

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (Blenrep)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 B

*Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Pomalidomid und
Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder
refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine
Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.1.1 Fragestellung	14
4.1.2 Datenquellen.....	18
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	19
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	19
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	20
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	20
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Metaanalysen	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	66
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	66
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	74

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	77
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	77
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	78
4.4.2.1	Therapeutischer Bedarf.....	79
4.4.2.2	Bedarfsdeckung durch Belantamab-Mafodotin	79
4.4.2.3	Ergebnisse der Zulassungsstudie DREAMM-8.....	81
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	115
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	116
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	116
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	116
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	116
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	117
4.6	Referenzliste.....	118
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		127
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		132
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		134
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		136
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		151
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		154
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen und Abbildungen		165

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für berücksichtigte Studien.....	30
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	65
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	65
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	68
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	76
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	76
Tabelle 4-28: Dosisreduktionsplan für Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gemäß Fachinformation	84
Tabelle 4-29: Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin in der Studie DREAMM-8.....	85
Tabelle 4-30: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (über alle Komponenten) in der Studie DREAMM-8 – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination (Safety-Population)	88
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-8 (demographische Charakteristika) – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination (ITT-Population)	89
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-8 (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination (ITT-Population)	90
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	94
Tabelle 4-34: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit der Studie DREAMM-8 (Safety-Population)	95
Tabelle 4-35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	116
Tabelle 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	152
Tabelle 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	155

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	63
Abbildung 4-3: Studiendesign DREAMM-8	83
Abbildung 4-4: Durchschnittliche Anzahl der Wochen zwischen den Dosen seit der ersten Belantamab-Mafodotin-Dosis	85
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	100
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS bewertet anhand eines IRC aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	102
Abbildung 4-7: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	105
Abbildung 4-8: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC-IL52 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	106
Abbildung 4-9: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI des globalen Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	107
Abbildung 4-10: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI der körperlichen Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	108
Abbildung 4-11: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI der Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)	108
Abbildung 4-12: Reversible okuläre Veränderungen durch Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin	111

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
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.
BMI	Body-Mass-Index
B-Pd	Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
CD	Cluster of Differentiation
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 Ansprechrates)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
D-Pd	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
EAIR	Expositions-adjustierte Inzidenzraten
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EHA	European Hematology Association

EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
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)
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 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.
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group

IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (Unabhängiges Prüfkomitee)
IRT	Interactive Response Technology
Isa-Pd	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
ISS	International Staging System
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System (Interaktives Sprachauskunftssystem)
Ixa-Rd	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
k.A.	Keine Angaben
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
K-Rd	Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
LS Mean	Least Square Mean
MEC	Microcyst-like Epithelial Changes (Mikrozysten-ähnliche Epithelveränderungen)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	Multiples Myelom
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
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
n.v.	Nicht verfügbar
NBB	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial
NGS	Next-Generation Sequencing
NMA	Netzwerk-Metaanalyse

ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p.o.	Peroral
Pd	Pomalidomid und Dexamethason
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben bei der nachfolgenden Therapielinie / Progressionsfreies Überleben 2
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyse
PT	Preferred Term nach MedDRA
P-Vd	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMDoR	Restricted Mean Duration of Response
s.c.	Subkutan
sCR	Stringent Complete Response (Stringentes vollständiges Ansprechen)
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t	Translokation
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
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)
VGPRR+	Very Good Partial Response or Better Rate (Sehr gute partielle Ansprechrate oder besser)
vs.	Versus
WCPB	Worst-Case Post-Baseline
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 Dokuments 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 rezidierten 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 Pomalidomid und Dexamethason (B-Pd) ist eine neue, zugelassene und relevante Therapieoption zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM bei Erwachsenen, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, 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-Pd 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-8 ergaben eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von B-Pd im Vergleich zu dem etablierten und hochwirksamen Therapieregime Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (P-Vd). Dabei zeigte die Behandlung mit B-Pd eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens sowie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis. Dies zeigt sich durch die langfristige Freiheit von einer Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) mit einem statistisch signifikant verlängerten PFS, wodurch Folgetherapien verzögert werden, einen positiven Trend im OS und ein langanhaltendes und tiefes Ansprechen im Vergleich zur Behandlung mit P-Vd, sowie 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-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) P-Vd. Belantamab-Mafodotin (Blenrep) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom indiziert, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben (GSK 2025a).

Patientenpopulation

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

Zu bewertende Intervention

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

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 2025b; Tai 2015) (siehe Modul 2).

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgte in der Zulassungsstudie DREAMM-8 gemäß Fachinformation intravenös (i.v.) mit einer Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG) am ersten Tag des ersten 4-Wochen-Zyklus und 1,9 mg/kg KG an Tag 1 für jeden weiteren 4-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 2025a). Wie relevant diese patientenindividuellen Anpassungen in der klinischen Praxis sind, zeigt die Studie DREAMM-8: Bei 59% der Patienten kam es zu Dosisreduktionen und bei 90% zu Dosisverzögerungen. Dadurch verlängerte sich das Dosisintervall im Therapieverlauf, während die Dosisintensität gleichzeitig reduziert wurde. Die durchschnittliche Dosierung lag bei

2,01 mg/kg KG mit einem mittleren Intervall von 9,84 Wochen, entsprechend 5,3 Zyklen pro Jahr (siehe Abschnitt 4.4.2.3.2). Während der gesamten Studie waren die Nebenwirkungen durch die Dosisanpassungen in der Regel handhabbar. Diese reduzierte Dosierung reichte aus, um die sehr gute Effektivität von Belantamab-Mafodotin zu erreichen. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat diese Dosisanpassungen innerhalb des Zulassungsverfahrens anerkannt und die Zulassung von Belantamab-Mafodotin auf Basis dieser Dosisanpassung ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.4.2) (EMA 2025a). 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 Basis des KG zum Zeitpunkt der Verabreichung neu berechnet.

Die Behandlung mit Pomalidomid 4 mg erfolgte gemäß Fachinformation oral, täglich an den Tagen 1–21 eines jeden 28-Tage-Zyklus. An Tag 1 in Zyklus 1 erfolgt die Behandlung mit Pomalidomid möglichst zeitnah zum Ende der einstündigen Ruhephase, nachdem Belantamab-Mafodotin verabreicht wurde, jedoch nicht später als 4 Stunden nach Beendigung der Ruhephase. An nachfolgenden Tagen, an denen Pomalidomid mit Belantamab-Mafodotin verabreicht wurde, erfolgte die Behandlung mit Pomalidomid nach Beendigung der einstündigen Ruhephase, nachdem Belantamab-Mafodotin gegeben wurde.

Die Behandlung mit Dexamethason 40 mg erfolgte oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Bei Patienten > 75 Jahre oder bei Patienten mit Komorbiditäten oder bei Patienten, die zuvor eine Unverträglichkeit gegenüber der Startdosierung von 40 mg zeigten, wurde die Startdosierung von Dexamethason – nach Einschätzung des zu behandelnden Arztes – auf 20 mg reduziert.

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 ein 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-B-213) statt (G-BA 2019). Am 25. August 2021 wurde GSK über eine Änderung der zVT im vorliegenden AWG informiert (G-BA 2021a). Es wurden zwei 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, 2024).

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 (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 den Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel 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-Pd (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 B).

Zu beachten ist, dass die im Rahmen der pivotalen Studie DREAMM-8 eingesetzte Therapieoption P-Vd lediglich für jene Patienten als zVT infrage kommt, die sowohl gegenüber einem Anti-CD38-Antikörper als auch gegenüber Lenalidomid refraktär waren. In der Studie DREAMM-8 entsprach dies lediglich 21% der Gesamtpopulation. Diese Subpopulation stellt somit eine auf die Indikation zugeschnittene, kleine Teilpopulation dar. Da die Studie DREAMM-8 für die Auswertung des primären Endpunktes in der Gesamtpopulation konzipiert und statistisch gepowert wurde, ist die Studie nicht darauf ausgelegt, robuste Schlussfolgerungen für diese kleine Subpopulationen zu ermöglichen, deren Zuschnitt nicht auf Stratifizierungsfaktoren beruht. Die entsprechenden Daten sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Transparenzgründen werden diese Daten in Anhang 4-G dargestellt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 werden daher lediglich ergänzend für den medizinischen Nutzen im vorliegenden Modul 4 B dargestellt.

Endpunkte

Die Evaluierung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von B-Pd basiert auf patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis der Studie DREAMM-8 beantwortet. Bei der Studie DREAMM-8 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Pd im Vergleich zu P-Vd bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, untersuchte. Es werden keine Studien niedrigerer Evidenzstufen herangezogen.

4.1.2 Datenquellen

Die systematische bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ergab keine für die vorliegende

Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Der G-BA bestimmte die zVT P-Vd in seinem Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 (G-BA 2024) nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind. Auch in dem Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel, welchen GSK als aktuellen Stand der zVT betrachtet, bestimmt der G-BA P-Vd weiterhin nur für Personen als zVT, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind (G-BA 2025a). In der Studie DREAMM-8 entsprach dies lediglich 21% der Gesamtpopulation. Diese Subpopulation stellt somit eine auf die Indikation zugeschnittene, kleine Teilpopulation dar.

Da die Studie DREAMM-8 für die Auswertung des primären Endpunktes in der Gesamtpopulation konzipiert und statistisch gepowert wurde, ist die Studie nicht darauf ausgelegt, robuste Schlussfolgerungen für diese kleinen Subpopulationen zu ermöglichen, deren Zuschnitt nicht auf Stratifizierungsfaktoren beruht. Die entsprechenden Daten sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Transparenzgründen werden diese Daten in Anhang 4-G dargestellt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 werden daher lediglich ergänzend für den medizinischen Nutzen im vorliegenden Modul 4 B dargestellt.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In Tabelle 4-1 sind die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt, die für die Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien 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.

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

Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert. Dementsprechend liegt keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT vor, die einen direkten Vergleich gegenüber der zVT im Sinne der Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfo des G-BA erlaubt. Aus diesem Grund konnte keine Bewertung zur Aussagekraft der Evidenz erfolgen.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegt keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT vor, die einen direkten Vergleich gegenüber der zVT im Sinne der Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der Verfo des G-BA erlaubt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt (GSK 2024). Der G-BA bestimmte die zVT P-Vd in seinem Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 (G-BA 2024) nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind. Auch in dem Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel, welchen GSK als aktuellen Stand der zVT betrachtet, bestimmt der G-BA P-Vd weiterhin nur für Personen als zVT, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind (G-BA 2025a). In der Studie DREAMM-8 entsprach dies lediglich 21% der Gesamtpopulation. Diese Subpopulation stellt somit eine auf die Indikation zugeschnittene, kleine Teilpopulation dar.

Da die Studie DREAMM-8 für die Auswertung des primären Endpunktes in der Gesamtpopulation konzipiert und statistisch gepowert wurde, ist die Studie nicht darauf ausgelegt, robuste Schlussfolgerungen für diese kleinen Subpopulationen zu ermöglichen, deren Zuschnitt nicht auf Stratifizierungsfaktoren beruht. Die entsprechenden Daten sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Transparenzgründen werden diese Daten in Anhang 4-G dargestellt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 werden daher lediglich ergänzend für den medizinischen Nutzen im vorliegenden Modul 4 B dargestellt.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Trotz verfügbarer Therapien bleibt der medizinische Bedarf bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM hoch. Aktuell verfügbare Behandlungsmöglichkeiten zeigen zudem eine begrenzte Wirksamkeit im Hinblick auf das Langzeitüberleben. Um diesen ungedeckten Bedarf im Rezidiv bzw. bei vorliegender Refraktärität wirksam zu adressieren, ist eine effektive Therapieoption mit einem neuartigen Wirkmechanismus erforderlich, die sowohl klinisch wirksam als auch verträglich ist.

B-Pd ist eine neue, zugelassene und relevante Therapieoption zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM bei Erwachsenen, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, welche den therapeutischen Bedarf im AWG deckt. Die Arzneimittelkombination B-Pd stellt eine effektive Therapie mit einem einzigartigen Wirkmechanismus dar, der bereits im ersten Rezidiv eingesetzt werden kann und sich von den anderen Therapieansätzen durch die zytotoxische Wirkung von Belantamab-Mafodotin unterscheidet.

Das übergeordnete Therapieziel beim rezidivierten und refraktären MM besteht in der Verlängerung des OS. Dies kann idealerweise durch ein best- und schnellstmögliches, tiefes Ansprechen auf die Therapie, das zur Remission und minimalen Resterkrankung MRD-Negativität führen kann, sowie ein langes PFS unter der Therapie erreicht werden. Gleichzeitig ist es essenziell, die bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sicherzustellen (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

Die Verlängerung des OS wird unmittelbar als patientenrelevant bewertet aufgrund des relevanten therapeutischen Effekts. Neben dem Tod ist auch die PD 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). Auch das Erreichen einer MRD-Negativität wird aufgrund des starken prognostischen Faktors für einen Progress und ein längeres Überleben sowie den verbundenen verbesserten Gesundheitszustand und der gesteigerten Lebensqualität als gleichwertiges Therapieziel betrachtet (Avet-Loiseau 2018; Daniele 2022; Dimopoulos 2025; Knop 2021; Landgren 2025; Shi 2025).

Durch die Studie DREAMM-8 konnte die wirksame, schnelle und nachhaltige Verbesserung in den Endpunktkategorien zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ohne relevante Einschränkung der Sicherheit und Verträglichkeit von B-Pd gegenüber der hochwirksamen Vergleichstherapie P-Vd gezeigt werden. Im Vergleich zu P-Vd ergaben sich unter der Behandlung von B-Pd konsistente Vorteile über alle Therapieziele hinweg.

- Hervorzuheben ist insbesondere das signifikante und klinisch relevante verlängerte PFS im B-Pd-Arm (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall {KI}]: 0,49 [0,36; 0,67]). Unter einer Behandlung mit B-Pd kann somit das Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene Folgetherapie deutlich verzögert werden.
- Die Behandlung mit B-Pd zeigte einen positiven Trend für das OS.
- Patienten unter der Behandlung von B-Pd zeigten häufiger ein tiefes Ansprechen (auf Basis der vollständigen Ansprechrate (Complete Response Rate, CRR) (B-Pd: 43% vs. P-Vd: 17%). Die Ergebnisse deuten zudem darauf hin, dass die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR) unter Therapie mit B-Pd länger anhält als mit P-Vd (B-Pd: Nicht berechenbar [NBB] vs. P-Vd: 16,4 Monate). Da das Ansprechen auf die Therapie, insbesondere die Tiefe des Ansprechens, beim MM ein langfristiges Therapieziel darstellt, ist die Therapie mit B-Pd mit einer Verbesserung der Erkrankung verbunden.
- Die besondere Tiefe des Ansprechens unter der Behandlung von B-Pd konnte ebenfalls anhand der MRD-Negativität beobachtet werden. Der Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR) oder stringenten vollständigen Ansprechen (Stringent Complete Response, sCR), die eine MRD-Negativität erreichten, war im B-Pd-Arm fast 5-mal höher als im P-Vd-Arm (B-Pd: 28% vs. P-Vd: 6%). MRD-

Negativität gilt als starker prognostischer Marker für eine verlängerte Krankheitskontrolle und kann mit einem verbesserten Gesundheitszustand sowie einer potenziell gesteigerten Lebensqualität assoziiert sein.

