wurde. Dies gewährleistet, dass die Randomisierungssequenz gemäß den Vorgaben generiert wurde und auch eine verdeckte Zuordnung der Behandlungsarme erfolgte.
Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Im Rahmen der Studie erfolgte die Begründung einer potenziellen Verzerrung durch das Wissen der Patienten und Prüfärzte um die Zuordnung zum Behandlungsarm auf Endpunktebene. Dies ist dadurch begründet, dass die mögliche Auswirkung des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten unterschiedlich ist.
Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar, da die durchgeführten Analysen im Voraus im SAP und Studienprotokoll definiert wurden. Eventuelle nachträgliche Modifikationen stellen lediglich verschiedene Darstellungen der präspezifizierten Angaben zur PD und Ansprechen dar. Dadurch kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden.
Um auch die potenzielle Auswirkung des offenen Studiendesigns auf die Wirksamkeitsendpunkte, die anhand der Angaben zum Ansprechen und zur PD beurteilt wurden, zu minimieren, wurden in der Studie 207503 (DREAMM-7) die Angaben anhand der IMWG-Kriterien von einem IRC bewertet.
Für die Nutzenbewertung wurde die ITT-Population für die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Safety-Population für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit (sowie zu Sicherheit und Verträglichkeit zugehörige patientenberichtete Fragebögen) herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde dementsprechend eingehalten.
Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studie 207503 (DREAMM-7) als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf die Erhebung des Ereignis Tod und führt somit nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar, da der Endpunkt OS einen objektiv bewertbaren Endpunkt darstellt. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

- PFS
- PFS2
- TTP

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Definition des Endpunktes PFS basiert auf dem frühsten Zeitpunkt des Todes, ein objektiv bewertbares Ereignis, durch jegliche Ursache oder einer dokumentierten PD. Die Bewertung des Endpunktes PFS anhand einer PD basierte auf den international anerkannten, klar definierten und objektiven IMWG-Kriterien und erfolgte durch ein verblindetes IRC. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ansprechen

- ORR
- CRR
- VGPRR+
- CBR
- TTR
- TTBR
- DoR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Ansprechen basierte auf den international anerkannten, klar definierten und objektiven IMWG-Kriterien und erfolgte durch ein verblindetes IRC. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt Ansprechen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Minimal Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität

- MRD-Negativitätsrate
- Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate
- Anhaltende MRD-Negativitätsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes MRD-Negativität basierte auf einem standardisierten Verfahren in einem Zentrallabor mittels gezielten NGS, mit einem objektiven und prädefiniertem Schwellenwert. Die Erhebung der MRD-Negativität erfolgte ausschließlich bei spezifisch definierten,

bestätigten Ansprechen, welche durch die Anwendung international anerkannter, klar definierter IMWG-Kriterien von einem verblindeten IRC evaluiert wurden. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Verzerrungen erkennbar. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt MRD-Negativität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patientenberichtete Endpunkte
Morbidität

- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-einzelitems
- EORTC-IL52 (EORTC QLQ-MY20 Symptomskala)
- EQ-5D VAS
- PGI-Items: PGIS und PGIC

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte ist somit als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

- UE jeglichen Schweregrades
- Milde bis moderate UE (CTCAE-Grad ≤ 2)
- Schwere UE(CTCAE-Grad ≥ 3)
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- Jegliche, schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT
- Jegliche, milde bis moderate, schwere und schwerwiegende UESI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte standardisiert, Gründe für den Studienabbruch wurden vollständig und transparent dargestellt. Aufgrund des Wissens der Patienten und der Prüfärzte um die Zuordnung zum Behandlungsarm, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte ist somit als hoch einzustufen.

Endpunkte zu symptomatischen unerwünschten Ereignissen

- PRO-CTCAE
- OSDI
- FACT-GP5

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 207503 (DREAMM-7) handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren nicht verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety- bzw. ITT-Population, somit ist das ITT-Prinzip vollständig umgesetzt. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte standardisiert, Gründe für den Studienabbruch wurden vollständig und transparent dargestellt. Aufgrund des Wissens der Patienten um die Zuordnung zum Behandlungsarm, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu symptomatischen Unerwünschten Ereignissen, PRO-CTCAE und OSDI, ist somit als hoch einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat)

abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.