- Anhand patientenberichteter Endpunkte konnte der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung von B-Pd gezeigt werden. Es gab zudem keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der patientenberichteten Symptome unter P-Vd.
- Insgesamt weist B-Pd zudem ein sicheres und handhabbares Sicherheitsprofil auf. In der Studie DREAMM-8 konnten Dosisanpassungen in Form von Dosisreduktionen und Intervallverlängerungen gemäß Fachinformation vorgenommen werden, um den patientenindividuellen Therapieverlauf optimal zu unterstützen. Die augenbezogenen Nebenwirkungen waren in der Regel handhabbar und reversibel mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum.

Die Verlängerung des OS, welches durch ein tiefes Ansprechen bzw. eine MRD-Negativität sowie durch ein verlängertes PFS erreicht werden kann, stellt das wichtigste Therapieziel bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären MM dar. Mit der Studie DREAMM-8 liegt erstmals ein direkter Vergleich einer nicht zellbasierten Therapie gegenüber einer Dreifachkombination im AWG vor, bei dem ein positiver Trend im Überleben gezeigt werden konnte.

Die statistisch signifikante Verlängerung des PFS und das tiefe Ansprechen sowie der positive Trend für das OS unter der Behandlung von B-Pd ist zudem im Vergleich zu den Behandlungsergebnissen der derzeit verfügbaren Therapieoptionen im rezidierten oder refraktären MM hervorzuheben. Eine durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse (NMA) bestätigt die hohe Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin gegenüber anderen Kombinationstherapien im AWG. 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). Zusammenfassend zeigte B-Pd im Vergleich gegenüber allen Kombinationen mindestens einen numerischen Vorteil hinsichtlich des PFS bei Lenalidomid-exponierten bzw. Lenalidomid-refraktären Patienten, einschließlich gegenüber den hochwirksamen und relevanten nicht BCMA-gerichteten Therapieansätzen. Die NMA stellt somit den überlegenen klinischen Nutzen von B-Pd bei Patienten mit rezidierten oder refraktären MM aus der Studie DREAMM-8 dar im Vergleich zu relevanten Komparatoren, die auch im Rahmen der vom G-BA festgelegten zVT liegen (Dimopoulos 2024; G-BA 2024; GSK 2025c; Richter 2025).

Belantamab-Mafodotin ist somit für alle Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter Lenalidomid, eine hochwirksame Behandlungsoption. Dies wird auch durch die Empfehlung in der europäischen Leitlinie der European Hematology Association (EHA)/ European Myeloma Network (EMN) bestätigt (Dimopoulos 2025).

Belantamab-Mafodotin ist der einzige Wirkstoff, der für alle Patientengruppen mit rezidiviertem oder refraktärem MM 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, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Belantamab-Mafodotin wurde zudem 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 als in der Regel handhabbar und reversibel gilt (G-BA 2023a). Die EMA hat auf Basis der vorliegenden Studie DREAMM-8 die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Pd 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 2025a).

In der Studie DREAMM-8 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 einmalig in Zyklus 1 und anschließend 1,9 mg/kg alle 4 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-8 im Durchschnitt alle 9,84 Wochen eine Dosierung von 2,01 mg/kg. Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 59% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 90% der Patienten. Durch die patientenindividuellen Dosisanpassungen waren die Nebenwirkungen in der Regel handhabbar und reversibel.

In der Gesamtschau entsprechen die beobachteten Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch die Verlängerung der Überlebensdauer, die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und den in der Regel handhabbaren und reversiblen Nebenwirkungen unter Einsatz von adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde jedoch keine geeignete, relevante klinische Studie identifiziert, welche formal den Vorgaben gemäß der VerFO des G-BA entspricht. Aus diesem Grund ist formal **kein Zusatznutzen** ableitbar.

4.2 Methodik

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

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 Dokuments 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-Pd gegenüber der zVT P-Vd. Belantamab-Mafodotin (Blenrep) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom indiziert, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben (GSK 2025a).

Patientenpopulation

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

Zu bewertende Intervention

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

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 2025b; Tai 2015) (siehe Modul 2).

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgte in der Zulassungsstudie DREAMM-8 gemäß Fachinformation i.v. mit einer Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg KG am ersten Tag des ersten 4-Wochen-Zyklus und 1,9 mg/kg KG an Tag 1 für jeden weiteren 4-Wochen-Zyklus bis zum Progress 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 2025a). Wie relevant diese patientenindividuellen Anpassungen in der klinischen Praxis sind, zeigt die Studie DREAMM-8: Bei 59% der Patienten kam es zu Dosisreduktionen und bei 90% zu Dosisverzögerungen. Dadurch verlängerte sich das Dosisintervall im Therapieverlauf, während die Dosisintensität gleichzeitig reduziert wurde. Die durchschnittliche Dosierung lag bei 2,01 mg/kg KG mit einem mittleren Intervall von 9,84 Wochen, entsprechend 5,3 Zyklen pro Jahr (siehe Abschnitt 4.4.2.3.2). Während der gesamten Studie waren die Nebenwirkungen durch die Dosisanpassungen in der Regel handhabbar. Diese reduzierte Dosierung reichte aus, um die sehr gute Effektivität von Belantamab-Mafodotin zu erreichen. Auch die EMA hat diese Dosisanpassungen innerhalb des Zulassungsverfahrens anerkannt und die Zulassung von Belantamab-Mafodotin auf Basis dieser Dosisanpassung ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.4.2) (EMA 2025a). 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 Basis des KG zum Zeitpunkt der Verabreichung neu berechnet.

Die Behandlung mit Pomalidomid 4 mg erfolgte gemäß Fachinformation oral, täglich an den Tagen 1–21 eines jeden 28-Tage-Zyklus. An Tag 1 in Zyklus 1 erfolgte die Behandlung mit Pomalidomid möglichst zeitnah zum Ende der einstündigen Ruhephase, nachdem Belantamab-Mafodotin verabreicht wurde, jedoch nicht später als 4 Stunden nach Beendigung der Ruhephase. An nachfolgenden Tagen, an denen Pomalidomid mit Belantamab-Mafodotin verabreicht wurde, erfolgte die Behandlung mit Pomalidomid nach Beendigung der einstündigen Ruhephase, nachdem Belantamab-Mafodotin gegeben wurde.

Die Behandlung mit Dexamethason 40 mg erfolgte oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Bei Patienten > 75 Jahre oder bei Patienten mit Komorbiditäten oder bei Patienten, die zuvor eine Unverträglichkeit gegenüber der Startdosierung von 40 mg zeigten, wurde die Startdosierung von Dexamethason – nach Einschätzung des zu behandelnden Arztes – auf 20 mg reduziert.

Vergleichstherapie

Aus Sicht von 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 Proteasominh inhibitor 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 Proteasominh inhibitor 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 Proteasominh inhibitoren 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-B-213) statt (G-BA 2019). Am 25. August 2021 wurde GSK über eine Änderung der zVT im vorliegenden AWG informiert (G-BA 2021a). Es wurden zwei 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, 2024).

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 (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 den Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel 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-Pd (G-BA 2025a). Zusätzlich sollten aus Sicht von GSK die Wirkstoffe Ciltacabtagene 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 B).

Zu beachten ist, dass die im Rahmen der pivotalen Studie eingesetzte Therapieoption P-Vd lediglich für jene Patienten als zVT infrage kommt, die sowohl gegenüber einem Anti-CD38-Antikörper als auch gegenüber Lenalidomid refraktär waren. In der Studie DREAMM-8 entsprach dies lediglich 21% der Gesamtpopulation. Diese Subpopulation stellt somit eine auf die Indikation zugeschnittene, kleine Teilpopulation dar.

Da die Studie DREAMM-8 für die Auswertung des primären Endpunktes in der Gesamtpopulation konzipiert und statistisch gepowert wurde, ist die Studie nicht darauf

ausgelegt, robuste Schlussfolgerungen für diese kleinen Subpopulationen zu ermöglichen, deren Zuschnitt nicht auf Stratifizierungsfaktoren beruht. Die entsprechenden Daten sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Transparenzgründen werden diese Daten in Anhang 4-G dargestellt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 werden daher lediglich ergänzend für den medizinischen Nutzen im vorliegenden Modul 4 B dargestellt.

Endpunkte

Die Evaluierung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von B-Pd basiert auf patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis der Studie DREAMM-8 beantwortet. Bei der Studie DREAMM-8 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Pd im Vergleich zu P-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, 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 4-1 sind die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt, die für die Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien verwendet wurden. Zudem ist eine Begründung für die Auswahl der einzelnen Kriterien dargelegt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für berücksichtigte Studien

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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		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 • Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit		

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Prednisolon oder Prednison • Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason • Ciltacabtagen autoleucel • Elranatamab • Teclistamab • Talquetamab • Selinexor als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason ± Bortezomib		
4	Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	Keine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus einer der genannten Endpunktkategorien	Anforderungen von AM-NutzenV (BMJV 2025) und IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2025)
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 § 5 Abs. 3 VerFO (G-BA 2025b)
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen da ereignisgesteuert	-	-
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht 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)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
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 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische 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 Anhang 4-A 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-Pd 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 (<http://www.clinicaltrials.gov>)

- 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 wurde am 12. Januar 2026 eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu der zu bewertenden Wirkstoffkombination auf folgenden Seiten durchgeführt:

- 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 –ergebnissen¹. 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.

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

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 RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination B-Pd 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 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss bewertet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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 2 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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert. Aus diesem Grund ist eine Analyse des Verzerrungspotenzials nicht möglich.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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.

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, Gøtzsche 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert. Aus diesem Grund ist eine Beschreibung von Design und Methodik nicht möglich.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante RCT für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Aus diesem Grund ist eine Darstellung der Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte im Hinblick auf die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von B-Pd nicht möglich.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{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 $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise

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.

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

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

Beschreiben Sie die für 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert wurde.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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 Analysemethoden darstellen¹⁰. 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 netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 ist¹⁵.

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).

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.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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; 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.

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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DREAMM-8 (NCT04484623)	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 9 Jahre (voraussichtlich bis 25.10.2029) 1. Datenschnitt: 17.01.2022 2. Datenschnitt: 29.01.2024 3. Datenschnitt: 07.07.2025	- Belantamab-Mafodotin + Pomalidomid + Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
DREAMM-8 Japan-Population (NCT06956170)	Nein ^a	Ja	Laufend	Studiendauer: ca. 7,5 Jahre (voraussichtlich bis 30.11.2029) 1. Datenschnitt: 27.05.2024 (primäre Analyse)	- Belantamab-Mafodotin + Pomalidomid + Dexamethason - Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason
a: Die Studie zur Japan-Population (NCT06956170) der Studie DREAMM-8 (NCT04484623) wird in 13 Zentren in Japan durchgeführt und umfasst 21 randomisierte japanische Patienten. Die Studie zur Japan-Population der Studie DREAMM-8 wurde nicht im Rahmen des europäischen Zulassungsantrags bei der EMA sondern nur im Rahmen der Zulassung von B-Pd bei der japanischen Zulassungsbehörde PMDA eingereicht. Die Studie zur Japan-Population 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 4-2 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 4-2 ist der 12. Januar 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 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 4-3: 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-8 (NCT04484623)	A3 – Vergleichstherapie (Refraktärität auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid gemäß zVT war kein Einschlusskriterium in der Studie DREAMM-8)
DREAMM-8 Japan-Population (NCT06956170)	A3 – Vergleichstherapie (Refraktärität auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid gemäß zVT war kein Einschlusskriterium in der Studie DREAMM-8 Japan-Population)
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.

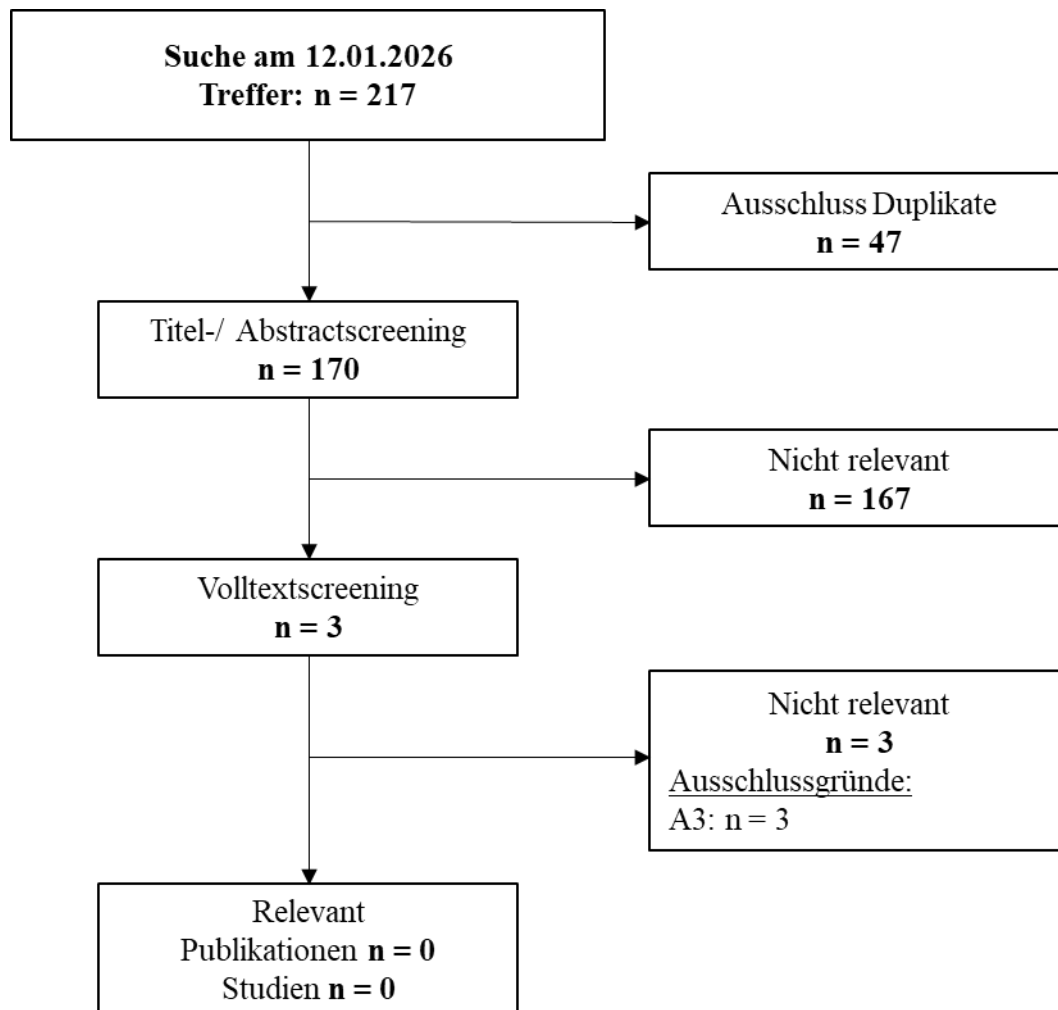


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-2) 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 4-4: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Nicht zutreffend.				
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 4-4 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.

Die Recherche in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken identifizierte keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien. Der Stand der Informationen in Tabelle 4-4 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 4-2) 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 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				
Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 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, 0, 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
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 G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Die systematische bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studien-ergebnisdatenbanken ergab keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT. Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Der G-BA bestimmte die zVT P-Vd in seinem Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 (G-BA 2024) nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind. Auch in dem Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel, welchen GSK als aktuellen Stand der zVT betrachtet, bestimmt der G-BA P-Vd weiterhin nur für Personen als zVT, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind (G-BA 2025a). In der Studie DREAMM-8 entsprach dies lediglich 21% der Gesamtpopulation. Diese Subpopulation stellt somit eine auf die Indikation zugeschnittene, kleine Teilpopulation dar.

Da die Studie DREAMM-8 für die Auswertung des primären Endpunktes in der Gesamtpopulation konzipiert und statistisch gepowert wurde, ist die Studie nicht darauf ausgelegt, robuste Schlussfolgerungen für diese kleinen Subpopulationen zu ermöglichen, deren Zuschnitt nicht auf Stratifizierungsfaktoren beruht. Die entsprechenden Daten sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Transparenzgründen werden diese Daten in Anhang 4-G dargestellt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 werden daher lediglich ergänzend für den medizinischen Nutzen im vorliegenden Modul 4 B dargestellt.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-6 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 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

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

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 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 SOC 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.

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 4-12: 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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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.

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 4-2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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

¹⁶ unbesetzt

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 Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 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 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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 Einbeziehungsweise 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 4-17: 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-19 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 4-21: 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 4.3.1.3.2.

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 4-22: 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 4-21 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 der Verzerrung

spotenzials 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 4-24 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-Dossiers 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 4.3.1.3.2.***

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 4-26: 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 4-27: 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 4.3.1.3.2.

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 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung konnte im Rahmen einer bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studien-ergebnisdatenbanken keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

Dementsprechend liegt keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT vor, die einen direkten Vergleich gegenüber der zVT im Sinne der Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß der VerfO des G-BA erlauben. Aus diesem Grund konnte keine Bewertung zur Aussagekraft der Evidenz erfolgen.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt (GSK 2024). Der G-BA bestimmte die zVT P-Vd in seinem Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 (G-BA 2024) nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind. Auch in dem Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel, welchen GSK als aktuellen Stand der zVT betrachtet, bestimmt der G-BA P-Vd weiterhin nur für

Personen als zVT, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind (G-BA 2025a). In der Studie DREAMM-8 entsprach dies lediglich 21% der Gesamtpopulation. Diese Subpopulation stellt somit eine auf die Indikation zugeschnittene, kleine Teilpopulation dar.

Da die Studie DREAMM-8 für die Auswertung des primären Endpunktes in der Gesamtpopulation konzipiert und statistisch gepowert wurde, ist die Studie nicht darauf ausgelegt, robuste Schlussfolgerungen für diese kleinen Subpopulationen zu ermöglichen, deren Zuschnitt nicht auf Stratifizierungsfaktoren beruht. Die entsprechenden Daten sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Transparenzgründen werden diese Daten in Anhang 4-G dargestellt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 werden daher lediglich ergänzend für den medizinischen Nutzen im vorliegenden Modul 4 B dargestellt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, 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.

4.4.2.1 Therapeutischer Bedarf

Trotz Therapiefortschritt durch innovative Arzneimittel in den letzten Jahrzehnten bleibt das MM weiterhin eine unheilbare Krankheit (Höllein 2023). Oftmals kommt es nach der Verabreichung einer erfolgreichen Therapie aufgrund fehlender Eliminierung oder Hemmung der Proliferation residualer maligner Plasmazellen durch das Immunsystem zu einem Rezidiv der Erkrankung (Höllein 2023; Kumar 2004; Mithraprabhu 2017; Morgan 2012).

Im fortgeschrittenen Stadium des MM leiden Patienten oftmals an einer Organdestruktion, der Ausbildung von Weichteilplasmozytomen, fortschreitender Immunsuppression mit Infektneigung und zunehmender Aggressivität der Tumorklone. Dies geht einher mit kürzeren Remissionszeiten sowie einer kumulativen Toxizität aufgrund multipler Behandlungen und zunehmender Refraktärität gegenüber etablierten Wirkstoffen, was letztlich zu einer schlechteren Prognose führt (Agarwal 2017; Cook 1999; Dimopoulos 2010; Fakhri 2016; Harousseau 2017; Höllein 2023; Keats 2012; Kumar 2004; Kumar 2012; Kumar 2017; Laubach 2011; Manier 2017; Mohty 2012; Short 2011).

Der Krankheitsverlauf des MM ist durch wiederholte Rückfälle und eine zunehmende Therapieresistenz geprägt. Die Wahrscheinlichkeit aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung zu versterben, steigt mit der Anzahl der Rezidive (Mohty 2019). Parallel dazu sinken Ansprechraten und Wirksamkeit verfügbarer Therapien mit zunehmender Zahl an Rezidiven deutlich, sodass der frühzeitige Einsatz wirksamer Therapien zur Verlängerung des OS von besonderer Bedeutung ist (Raab 2016; Yong 2016). Im Rezidiv wird in den Leitlinien ein Substanzklassenwechsel als geeignete Therapieoption empfohlen. Vor diesem Hintergrund besteht insbesondere im rezidierten und/oder refraktären Stadium ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und praxisnah einsetzbaren Wirkstoffen (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025). Langfristige Behandlungsziele sind die Verlängerung des OS und PFS sowie ein schnelles und tiefes Ansprechen auf die Therapie. Parallel dazu bleibt die Erhaltung oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein zentrales Behandlungsziel (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025; Gay 2025).

Hinzu kommen Herausforderungen wie therapiebedingte Belastungen, Sicherheitsbedenken und die eingeschränkte Verfügbarkeit bestimmter Wirkstoffe. Daraus ergibt sich ebenfalls ein dringender Bedarf nach innovativen Behandlungsansätzen mit neuen Wirkmechanismen, insbesondere im rezidierten oder refraktären MM – mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszuzögern, das OS zu verlängern, die Lebensqualität zu erhalten und den unterschiedlichen Bedürfnissen des heterogenen Patientenkollektivs gerecht zu werden. Eine neue, wirksame Therapieoption mit einem innovativen Wirkmechanismus könnte diesen ungedeckten Bedarf im Rezidiv bzw. in der Refraktärität gezielt adressieren.

4.4.2.2 Bedarfsdeckung durch Belantamab-Mafodotin

B-Pd ist eine neue, zugelassene und relevante Therapieoption zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM bei Erwachsenen, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter Lenalidomid, welche den therapeutischen Bedarf im AWG deckt.

Insgesamt zeichnet sich Belantamab-Mafodotin durch folgende Merkmale aus:

- Belantamab-Mafodotin ist derzeit das erste und einzig zugelassene ADC, das sich gezielt gegen BCMA richtet und somit einen einzigartigen Wirkmechanismus im MM aufweist (Cho 2018; Tai 2014; Tai 2015).
- Belantamab-Mafodotin stellt einen BCMA-gerichteten Therapieansatz dar, der bereits im ersten Rezidiv als neues therapeutisches Target genutzt werden kann. Somit steht den Patienten ab dem ersten Rezidiv eine weitere wirksame Behandlungsoption zur Verfügung (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025; Gay 2025).
- Die Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin ist klinisch bestätigt:
 - Belantamab-Mafodotin zeigt einen erheblichen PFS-Vorteil und einen positiven Trend im OS.
 - Patienten erreichen unter Belantamab-Mafodotin ein schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen.
 - Die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter B-Pd sowie in der Gesamtbetrachtung vergleichbarer Werte in den jeweiligen Funktionsskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30) bleiben gegenüber der hochwirksamen Vergleichstherapie P-Vd erhalten (Dimopoulos 2024).
 - Belantamab-Mafodotin ist ein bekannter Wirkstoff mit einem akzeptierten und für Ärzte bekannten Sicherheitsprofil (G-BA 2021b, 2023a).
 - Die augenbezogenen Nebenwirkungen waren in der Regel handhabbar und reversibel mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum (Dimopoulos 2024). Dosierung und Behandlungsintervalle konnten in der DREAMM-8 Studie patientenindividuell angepasst werden.
- Im Rahmen einer NMA zeigt Belantamab-Mafodotin gegenüber verschiedenen Kombinationstherapien der zugrundeliegenden zVT Vorteile bei der klinischen Wirksamkeit (Richter 2025).
- Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin zeichnet sich aufgrund der möglichen Dosisanpassungen durch eine geringe Therapiebelastung für die Patienten aus. In der Studie DREAMM-8 wurde die Behandlung im Durchschnitt nur alle 9,84 Wochen verabreicht. Die Dosisanpassungen wurden anhand eines individuellen Dosierungsplans bei Abweichungen hinsichtlich der Verträglichkeit gemäß Studienprotokoll vorgenommen, sodass die Patienten die Behandlung ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit fortsetzen konnten und eine bedarfsorientierte Therapiegestaltung ermöglicht wurde (Dimopoulos 2024).

- Belantamab-Mafodotin wird von der europäischen Leitlinie der EHA/EMN als neuer Therapiestandard für alle Patienten ab dem ersten Rezidiv, unabhängig von der Vorbehandlung mit Anti-CD38-Antikörpern bzw. Refraktärität empfohlen (Dimopoulos 2025).
- Belantamab-Mafodotin ist kurzfristig ambulant einsetzbar und benötigt keinen Klinikaufenthalt. Es erfordert keine langen Vorlaufzeiten für das Patientenmanagement und/oder individuelle Herstellungsprozesse, was einen schnellen und unkomplizierten Therapiezugang für MM-Patienten ermöglicht (GSK 2025a).

B-Pd stellt eine effektive Therapie mit einem einzigartigen Wirkmechanismus dar, der sich gegen das Oberflächenantigen BCMA richtet und sich von den anderen Therapieansätzen ab dem ersten Rezidiv bzw. der ersten Refraktärität unterscheidet. Damit erweitert Belantamab-Mafodotin die Therapieoptionen für Patienten ab dem ersten Rezidiv und stellt eine wichtige Ergänzung der Therapieoptionen bei der Erreichung der Therapieziele dar: Einer Verlängerung des OS, eines schnellen, langen und tiefen Ansprechens bzw. Remission, MRD-Negativität, einer Verlängerung des PFS und Erhalt der Lebensqualität für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM nach mindestens einer Vortherapie, darunter Lenalidomid.

4.4.2.3 Ergebnisse der Zulassungsstudie DREAMM-8

Die Anwendung von Belantamab-Mafodotin zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem MM wird in einem umfassenden DREAMM-Studienprogramm erforscht (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1). In der offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie DREAMM-8 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittelkombination B-Pd bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, untersucht (GSK 2024). Die Studie DREAMM-8 gehört mit der Studie DREAMM-7 zu den zulassungsrelevanten Studien von Belantamab-Mafodotin in der Europäischen Union (EU) (EMA 2025b).

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Der G-BA bestimmte die zVT P-Vd in seinem Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 (G-BA 2024) nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind. In der Studie DREAMM-8 entsprach dies lediglich 21% der Gesamtpopulation. Diese Subpopulation stellt somit eine auf die Indikation zugeschnittene, kleine Teilpopulation dar.

Da die Studie DREAMM-8 für die Auswertung des primären Endpunktes in der Gesamtpopulation konzipiert und statistisch gepowert wurde, ist die Studie nicht darauf ausgelegt, robuste Schlussfolgerungen für diese kleinen Subpopulationen zu ermöglichen, deren Zuschnitt nicht auf Stratifizierungsfaktoren beruht. Die entsprechenden Daten sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Transparenzgründen werden diese Daten in Anhang 4-G dargestellt.

Die zulassungsrelevante Studie DREAMM-8 ist formal nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da der Studienkomparator P-Vd nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 werden daher lediglich ergänzend für den medizinischen Nutzen im vorliegenden Modul 4 B dargestellt.

4.4.2.3.1 Studiendesign

Bei der Studie DREAMM-8 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Pd vs. P-Vd bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, untersucht. Die Studie wird seit Oktober 2020 an 95 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt und ist derzeit noch laufend.

Abbildung 4-3 gibt eine Übersicht über das Studiendesign. Die Studie DREAMM-8 besteht aus einer Screening Periode, einem Hauptteil (Studienbehandlungsdauer) und einem Follow-up. Ein Cross-over war nicht erlaubt und nicht mehr als 50% der Studienteilnehmer mit ≥ 2 vorausgegangenen Therapielinien wurden eingeschlossen. Die Behandlung wurde in beiden Behandlungsarmen bis zu einer PD (nach den International Myeloma Working Group [IMWG]-Kriterien), Tod, inakzeptabler Toxizität, Prüfarztsentscheidung, 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 4 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, je nachdem, was früher eintrat. Im Falle einer PD wurden die Patienten weiterbeobachtet, um die Anti-Myelom-Folgetherapie, das progressionsfreie Überleben bei der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) und den Überlebensstatus alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder Studienende festzustellen.

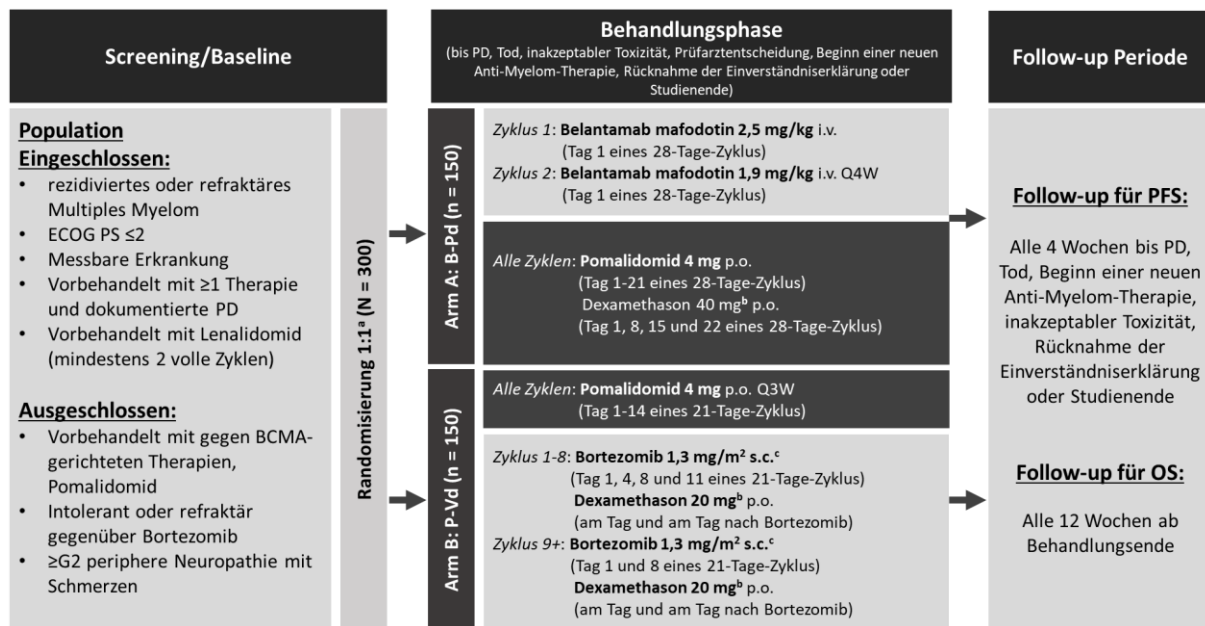


Abbildung 4-3: Studiendesign DREAMM-8

a: Stratifizierung: Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4), vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein), vorausgegangener Behandlung mit Anti-CD38 (Ja vs. Nein). Vor dem 1. Amendment, wurde nach Erkrankungsstadium (ISS I vs. ISS II/III) statt vorausgegangener Behandlung mit Anti-CD38 stratifiziert.

b: Reduktion der Dosierung von Dexamethason auf die Hälfte für Patienten über 75 Jahre oder Patienten, die zuvor Begleiterkrankungen aufwiesen oder nicht in der Lage waren die Start-Dosierung zu tolerieren.

c: Nur Subkutane Verabreichung von Bortezomib.

Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2023

Für den Hauptteil der Studie wurden die Patienten, basierend auf einem zentralen Interactive Response Technology (IRT)-System, in einem Verhältnis von 1:1 einem der beiden Behandlungsarme B-Pd oder P-Vd zugeordnet, stratifiziert nach Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4), vorausgegangener Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und vorausgegangener Behandlung mit Anti-CD38 (Ja vs. Nein). Vor dem 1. Amendment, wurde nach Erkrankungsstadium (International Staging System [ISS] I vs. ISS II/III) statt vorausgegangener Behandlung mit Anti-CD38 stratifiziert.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben und unter oder nach der letzten Therapie eine PD zeigten. Die Patienten mussten einen Allgemeinzustand entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0–2 aufweisen.

4.4.2.3.2 Studienmedikation

B-Pd-Arm

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgte i.v., über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten, mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG am ersten Tag des ersten 4-Wochen-Zyklus und 1,9 mg/kg KG an Tag 1 für jeden weiteren 4-Wochen-Zyklus.

Dosisanpassungen im B-Pd-Arm

Eine Dosisreduktion von Belantamab-Mafodotin von 2,5 mg/kg KG auf 1,9 mg/kg KG beziehungsweise weiter auf 1,4 mg/kg KG war beim Auftreten potenziell behandlungsbedingter Nebenwirkungen per Studiendesign vorgesehen (siehe Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Dosisreduktionsplan für Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gemäß Fachinformation

	Dosierung ^a
Empfohlener Anfangsdosierungsplan	2,5 mg/kg einmal in Zyklus 1, danach 1,9 mg/kg alle 4 Wochen ab Zyklus 2
Reduzierte Dosisstufe 1	1,9 mg/kg alle 8 Wochen
Reduzierte Dosisstufe 2	1,4 mg/kg alle 8 Wochen
a: Während der Studie wurden verlängerte Dosierungsintervalle beobachtet. Die tatsächliche durchschnittliche Dosierung von Belantamab-Mafodotin lag damit bei 2,01 mg/kg KG alle 9,84 Wochen (GSK 2025e). Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2025a	

Die Fachinformation definiert für die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin eine Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg einmalig in Zyklus 1 und anschließend 1,9 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. 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 2025a).

Gemäß Studienprotokoll waren daher Dosisanpassungen neben der Dosisreduktionen auch in Form von 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 beziehungsweise weiter auf 1,4 mg/kg KG beim Auftreten potenziell behandlungsbedingter Nebenwirkungen vorgesehen (siehe Tabelle 4-28). Zum anderen wurden Intervallverlängerungen beim Auftreten von bestimmten Nebenwirkungen empfohlen. In der Studie DREAMM-8 betrug die mittlere Dosis pro Patient 2,01 mg/kg KG (Median: 1,98 mg/kg KG) und die mittlere Zeit zwischen den Dosen 9,84 Wochen (Median: 9,05 Wochen) (siehe Tabelle 4-29). Die Intervalle zwischen den Gaben wurden im Durchschnitt von 5,26 Wochen (Median: 4,14 Wochen) in den ersten 6 Monaten auf 11,76 Wochen (Median: 11,36 Wochen) im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten, 13,54 Wochen (Median: 13,05 Wochen) im Zeitraum von 12 bis 24 Monaten, 16,00 (Median: 15,62 Wochen) im Zeitraum von 24 bis 36 Monaten verlängert (siehe Abbildung 4-4) (GSK 2025e). Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 59% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 90% der Patienten (GSK 2025d).

Tabelle 4-29: Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin in der Studie DREAMM-8

	Dosisverzögerung	Dosisreduktion
Anteil Patienten	90%	59%
	Zeit zwischen Dosen, in Wochen^a Durchschnitt (Median)	Dosis pro Gabe^a Durchschnitt (Median)
Gesamt	9,84 (9,05)	2,01 mg/kg (1,98)
Monat 0 – 6	5,26 (4,14)	2,16 mg/kg (2,10)
Monat 6 – 12	11,76 (11,36)	1,88 mg/kg (1,90)
Monat 12 – 24	13,54 (13,05)	1,87 mg/kg (1,90)
Monat 24 – 36	16,00 (15,62)	1,83 mg/kg (1,89)
Monat 36+	16,12 (14,67)	1,81 (1,89)

Datenschnitt: 07.07.2025

a: Die Ergebnisse beziehen sich auf die durchschnittlichen bzw. medianen Angaben pro Patient. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d, 2025e

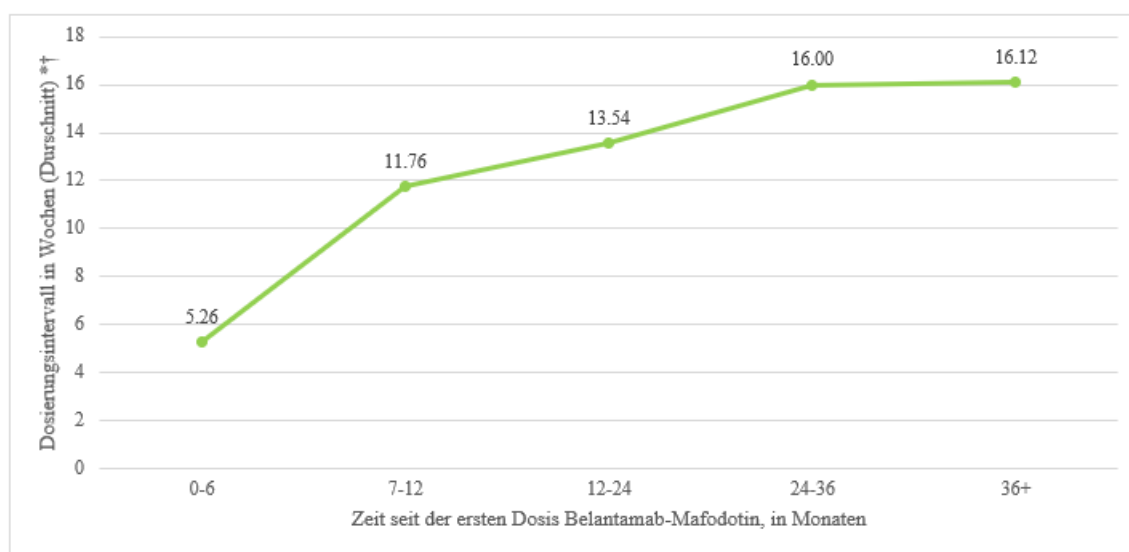


Abbildung 4-4: Durchschnittliche Anzahl der Wochen zwischen den Dosen seit der ersten Belantamab-Mafodotin-Dosis

*Nur Patienten mit 20/25 oder besser in einem oder beiden Augen zu Baseline sind berücksichtigt;

†Durchschnittliches Dosierungsintervall in Wochen pro Patienten pro Zeitintervall.

Insgesamt waren die augenbezogenen Nebenwirkungen unter Belantamab-Mafodotin in der Regel handhabbar und reversibel mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichend Nachbeobachtungszeitraum. Die patientenindividuellen Dosisanpassungen erlauben eine wirksame Behandlung bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen und somit möglichst geringer Therapiebelastung des Patienten (GSK 2025a; Mateos 2025). Belantamab-Mafodotin zeigte trotz erfolgter Dosisanpassungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch einen erheblichen PFS-Vorteil sowie ein schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen.

Diese in der Studie dokumentierten Anpassungen wurden auch im Zulassungsverfahren durch die EMA berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4.2) (EMA 2025a). 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 Behandlung mit Pomalidomid 4 mg erfolgte gemäß Fachinformation oral, täglich an den Tagen 1–21 eines jeden 28-Tage-Zyklus. An Tag 1 in Zyklus 1 erfolgte die Behandlung mit Pomalidomid möglichst zeitnah zum Ende der einstündigen Ruhephase, nach dem Belantamab-Mafodotin verabreicht wurde, jedoch nicht später als 4 Stunden nach Beendigung der Ruhephase. An nachfolgenden Tagen an denen Pomalidomid mit Belantamab-Mafodotin verabreicht wurde, erfolgte die Behandlung mit Pomalidomid nach Beendigung der einstündigen Ruhephase, nachdem Belantamab-Mafodotin gegeben wurde.

Die Behandlung mit Dexamethason 40 mg erfolgte oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Bei Patienten > 75 Jahre oder bei Patienten mit Komorbiditäten oder bei Patienten, die zuvor eine Unverträglichkeit gegenüber der Startdosierung von 40 mg zeigten, wurde die Startdosierung von Dexamethason, nach Einschätzung des zu behandelnden Arztes, auf 20 mg reduziert.

P-Vd-Arm

Pomalidomid wurde oral in einer Dosis von 4 mg täglich an den Tagen 1–14 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht. Bortezomib wurde in der Dosis 1,3 mg/m² Körperoberfläche, subkutan, an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt 8 Zyklen und an den Tagen 1 und 8 ab Zyklus 9 verabreicht.

Dexamethason wurde oral in einer Dosis von 20 mg am Tag der und am Tag nach der Bortezomib-Gabe eines jeden 21-Tage-Zyklus oder an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines jeden 21-Tage-Zyklus für die Zyklen 1–8 und dann an den Tagen 1, 2, 8, 9 alle 3 Wochen ab Zyklus 9 gegeben. Bei Patienten, die > 75 Jahre alt waren und zuvor Begleiterkrankungen oder Unverträglichkeit gegenüber der Startdosierung von 20 mg gezeigt haben, wurde Dexamethason in der niedrigeren Dosis von 10 mg am Tag der und am Tag nach der Bortezomib-Gabe im P-Vd-Arm nach der Einschätzung des Prüfarztes gegeben.

Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zu einer bestätigten PD, inakzeptabler Toxizität, Tod, Beginn einer anderen Anti-Myelom-Therapie, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zum Ende der Studie fortgeführt. Intervallverlängerungen oder Dosisreduktionen konnten bei potenziellen arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen erforderlich sein.

4.4.2.3.3 Studienziele und Endpunkte

Das primäre und das wichtigste sekundäre Ziel der Studie DREAMM-8 war der Vergleich der Wirksamkeit von B-Pd vs. P-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM. Weitere sekundäre Ziele waren der Vergleich anderer Wirksamkeitsmarker von B-Pd vs. P-Vd bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von B-Pd und die Beurteilung und der Vergleich von Veränderungen der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von B-Pd vs. P-Vd. Als explorative Ziele wurde u. a. die weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, die Beurteilung selbstberichteter, symptomatischer okularer Ereignisse durch B-Pd, die weitere Beurteilung und der weitere Vergleich von Veränderungen der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von B-Pd vs. P-Vd, die weitere Beurteilung der Auswirkung von Nebenwirkungen auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die weitere Erforschung der Wirksamkeit hinsichtlich der MRD-Negativität festgelegt.

4.4.2.3.4 Datenschnitte

Für die Studie DREAMM-8 wurden aktuell 3 a priori geplante Datenschnitte für die Analyse der oben genannten Endpunkte durchgeführt:

- Datenschnitt zum 17. Januar 2022: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse 1 nach ca. 35 PFS-Ereignissen
- Datenschnitt zum 29. Januar 2024: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse 2 des primären Endpunkts nach ca. 145 PFS-Ereignissen
- Datenschnitt zum 7. Juli 2025: Präspezifizierte ereignisgetriebene Interimsanalyse 3 nach ca. 130 OS-Ereignissen

Für die Studie DREAMM-8 sind 2 weitere Datenschnitte geplant:

- Ereignisgetriebene Interimsanalyse 4 nach ca. 163 OS-Ereignissen
- Ereignisgetriebene finale Analyse nach ca. 217 OS-Ereignissen

Die entsprechenden Ereignisse wurden zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht erreicht. Die Studie DREAMM-8 ist dementsprechend noch nicht abgeschlossen. Die dargestellten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen basieren auf der aktuellen Interimsanalyse mit Datenschnitt zum 7. Juli 2025.

4.4.2.3.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

In die Studie DREAMM-8 wurden insgesamt 302 Patienten eingeschlossen, von denen 155 Patienten mit B-Pd und 147 Patienten mit P-Vd behandelt wurden (GSK 2024).

Patientenpopulation

Die demographischen Charakteristika waren zwischen dem B-Pd-Arm und dem P-Vd-Arm ausgewogen (siehe Tabelle 4-31). Die Patienten waren überwiegend kaukasisch (B-Pd: 86% und P-Vd: 87%) mit einem medianen Alter von 67,0 Jahren unter B-Pd bzw. 68,0 Jahren unter P-Vd. Patienten ≥ 75 Jahre machten 12% der Patienten im B-Pd-Arm aus, wobei der Anteil im P-Vd-Arm mit 24% doppelt so hoch war. Keine Patienten im B-Pd-Arm und ein Patient im P-Vd-Arm war ≥ 85 Jahre alt (GSK 2024).

Die krankheitsspezifischen Charakteristika zu Studienbeginn entsprachen den Erwartungen für eine Patientenpopulation im vorliegenden AWG (siehe Tabelle 4-32). Der Ausgangswert und die Krankheitsmerkmale waren in den Behandlungsarmen im Allgemeinen ähnlich, mit Ausnahme der extramedullären Erkrankung, die im B-Pd-Arm (13%) im Vergleich zum P-Vd-Arm (7%) etwas höher war. Im B-Pd- und P-Vd-Arm wurden 14% bzw. 15% der Patienten mit einem MM des ISS-Stadium III in die Studie eingeschlossen; 34% (B-Pd-Arm) bzw. 32% (P-Vd-Arm) der Patienten hatten eine Hochrisikozytogenetik. In beiden Behandlungsarmen hatten 14% der Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der ersten Therapie ein Rezidiv erlitten. Diese gelten als funktionelle Hochrisikopatienten. Die mediane Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien lag bei 1,0. Im B-Pd-Arm hatten 12% der Patienten und im P-Vd-Arm 15% der Patienten 4 oder mehr vorausgegangene Therapien. Die mediane Anzahl vorausgegangenen Therapielinien lag in beiden Behandlungsarmen bei 1,0. Die meisten Patienten hatten zu Studienbeginn einen ECOG-Leistungsstatus von entweder 0 (B-Pd: 53% und P-Vd: 58%) oder 1 (B-Pd: 45% und P-Vd: 39%).

Tabelle 4-30: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (über alle Komponenten) in der Studie DREAMM-8 – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination (Safety-Population)

Charakteristika	B-Pd (N=150)	P-Vd (N=145)
Exposition mit der Studienmedikation		
Gesamtdauer der Exposition (Monate)^a		
Mittelwert (SD)	23,409 (16,40)	14,038 (13,79)
Median (Spanne)	18,973 (0,92; 52,53)	8,509 (0,26; 52,83)
a: Gesamtdauer der Exposition = [(Datum Behandlungsende) - (Datum Behandlungsbeginn) + 1]. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2025d		

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-8 (demographische Charakteristika) – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination (ITT-Population)

Gruppe	B-Pd (N=155)	P-Vd (N=147)	Gesamt (N=302)
Demographische Charakteristika			
Geschlecht			
Weiblich, n (%)	56 (36)	65 (44)	121 (40)
Männlich, n (%)	99 (64)	82 (56)	181 (60)
Alter (Jahre)^a			
Mittelwert (SD)	65,5 (8,56)	66,7 (10,03)	66,1 (9,31)
Median (Spanne)	67,0 (40; 82)	68,0 (34; 86)	67,0 (34; 86)
Altersgruppe			
19 bis < 65 Jahre, n (%)	64 (41)	53 (36)	117 (39)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	72 (46)	59 (40)	131 (43)
≥ 75 Jahre, n (%)	19 (12)	35 (24)	54 (18)
Ethnische Zugehörigkeit			
N	155	146	301
Hispanisch oder Latino, n (%)	10 (6)	7 (5)	17 (6)
Nicht-hispanisch oder Latino, n (%)	145 (94)	139 (95)	284 (94)
Herkunft			
N	155	146	301
Asiatisch, n (%)	20 (13)	17 (12)	37 (12)
Hawaiianer oder Pazifik-Insulaner, n (%)	1 (< 1)	2 (1)	3 (< 1)
Kaukasisch, n (%)	133 (86)	127 (87)	260 (86)
Gemischt, n (%)	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Region			
Nordamerika, n (%)	4 (3)	1 (< 1)	5 (2)
Europa, n (%)	105 (68)	109 (74)	214 (71)
Nordostasien, n (%)	18 (12)	14 (10)	32 (11)
Rest der Welt, n (%)	28 (18)	23 (16)	51 (17)
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	168,2 (10,22)	166,1 (10,86)	167,2 (10,57)
Median (Spanne)	169,0 (139,6; 194,0)	167,0 (137,5; 187,5)	168,0 (137,5; 194,0)

Gruppe	B-Pd (N=155)	P-Vd (N=147)	Gesamt (N=302)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	77,0 (15,39)	76,9 (15,99)	77,0 (15,66)
Median (Spanne)	76,0 (46,0; 123,0)	76,0 (45,0; 122,4)	76,0 (45,0; 123,0)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	27,2 (4,84)	27,8 (4,77)	27,5 (4,80)
Median (Spanne)	26,9 (17,6; 43,0)	27,7 (17,6; 46,1)	27,1 (17,6; 46,1)
a: Das Alter wurde imputiert, wenn das vollständige Geburtsdatum nicht vorlag. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2024			

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DREAMM-8 (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination (ITT-Population)

Gruppe	B-Pd (N=155)	P-Vd (N=147)	Gesamt (N=302)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ISS zu Studienbeginn, n (%)			
I	93 (60)	85 (58)	178 (59)
II	39 (25)	40 (27)	79 (26)
III	22 (14)	22 (15)	44 (15)
Unbekannt	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ECOG-Leistungsstatus^a			
N	150	145	NB
0, n (%)	79 (53)	84 (58)	NB
1, n (%)	67 (45)	56 (39)	NB
2, n (%)	4 (3)	5 (3)	NB
Anzahl Vortheraapielinien zu Studienbeginn, n (%)			
1 Therapielinie	82 (53)	77 (52)	159 (53)
2 Therapielinien	32 (21)	33 (22)	65 (22)
3 Therapielinien	22 (14)	15 (10)	37 (12)
4 Therapielinien	12 (8)	13 (9)	25 (8)
5 Therapielinien	5 (3)	5 (3)	10 (3)
6 Therapielinien	2 (1)	1 (< 1)	3 (< 1)
7 Therapielinien	0	2 (1)	2 (< 1)
8 Therapielinien	0	0	0
9 Therapielinien	0	1 (< 1)	1 (< 1)

Gruppe	B-Pd (N=155)	P-Vd (N=147)	Gesamt (N=302)
Anzahl Vortheraapielinien zu Studienbeginn			
Mittelwert (SD)	1,9 (1,22)	2,0 (1,44)	2,0 (1,33)
Median (Spanne)	1,0 (1; 6)	1,0 (1; 9)	1,0 (1; 9)
Extramedulläre Erkrankung, n (%)			
Nein	135 (87)	136 (93)	271 (90)
Ja	20 (13)	11 (7)	31 (10)
Hochrisiko Zytogenetik, n (%)^b			
t(4;14)	23 (15)	20 (14)	43 (14)
t(14;16)	7 (5)	11 (7)	18 (6)
17p13del	32 (21)	26 (18)	58 (19)
Andere zytogenetische Anomalien, n (%)^{b, c}			
Amp (1q)	40 (26)	33 (22)	73 (24)
1pdel	11 (7)	12 (8)	23 (8)
Andere	10 (6)	8 (5)	18 (6)
Zytogenetische Risikokategorien, n (%)			
Hochrisiko ^d	52 (34)	47 (32)	99 (33)
Double-Hit Multiples Myelom ^e	9 (6)	7 (5)	16 (5)
Standard ^f	72 (46)	75 (51)	147 (49)
Fehlt oder nicht bewertbar	31 (20)	25 (17)	56 (19)
Lytische Knochenläsion, n (%)			
Nein	37 (24)	40 (27)	77 (25)
Ja	118 (76)	107 (73)	225 (75)
Myelom Immunglobulin-Typ, n (%)			
IgA	42 (27)	25 (17)	67 (22)
IgD	2 (1)	1 (< 1)	3 (< 1)
IgE	0	0	0
IgG	86 (55)	102 (69)	188 (62)
IgM	2 (1)	1 (< 1)	3 (< 1)
Nicht vorhanden	23 (15)	18 (12)	41 (14)
Myelom Leichtketten, n (%)			
Ja: Kappa-Leichtkette	94 (61)	94 (64)	188 (62)
Ja: Lambda-Leichtkette	57 (37)	52 (35)	109 (36)
Keine Myelome Leichtkette	4 (3)	1 (< 1)	5 (2)
Myelomatyp, n (%)			
Nicht-sekretorisch	0	0	0

Gruppe	B-Pd (N=155)	P-Vd (N=147)	Gesamt (N=302)
Sekretorisch	155 (100)	147 (100)	302 (100)
Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)			
Nein	56 (36)	65 (44)	121 (40)
Ja	99 (64)	82 (56)	181 (60)
Zeit von Beginn der ersten Therapielinie bis zum Rezidiv, n (%)^g			
≤ 12 Monate	22 (14)	20 (14)	42 (14)
> 12 Monate	133 (86)	127 (86)	260 (86)
Tatsächliche Zeit seit Erstdiagnose zu Studienbeginn (Jahre)			
Median (1. Quartil; 3. Quartil)	4,0 (2,5; 6,6)	3,4 (2,1; 5,2)	3,6 (2,3; 6,0)
Min.	0,4	0,4	0,4
Max.	16,7	17,7	17,7
a: Analyse basiert auf der Safety-Population b: Patienten konnten in mehr als einer Kategorie eingeschlossen werden. c: Die Ergebnisse wurden möglicherweise nicht für alle Patienten erfasst oder dokumentiert. d: Wenn der Patient mindestens eine Hochrisiko-Anomalie aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del. e: Wenn der Patient mindestens 2 Hochrisiko-Anomalien aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del. f: Wenn der Patient negative Ergebnisse für alle 3 Hochrisiko-Anomalien aufwies: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del. g: Die Zeit bis zum Rezidiv wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der ersten vorherigen Therapielinie und dem Datum der Randomisierung bei Patienten mit einer vorherigen Therapielinie oder bis zum Beginn der zweiten vorherigen Therapielinie bei Patienten mit > 1 vorherigen Therapielinien. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2024			

4.4.2.3.5.1 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit

Die wichtigsten Ergebnisse des Datenschnitts zur Interimsanalyse 3 vom 7. Juli 2025 der Studie DREAMM-8 sind in der Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34 für die einzelnen Endpunkte zusammengefasst. Die Operationalisierungen der herangezogenen Endpunkte wurden wie folgt definiert:

- Das OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.
- 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. Eine PD wurde durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee, IRC) anhand der IMWG-Kriterien bewertet.
- 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. Eine PD wurde durch den Prüfarzt anhand der IMWG-Kriterien bewertet. Falls die PD nach Beginn einer neuen Anti-Myelom-Therapie nicht messbar ist, wird das PFS2-Ereignis definiert als das Datum des Abbruchs der der neuen Anti-Myelom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache.

- Das beste Ansprechen ist definiert als Anteil der Patienten mit bestem Ansprechen (sCR, CR, sehr gutes partielles Ansprechen [Very Good Partial Response, VGPR], partielles Ansprechen [Partial Response, PR], minimales Ansprechen [Minimal Response, MR], stabile Erkrankung [Stable Disease, SD], PD oder nicht evaluierbar) basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien.
- Die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten PR oder besser (d. h. PR, VGPR, CR oder sCR) als bestes Ansprechen basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien.
- Die CRR ist definiert als Anteil der Patienten mit einem CR oder besser (d. h. CR oder sCR) basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien.
- Die sehr gute partielle Ansprechrates oder besser (Very Good Partial Response or Better Rate, VGPRR+) ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer bestätigten VGPR oder besser (d. h., VGPR, CR, sCR) basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien.
- Die DoR ist 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, basierend auf der verblindeten IRC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien.
- Die MRD-Negativitätsrate ist definiert als Anteil der Patienten, die mindestens einmal eine MRD-Negativität nachweisen können. Die MRD-Negativität wird 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.

Tabelle 4-33: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Endpunkt	Ergebnis		
		B-Pd (N=155)	P-Vd (N=147)
Mortalität			
OS in Monaten	Anzahl, n (%)	64 (41)	69 (47)
	Median (95%-KI) ^a	NBB (40,6; NBB)	43,9 (32,2; NBB)
	HR (95%-KI) ^{b, d}	0,82 (0,58; 1,15)	
	p-Wert ^{c, d}	0,128	
Morbidität			
PFS			
PFS in Monaten	Anzahl, n (%)	73 (47)	93 (63)
	Median (95%-KI) ^a	32,6 (21,1; NBB)	12,5 (9,1; 17,6)
	HR (95%-KI) ^{b, d}	0,49 (0,36; 0,67)	
PFS2 in Monaten	Anzahl, n (%)	71 (46)	101 (69)
	Median (95%-KI) ^a	47,1 (28,4; NBB)	21,7 (13,8; 28,6)
	HR (95%-KI) ^{b, d}	0,52 (0,38; 0,70)	
Ansprechen			
Bestes Ansprechen	sCR, n (%)	37 (24)	10 (7)
	CR, n (%)	30 (19)	15 (10)
	VGPR, n (%)	31 (20)	32 (22)
	PR, n (%)	20 (13)	49 (33)
	MR, n (%)	4 (3)	8 (5)
	SD, n (%)	20 (13)	22 (15)
	PD, n (%)	5 (3)	1 (< 1)
ORR	Anzahl, n (%)	118 (76)	106 (72)
CRR	Anzahl, n (%)	67 (43)	25 (17)
VGPRR+	Anzahl, n (%)	98 (63)	57 (39)
DoR in Monaten ^c	Anzahl, N	118	106
	Anzahl, n (%)	49 (42)	62 (58)
	Median (95%-KI) ^a	NBB (29,5; NBB)	16,4 (11,1; 22,5)
MRD-Negativität			
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR)	Anzahl, n (%)	43 (27,7)	9 (6,1)
	95%-KI, %	(20,9; 35,5)	(2,8; 11,3)

Endpunkt	Ergebnis		
		B-Pd (N=155)	P-Vd (N=147)
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)	Anzahl, n (%)	55 (36)	11 (8)
	95%-KI, %	(28,0; 43,6)	(3,8; 13,0)
Anhaltende (sustained) MRD-Negativitätsrate	Anzahl, n (%)	24 (16)	4 (3)
	95%-KI, %	(10,2; 22,2)	(0,7; 6,8)
Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate	Anzahl, n (%)	25 (16)	5 (3)
	95%-KI, %	(10,7; 22,9)	(1,1; 7,8)
a: Das zugehörige 95%-KI wurde mittels Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. b: Der Wert wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. c: Einseitiger p-Wert berechnet mit Log-Rank-Test. d: Analysen basierend auf den Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorausgegangener Therapielinien (1 vs. 2/3 vs. ≥ 4) und vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) entsprechend den Angaben aus dem IVRS sowie Behandlungsarm als Kovariate. e: Der prozentuale Anteil wurde anhand der Anzahl der Patienten mit Ereignis bezogen auf Patienten mit Ansprechen berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2025d			

Tabelle 4-34: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit der Studie DREAMM-8 (Safety-Population)

Endpunkt	Ergebnis	
	Anzahl, n (%)	
	B-Pd (N=150)	P-Vd (N=145)
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrades	149 (>99)	140 (97)
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	136 (91)	108 (74)
SUE	104 (69)	68 (47)
UE, die zum Therapieabbruch führen	33 (22)	21 (14)
UE jeglichen Schweregrades, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, nach SOC		
SOC: Augenerkrankungen	137 (91)	58 (40)

Endpunkt	Ergebnis Anzahl, n (%)	
	B-Pd (N=150)	P-Vd (N=145)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	125 (83)	101 (70)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	98 (65)	85 (59)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (59)	83 (57)
SOC: Untersuchungen	86 (57)	56 (39)
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	79 (53)	74 (51)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	73 (49)	59 (41)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	60 (40)	81 (56)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (39)	48 (33)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	51 (34)	40 (28)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	43 (29)	25 (17)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	33 (22)	23 (16)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (19)	26 (18)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (17)	19 (13)
SOC: Herzerkrankungen	17 (11)	16 (11)
SOC: Gefäßerkrankungen	16 (11)	16 (11)
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, nach PT		
PT: Neutropenie	66 (44)	43 (30)
PT: Thrombozytopenie	36 (24)	28 (19)

Endpunkt	Ergebnis Anzahl, n (%)	
	B-Pd (N=150)	P-Vd (N=145)
PT: Neutrophilenzahl vermindert	31 (21)	19 (13)
PT: Pneumonie	26 (17)	11 (8)
PT: Verschwommenes Sehen	26 (17)	0
PT: Thrombozytenzahl vermindert	23 (15)	18 (12)
PT: Verminderte Sehschärfe ^a	19 (13)	1 (< 1)
PT: Anämie	16 (11)	20 (14)
PT: COVID-19 Pneumonie	11 (7)	4 (3)
PT: Sehverschlechterung ^a	15 (10)	1 (< 1)
PT: Katarakt	13 (9)	8 (6)
PT: Trockenes Auge	13 (9)	0
PT: Mikrozysten des Kornealepithels ^a	12 (8)	0
PT: COVID-19	9 (6)	1 (< 1)
PT: Erschöpfung	9 (6)	7 (5)
PT: Fremdkörpergefühl im Auge	9 (6)	0
PT: Keratitis punctata ^a	8 (5)	1 (< 1)
PT: Febrile Neutropenie	7 (5)	3 (2)
PT: Harnwegsinfektion	7 (5)	1 (< 1)
PT: Asthenie	4 (3)	7 (5)
PT: Diarrhö	2 (1)	12 (8)
SUE, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, nach PT		
PT: Pneumonie	30 (20)	12 (8)

Endpunkt	Ergebnis Anzahl, n (%)	
	B-Pd (N=150)	P-Vd (N=145)
PT: COVID-19 Pneumonie	17 (11)	6 (4)
PT: COVID-19	10 (7)	5 (3)
PT: Neutropenie	10 (7)	3 (2)
PT: Febrile Neutropenie	6 (4)	3 (2)
PT: Harnwegsinfektion	6 (4)	0
PT: Bronchitis	4 (3)	1 (< 1)
PT: Grippe	3 (2)	2 (1)
PT: Akute Nierenschädigung	3 (2)	4 (3)
PT: Lungenembolie	3 (2)	4 (3)
PT: Fieber	3 (2)	2 (1)
PT: Infektion der oberen Atemwege	3 (2)	1 (< 1)
PT: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	3 (2)	0
PT: Pneumonie durch Respiratory-Syncytial-Virus	3 (2)	0
PT: Atemwegsinfektion	3 (2)	0
PT: Septischer Schock	3 (2)	0
PT: Aszites	3 (2)	0
PT: Thrombozytopenie	1 (< 1)	4 (3)
PT: Vorhofflimmern	1 (< 1)	3 (2)
PT: Sepsis	1 (< 1)	3 (2)
PT: Tod	0	3 (2)

Endpunkt	Ergebnis Anzahl, n (%)	
	B-Pd (N=150)	P-Vd (N=145)
a: Die Erfassung der okulären Ereignisse wurde mit dem 1. Amendment des Studienprotokolls angepasst. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen. Quelle: GSK 2025d		

4.4.2.3.5.1.1 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 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-8 wurde im B-Pd-Arm das mediane OS nicht erreicht. Das mediane OS im P-Vd-Arm betrug 43,9 Monate (95%-KI: 32,2; NBB). Die Betrachtung der HR ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,58; 1,15]; p = 0,128), jedoch zeigte die Behandlung mit B-Pd einen deutlichen positiven Trend für das OS. Der Anteil, der zum letzten beendeten Follow-up zensierten Patienten lag im B-Pd-Arm bei 7% und im P-Vd-Arm bei 4%. Aufgrund der noch nicht erlangten Datenreife zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07. Juli 2025 kann das OS nicht abschließend bewertet werden. Die finale Analyse steht noch aus.

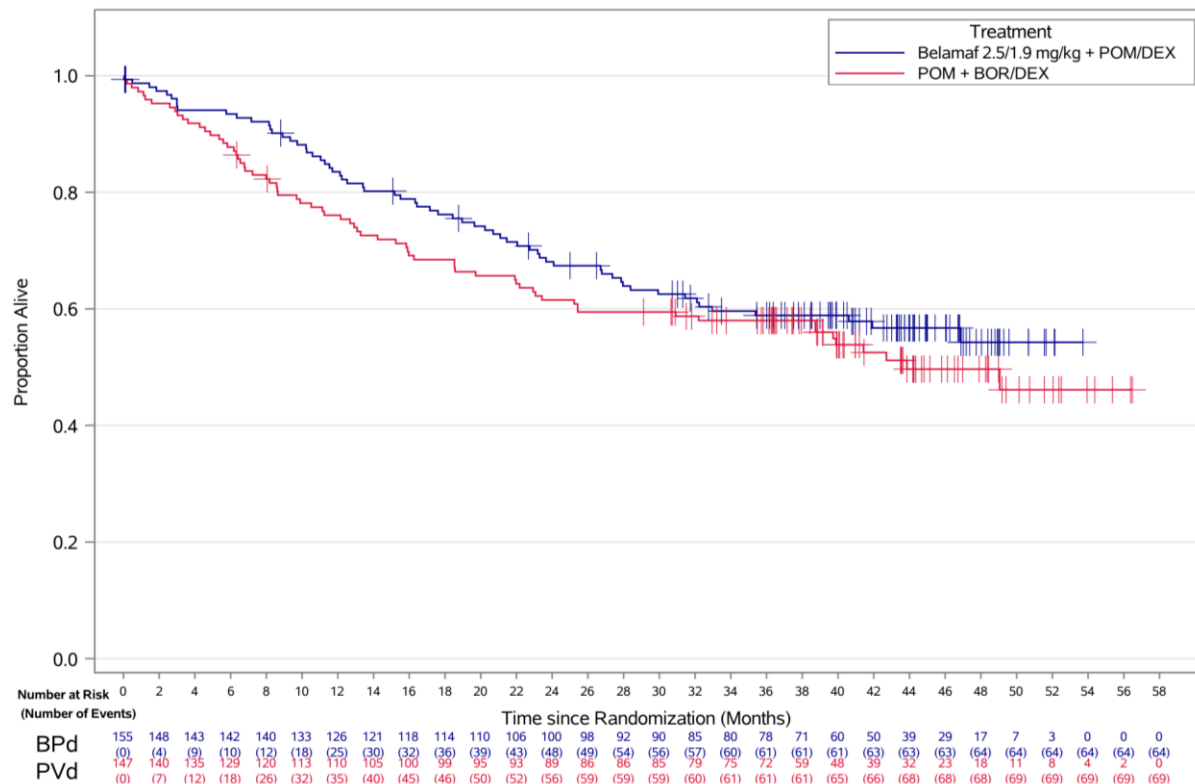


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d

Die hohe Wirksamkeit von B-Pd wurde auch durch die Ergebnisse der NMA von Richter et al. bestätigt (Richter 2025). Zum Vergleich lag beispielsweise das mediane OS von den Dreifachkombinationen in den im AWG vergleichbaren Studien APOLLO und ICARIA für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) bei 34,4 Monaten und für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) bei 24,6 Monaten nach einem medianen Follow-up von 39,6 respektive 52,4 Monaten (Dimopoulos 2023; Richardson 2024). Demzufolge kann durch die Behandlung von B-Pd bereits ein positiver Trend hinsichtlich des Erreichens des primären Therapieziels – der Verlängerung des OS – gegenüber aktuell verfügbaren Therapieoptionen beobachtet werden. 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-Pd zu einer deutlichen Verbesserung der Therapiesituation einer nicht heilbaren Erkrankung.

4.4.2.3.5.1.2 Morbidität

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Endpunkte zur Progression (PFS, PFS2), Endpunkte zum Ansprechen (ORR, CRR, VGPRR+, DoR, MRD-Negativität) und Endpunkte zu den Krankheitssymptomen (EORTC QLQ-C30, Domäne Krankheitssymptome des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma Module 20 [EORTC QLQ-MY20]-Item Library 52 [EORTC-IL52]).

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.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07. Juli 2025 zeigten 47% der Patienten im B-Pd-Arm und 63% der Patienten im P-Vd-Arm eine PD oder waren verstorben. Der Anteil der zum letzten beendeten Follow-up zensierten Patienten lag im B-Pd-Arm bei 19% und im P-Vd-Arm bei 25%. Für den Endpunkt PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Pd gegenüber P-Vd. Im Vergleich zu einer Behandlung mit P-Vd war das Risiko, eine PD zu erleiden oder zu versterben, unter B-Pd um 51% reduziert (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,67]). Das mediane PFS betrug im B-Pd-Arm 32,6 Monate (95%-KI: 21,1; NBB) und im P-Vd-Arm 12,5 Monate (95%-KI: 9,1; 17,6). Die mediane Zeit bis zur PD oder bis zum Tod war somit unter B-Pd etwa 3-mal länger als unter P-Vd. Die Behandlung mit B-Pd zeigte dementsprechend einen erheblichen Rückgang der PD und Sterblichkeit im Vergleich zur Behandlung mit P-Vd.

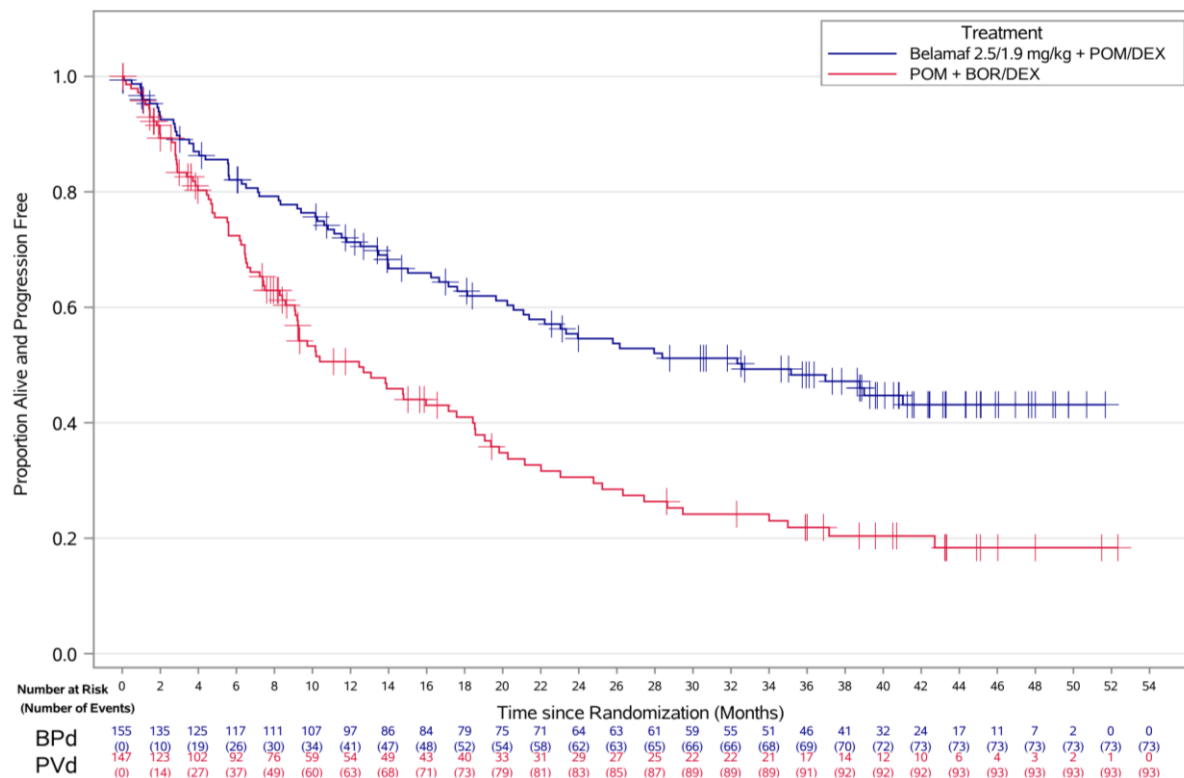


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS bewertet anhand eines IRC aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d

Die überlegene Wirksamkeit von B-Pd hinsichtlich des PFS wurde auch durch die Ergebnisse der zuvor genannten NMA gegenüber weiteren Therapien wie Daratumumab, Isatuximab, Carfilzomib, Selinexor, Ixazomib, Elotuzumab und Pomalidomid bestätigt. Belantamab-Mafodotin zeigte im Vergleich gegenüber allen betrachteten Kombinationen mindestens einen numerischen Vorteil hinsichtlich des PFS bei Lenalidomid-exponierten bzw. Lenalidomid-refraktären Patienten (Dimopoulos 2024; G-BA 2024; GSK 2025c; Richter 2025). Wie auch beim OS zeigte sich ein verlängertes medianes PFS unter B-Pd im Vergleich zu anderen Dreifachkombinationen im AWG wie z. B. unter Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (K-Rd) mit 26,3 Monaten (Studie ASPIRE), Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixa-Rd) mit 20,6 Monaten (Studie TOURMALINE-MM1), D-Pd mit 12,4 Monaten (Studie APOLLO) und Isa-Pd mit 11,1 Monaten (Studie ICARIA) (Dimopoulos 2021b; Moreau 2016; Richardson 2022; Stewart 2015).

Entsprechend zeigte B-Pd im Vergleich zu anderen Therapieoptionen im AWG auch für den bedeutsamen, klinisch- und patientenrelevanten Faktor PFS eine verbesserte Wirksamkeit hinsichtlich des Erreichens einer der primären Therapieziele durch eine erhebliche Verlängerung des PFS. 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. Damit leistet B-Pd einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG.

Progressionsfreies Überleben 2

Für das PFS2 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im B-Pd-Arm gegenüber dem P-Vd-Arm. Das mediane PFS2 betrug im B-Pd-Arm 47,1 Monate (95%-KI: 28,4; NBB) und im P-Vd-Arm 21,7 Monate (95%-KI: 13,8; 28,6). Der Median im B-Pd-Arm wurde nicht erreicht. Für den Endpunkt PFS2 ergab sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von B-Pd gegenüber P-Vd (HR [95%-KI]: 0,52 [0,38; 0,70]).

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-Pd haben ein schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen erreicht, was neben dem OS und PFS ein weiteres wichtiges Therapieziel darstellt. Die ORR lag bei 76% der Patienten im B-Pd-Arm und bei 72% der Patienten im P-Vd-Arm und war somit vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen mit positiver Tendenz für B-Pd. Insgesamt 24% der B-Pd-Patienten erreichten im Verlauf der Studie ein sCR, 19% ein CR, weitere 20% ein VGPR und 13% ein PR. Bei 3% der Patienten zeigte sich ein minimales Ansprechen und bei 13% der Patienten wurde eine SD beobachtet. Im Vergleich erreichten im P-Vd-Arm insgesamt 7% der Patienten ein sCR, 10% ein CR, weitere 22% ein VGPR und 33% ein PR. Bei 5% zeigte sich ein minimales Ansprechen und bei 15% der Patienten wurde eine SD beobachtet. Unter der Behandlung von P-Vd erreichten 17% der Patienten ein komplettes Ansprechen (sCR/CR). Im B-Pd-Arm erreichten mehr als doppelt so viele Patienten ein komplettes Ansprechen mit einem Anteil von 43%. Dieser positive Trend zugunsten von B-Pd konnte auch anhand VGPRR+ beobachtet werden. Ein VGPRR+ erreichten 63% der Patienten unter B-Pd und 39% der Patienten unter P-Vd.

In den oben bereits genannten beispielhaften Studien APOLLO und ICARIA mit im AWG vergleichbaren Dreifachkombinationen lag die ORR dagegen bei 69% der Patienten im D-Pd-Arm und bei 63% der Patienten im Isa-Pd-Arm. Die ORR im jeweiligen Vergleichsarm Pomalidomid und Dexamethason (Pd) lag bei 46% respektive 33%. Ein komplettes Ansprechen (sCR/CR) erreichten im D-Pd-Arm 25% und im Isa-Pd-Arm 10% der Patienten (Dimopoulos 2021b; Richardson 2022).

Die Verbesserung im therapierelevanten Nutzen von B-Pd gegenüber P-Vd ist ebenfalls anhand der DoR erkennbar. Die mediane DoR wurde im B-Pd-Arm bislang nicht erreicht und lag im P-Vd-Arm bei 16,4 Monaten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die DoR unter der Therapie mit B-Pd länger anhält als unter P-Vd.

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 et al. 2022; Dimopoulos und Terpos 2025; IMF 2025; Kumar et al. 2016). Entsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien den MRD-Status aufgrund seines hohen prognostischen Stellenwerts systematisch in klinischen Studien zu erheben (Dimopoulos 2021a; Dimopoulos 2025; Kumar 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; Wahner 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.

Der Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (sCR/CR) und MRD-Negativität, die durch ein IRC bewertet wurde, war im B-Pd-Arm mit 28% der Patienten deutlich höher als im P-Vd-Arm mit 6% der Patienten. Eine anhaltende (sustained) MRD-Negativität zeigten 16% der Patienten im B-Pd-Arm und 3% der Patienten im P-Vd-Arm. Der prozentuale Anteil von Patienten im B-Pd-Arm, die eine MRD-Negativität erreichten, ist ebenfalls deutlich höher als bei anderen beispielhaften Therapieoptionen im AWG wie D-Pd (9%) und Pd (2%) (Dimopoulos 2021b).

Somit zeigt die Dreifachkombination B-Pd neben dem signifikant verlängerten PFS und dem positiven Trend im OS auch eine hohe Wirksamkeit in der besonderen Tiefe des Ansprechens durch einen hohen Anteil an Patienten, die durch B-Pd nicht nur ein komplettes Ansprechen, sondern auch eine prognostisch wichtige MRD-Negativität erreichen konnten.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und Symptomeinzelitems

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellen aufgrund der Selbstausskunft des Patienten über die Symptomatik einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Durch B-Pd kann die häufig fortschreitende Verschlechterung der Symptomatik der Erkrankung nicht nur verlangsamt, sondern teilweise sogar wieder verbessert werden. Vor allem für die Skala zu dem im MM relevanten Symptom Erschöpfung war der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im B-Pd-Arm zu jedem Beobachtungszeitpunkt zwischen Woche 5 und 53 konsistent höher im Vergleich zum P-Vd-Arm. Zwischen Woche 5 und 53 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um

≥ 10 Punkte im B-Pd-Arm zwischen 31% und 42% und im P-Vd-Arm zwischen 25% und 35% (GSK 2025d). Patienten im P-Vd-Arm zeigten in der mittleren Veränderung zu Baseline eher eine Verschlechterung der Werte zwischen Woche 5 und 21 (siehe Abbildung 4-7).

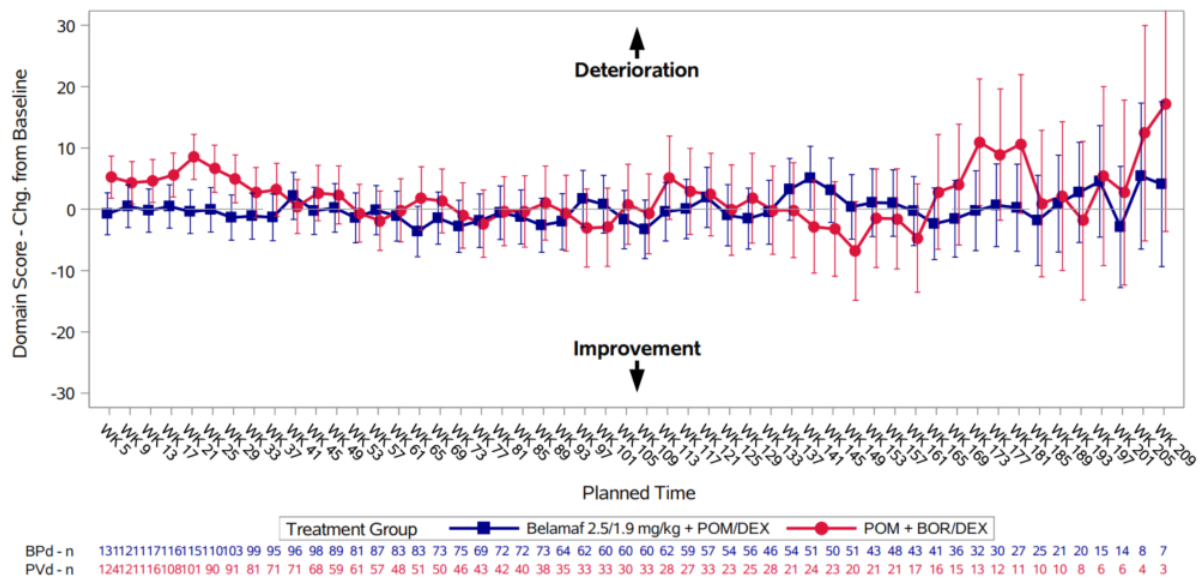


Abbildung 4-7: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d

EORTC-IL52 (EORTC QLQ-MY20)

Der EORTC QLQ-MY20 bzw. EORTC-IL52 wird auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellt aufgrund der Selbstausskunft über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Auch der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte im EORTC-IL52 war im B-Pd-Arm zu jedem Beobachtungszeitpunkt zwischen Woche 5 und 53 konsistent höher, mit der Ausnahme von Woche 17 und 21, als im Vergleich zum P-Vd-Arm. Zwischen Woche 5 und 53 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte im B-Pd-Arm zwischen 35% und 45% und im P-Vd-Arm zwischen 31% und 40% (GSK 2025d). In beiden Behandlungsarmen wurde durchgehend eine leichte mittlere Verringerung der MM-assoziierten Symptomatik zwischen Woche 5 und 133 im Vergleich zu Baseline beobachtet (siehe Abbildung 4-8). Die Verringerung von Schmerzen ist ebenfalls ein relevantes Therapieziel und kann die Partizipation in Alltagsaktivitäten und insgesamt die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern.

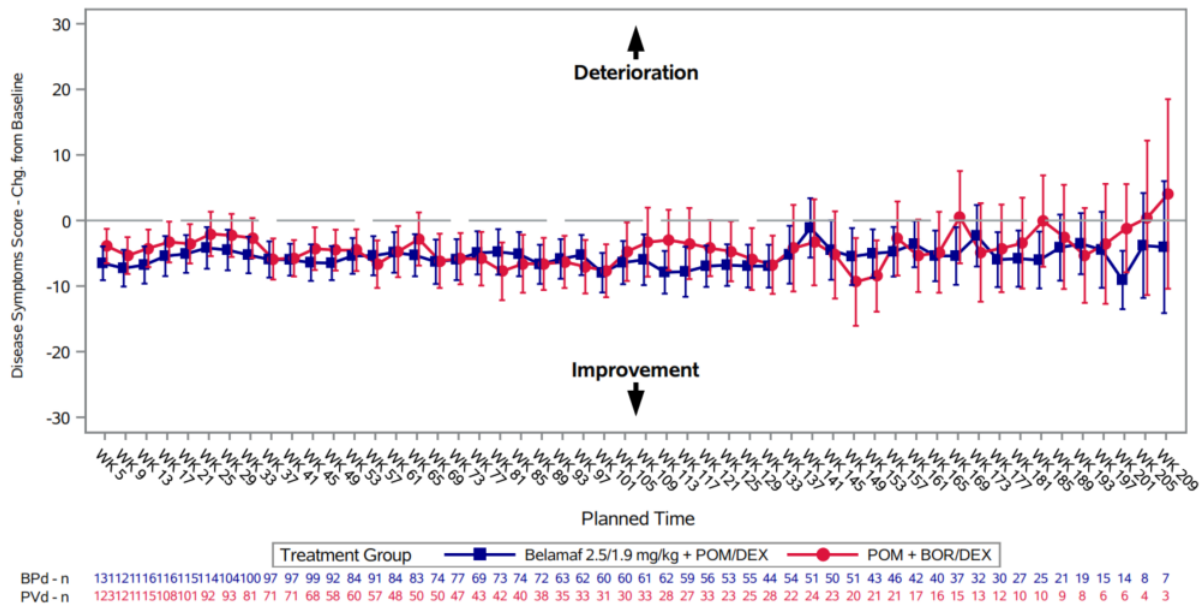


Abbildung 4-8: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC-IL52 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d

4.4.2.3.5.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Der EORTC QLQ-C30 wird auf Basis eines patientenberichteten Fragebogens erhoben und stellt aufgrund der Selbstausskunft des Patienten über die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die Dreifachkombination B-Pd zeigte neben der Verbesserung der Symptomatik auch den Erhalt und sogar die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was ebenfalls als zentrales Therapieziel bei MM angesehen werden kann. Dementsprechend lag auch der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte in der Skala zum globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität im B-Pd-Arm zu jedem Beobachtungszeitpunkt zwischen Woche 5 und 53, mit der Ausnahme von Woche 9, konsistent höher als im Vergleich zum P-Vd-Arm. Zwischen Woche 5 und 53 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte im B-Pd-Arm zwischen 20% und 34% und im P-Vd-Arm zwischen 15% und 25% (GSK 2025d). Patienten im P-Vd-Arm zeigten in der mittleren Veränderung zu Baseline eher eine leichte Verschlechterung der Werte zwischen Woche 5 und 29 (siehe Abbildung 4-9).

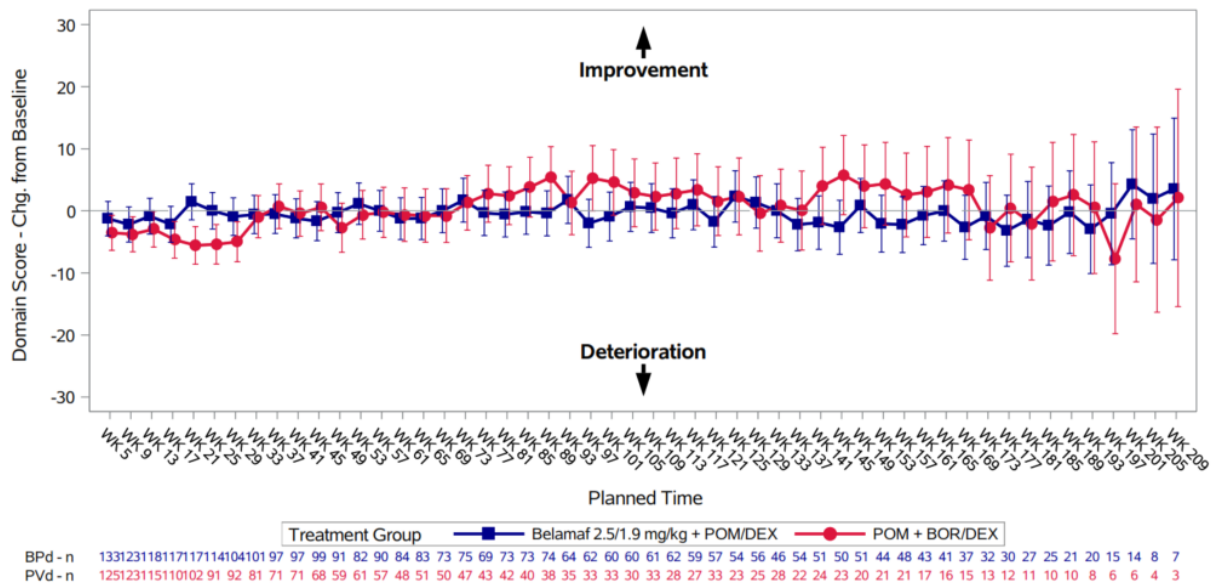


Abbildung 4-9: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI des globalen Gesundheitszustandes zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d

Dieser positive Trend bestätigt sich auch in weiteren Skalen des EORTC QLQ-C30. Für die Skala zur körperlichen Funktion und zur Rollenfunktion war der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um ≥ 10 Punkte ebenfalls im B-Pd-Arm zu jedem Beobachtungszeitpunkt zwischen Woche 5 und 53 konsistent höher als im Vergleich zum P-Vd-Arm. Zwischen Woche 5 und 53 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte im B-Pd-Arm für die Skala Körperliche Funktion zwischen 24% und 46% sowie für die Rollenfunktion zwischen 25% und 33% und im P-Vd-Arm zwischen 12% und 31% für die Körperliche Funktion und zwischen 19% und 28% für die Rollenfunktion (GSK 2025d). Patienten im P-Vd-Arm zeigten in der mittleren Veränderung zu Baseline eher eine leichte Verschlechterung der Werte zwischen Woche 5 und 33 für die Skala Körperliche Funktion (siehe Abbildung 4-10) und zwischen Woche 21 und 29 für die Rollenfunktion (siehe Abbildung 4-11).

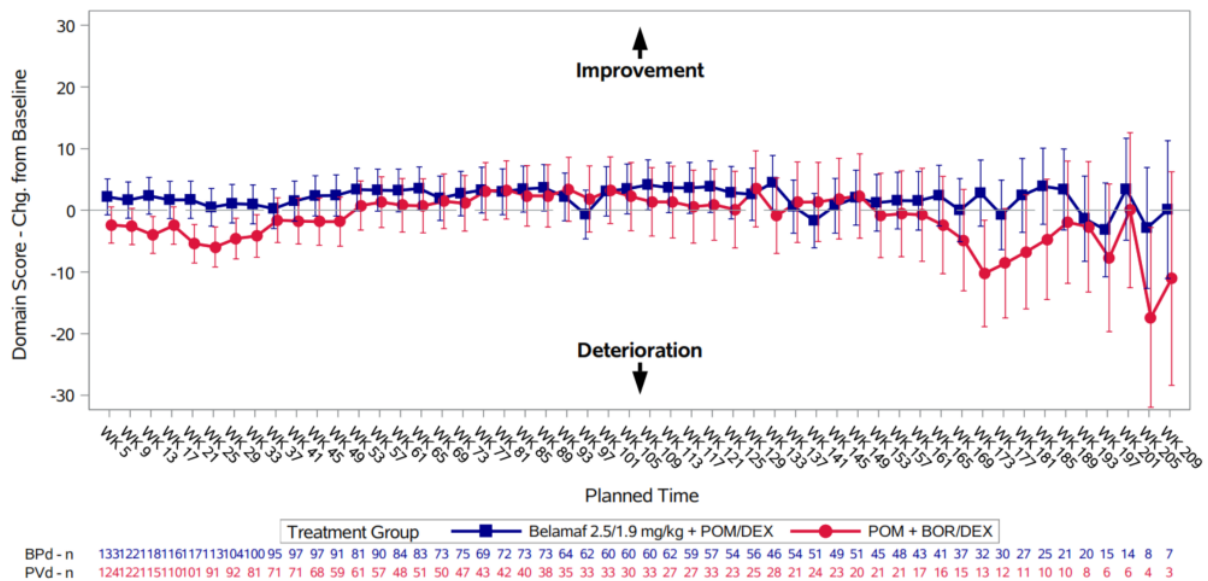


Abbildung 4-10: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI der körperlichen Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d

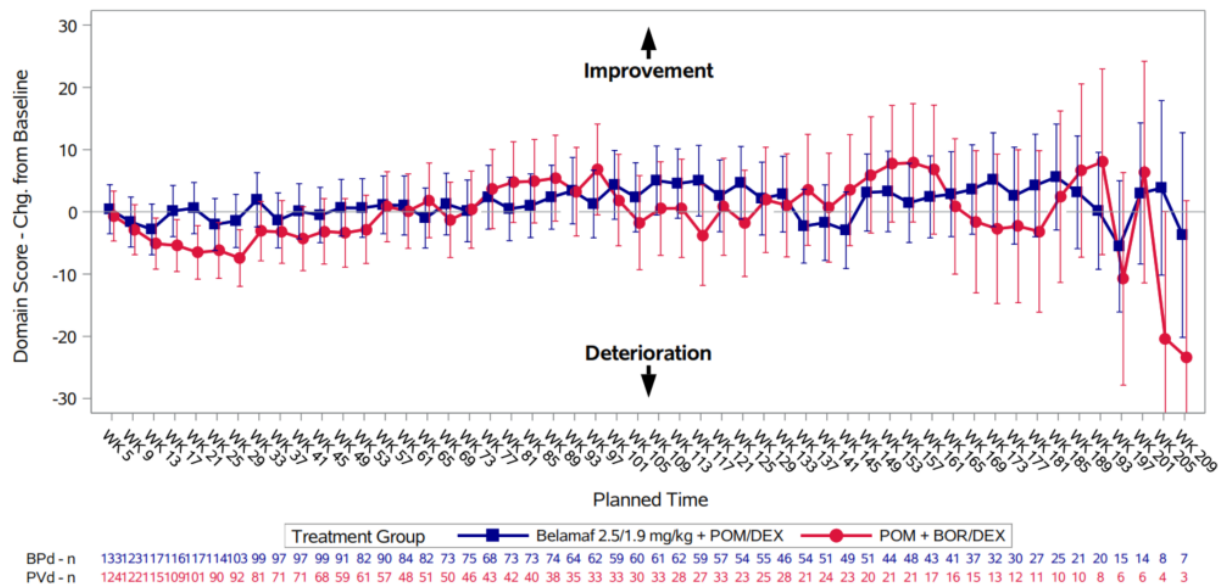


Abbildung 4-11: Darstellung der Veränderung zur Baseline über den Studienverlauf: LS Mean und 95%-KI der Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie DREAMM-8 (ITT-Population)

Alle Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

Quelle: GSK 2025d

4.4.2.3.5.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit sind die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen (UE).

Unerwünschte Ereignisse

Die mediane Behandlungsdauer betrug 19,0 Monate im B-Pd-Arm und 8,5 Monate im P-Vd-Arm. Da Patienten im B-Pd-Arm die Behandlung mehr als doppelt so lange fortgesetzt hatten wie Patienten im P-Vd-Arm, wurden die UE folglich über einen längeren Zeitraum im B-Pd-Arm beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 07. Juli 2025 hatten 99% der Patienten im B-Pd-Arm und 97% der Patienten im P-Vd-Arm mindestens ein UE jeglichen Schweregrades. Der Anteil der Patienten mit einem schwerem UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3–4) betrug 91% im B-Pd-Arm und 74% im P-Vd-Arm. Im B-Pd-Arm hatten 22% der Patienten und im P-Vd-Arm 14% der Patienten ein UE, das zum Therapieabbruch führte. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde bei 69% der Patienten im B-Pd-Arm und bei 47% der Patienten im P-Vd-Arm beobachtet.

Im Vergleich zu den Ereignisraten waren die Expositions-adjustierten Inzidenzraten (EAIR) für schwere UE (CTCAE-Grad 3–4) im B-Pd-Arm niedriger als im P-Vd-Arm (B-Pd: 47,34 vs. P-Vd: 64,87) (GSK 2025d). Die EAIR für UE, die zum Therapieabbruch führten, und SUE waren vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (UE, die zum Therapieabbruch führten: B-Pd: 11,49 vs. P-Vd: 12,61; SUE: B-Pd: 36,20 vs. 40,85) (GSK 2025d).

In der Studie DREAMM-8 waren die häufigsten erfassten UE jeglichen Schweregrades nach System Organ Class (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter der Behandlung von B-Pd Augenerkrankungen (91%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (83%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (65%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (59%), Untersuchungen (57%) und gastrointestinale Erkrankungen (53%). Unter der Therapie mit P-Vd traten Augenerkrankungen bei 40%, Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 70% und Untersuchungen bei 39% der Patienten auf. Der Anteil der Patienten im P-Vd-Arm mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (59%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (57%) und gastrointestinale Erkrankungen (51%) war mit den Ereignisraten im B-Pd-Arm vergleichbar. Die am häufigsten aufgetretenen UE jeglichen Schweregrades nach Preferred Terms nach MedDRA (PT) waren verschwommenes Sehen (B-Pd: 80% vs. P-Vd: 17%), trockenes Auge (B-Pd: 63% vs. P-Vd: 10%), Fremdkörpergefühl im Auge (B-Pd: 61% vs. P-Vd: 8%), Augenreizung (B-Pd: 52% vs. P-Vd: 10%) sowie Neutropenie (B-Pd: 51% vs. P-Vd: 36%).

In der Studie DREAMM-8 war es erlaubt, die Dosis von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen angemessen und patientenindividuell anzupassen. Die individuelle Anpassung des Dosierungsschemas von Belantamab-Mafodotin ermöglichte es den Patienten, die Therapie auch bei Auftreten okulärer Nebenwirkungen fortzusetzen, und somit weiterhin von der Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin zu profitieren.

Abbildung 4-12 zeigt 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. Aktuelle Erkenntnisse 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 mikrozysten-ähnliche 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:

(D)

Bei Therapieunterbrechung:

(E1)



→ (E2)

Abbildung 4-12: 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

Gemäß Studienprotokoll waren Dosisanpassungen in Form von Dosisreduktionen und Intervallverlängerungen von Belantamab-Mafodotin vorgesehen, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu gewährleisten. Die mediane relative Dosisintensität von Belantamab-Mafodotin lag in der Studie DREAMM-8 bei 49% (GSK 2025e). Im Verlauf der Behandlung mit B-Pd zeigte sich, dass insbesondere die augenbezogenen Nebenwirkungen in der Regel mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum handhabbar und reversibel waren. Bei 84% der mit Belantamab-Mafodotin behandelten Patienten, die eine verminderte Sehkraft von 20/50 oder schlechter entwickelten, kam es im Median nach etwa 8 Wochen zu einer Rückbildung auf den Ausgangswert (Mateos 2025). Zum Datenschnitt vom 07. Juli 2025 zeigten sich erste Verbesserungen bereits nach im Median etwa

29 Tagen bei 84% der mit Belantamab-Mafodotin behandelten Patienten, die eine verminderte Sehkraft von 20/50 oder schlechter bildeten (GSK 2025d). Der Behandlungsbeginn mit der gemäß Fachinformation vorgesehenen Startdosis von 2,5 mg/kg und anschließenden Reduktion auf 1,9 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-8 die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Pd 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 2025a).

In beiden Behandlungsarmen traten am häufigsten die schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) nach PT Neutropenie (B-Pd: 44% vs. P-Vd: 30%), Thrombozytopenie (B-Pd: 24% vs. P-Vd: 19%) und verminderte Neutrophilenzahl (B-Pd: 21% vs. P-Vd: 13%) auf. Die häufigsten SUE nach PT ($\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) waren Pneumonie: B-Pd: 20% vs. P-Vd: 8%; COVID-19 Pneumonie: B-Pd: 11% vs. P-Vd: 4%; COVID-19: B-Pd: 7% vs. P-Vd: 3%; Neutropenie: B-Pd: 7% vs. P-Vd: 2%.

Die EAIR für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT waren im Vergleich zu den Ereignisraten zu Thrombozytopenie und Neutropenie im B-Pd-Arm niedriger als im P-Vd-Arm (Thrombozytopenie: B-Pd: 12,53 vs. P-Vd: 16,82; Neutropenie: B-Pd: 30,63 vs. P-Vd: 36,64) (GSK 2025d).

Insgesamt weist die Dreifachkombination B-Pd neben der hohen Wirksamkeit auch ein in der Regel handhabbares, reversibles und bekanntes Verträglichkeitsprofil auf.

4.4.2.3.6 Fazit

Trotz verfügbarer Therapien bleibt der medizinische Bedarf bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM hoch. Aktuell verfügbare Behandlungsmöglichkeiten zeigen zudem eine begrenzte Wirksamkeit im Hinblick auf das Langzeitüberleben. Um diesen ungedeckten Bedarf im Rezidiv bzw. bei vorliegender Refraktärität wirksam zu adressieren, ist eine effektive Therapieoption mit einem neuartigen Wirkmechanismus erforderlich, die sowohl klinisch wirksam als auch verträglich ist.

B-Pd ist eine neue, zugelassene und relevante Therapieoption zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM bei Erwachsenen, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, welche den therapeutischen Bedarf im AWG deckt. Die Arzneimittelkombination B-Pd stellt eine effektive Therapie mit einem einzigartigen Wirkmechanismus dar, der bereits im ersten Rezidiv eingesetzt werden kann und sich von den anderen Therapieansätzen durch die zytotoxische Wirkung von Belantamab-Mafodotin, unterscheidet.

Das übergeordnete Therapieziel beim rezidivierten und refraktären MM besteht in der Verlängerung des OS. Dies kann idealerweise durch ein best- und schnellstmögliches, tiefes Ansprechen auf die Therapie, das zur Remission und MRD-Negativität führt, sowie ein langes PFS unter der Therapie erreicht werden. Gleichzeitig ist es essenziell, die bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sicherzustellen (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

Die Verlängerung des OS wird unmittelbar als patientenrelevant bewertet aufgrund des relevanten therapeutischen Effekts. Neben dem Tod ist auch die PD 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). Auch das Erreichen einer MRD-Negativität wird aufgrund des starken prognostischen Faktors für einen Progress und ein längeres Überleben sowie den verbundenen verbesserten Gesundheitszustand und der gesteigerten Lebensqualität als gleichwertiges Therapieziel betrachtet (Avet-Loiseau 2018; Daniele 2022; Dimopoulos 2025; Knop 2021; Landgren 2025; Shi 2025).

Durch die Studie DREAMM-8 konnte die wirksame, schnelle und nachhaltige Verbesserung in den Endpunktkategorien zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ohne relevante Einbußen der Sicherheit und Verträglichkeit von B-Pd gegenüber der hochwirksamen Vergleichstherapie P-Vd gezeigt werden. Im Vergleich zu P-Vd ergaben sich unter der Behandlung von B-Pd konsistente Vorteile über alle Therapieziele hinweg.

- Hervorzuheben ist insbesondere das signifikante und klinisch relevante verlängerte PFS im B-Pd-Arm (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,67]). Unter einer Behandlung mit B-Pd kann somit auch das Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene Folgetherapie deutlich verzögert werden.
- Die Behandlung mit B-Pd zeigt einen positiven Trend für das OS.
- Patienten unter der Behandlung von B-Pd zeigten häufiger ein tiefes Ansprechen (auf Basis der CRR (B-Pd: 43% vs. P-Vd: 17%). Die Ergebnisse deuten zudem darauf hin, dass die mediane DoR unter Therapie mit B-Pd länger anhält als mit P-Vd (B-Pd: NBB vs. P-Vd: 16,4 Monate). Da das Ansprechen auf die Therapie, insbesondere die Tiefe des Ansprechens, beim MM ein langfristiges Therapieziel darstellt, ist die Therapie mit B-Pd mit einer Verbesserung der Erkrankung verbunden.
- Die Tiefe des Ansprechens unter der Behandlung von B-Pd konnte ebenfalls anhand der MRD-Negativität beobachtet werden. Der Anteil an Patienten mit einem CR oder sCR, die eine MRD-Negativität erreichten, war im B-Pd-Arm fast 5-mal höher als im P-Vd-Arm (B-Pd: 28% vs. P-Vd: 6%). MRD-Negativität gilt als starker prognostischer Marker für eine verlängerte Krankheitskontrolle und kann mit einem verbesserten Gesundheitszustand sowie einer potenziell gesteigerten Lebensqualität assoziiert sein.

- Anhand patientenberichteter Endpunkte konnte der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung von B-Pd gezeigt werden. Es gab zudem keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der patientenberichteten Symptome unter B-Pd.
- Insgesamt weist B-Pd zudem ein sicheres und handhabbares Sicherheitsprofil auf. In der Studie DREAMM-8 konnten Dosierung und Behandlungsintervalle gemäß Fachinformation patientenindividuell angepasst werden. Die augenbezogenen Nebenwirkungen waren in der Regel handhabbar und reversibel mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum.

Die Verlängerung des OS, welches durch ein tiefes Ansprechen bzw. eine MRD-Negativität sowie durch ein verlängertes PFS erreicht werden kann, stellt das wichtigste Therapieziel bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären MM dar. Mit der Studie DREAMM-8 liegt erstmals ein direkter Vergleich einer nicht zellbasierten Therapie gegenüber einer Dreifachkombination im AWG vor, bei dem ein positiver Trend im Überleben gezeigt werden konnte.

Die statistisch signifikante Verlängerung des PFS und das tiefe Ansprechen sowie der positive Trend für das OS unter der Behandlung von B-Pd ist zudem im Vergleich zu den Behandlungsergebnissen der derzeit verfügbaren Therapieoptionen im rezidierten oder refraktären MM hervorzuheben. Eine durchgeführte NMA bestätigt die hohe Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin gegenüber anderen Kombinationstherapien im AWG. 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). Zusammenfassend zeigte B-Pd im Vergleich gegenüber allen betrachteten Kombinationen mindestens einen numerischen Vorteil hinsichtlich des PFS bei Lenalidomid-exponierten bzw. Lenalidomid-refraktären Patienten, einschließlich gegenüber den hochwirksamen und relevanten nicht-BCMA-gerichteten Therapieansätzen. Die NMA stellt somit den überlegenen klinischen Nutzen von B-Pd bei Patienten mit rezidierten oder refraktären MM aus der Studie DREAMM-8 dar im Vergleich zu relevanten Komparatoren, die auch im Rahmen der vom G-BA festgelegten zVT liegen (Dimopoulos 2024; G-BA 2024; GSK 2025c; Richter 2025).

Belantamab-Mafodotin ist somit für alle Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter Lenalidomid, eine hochwirksame Behandlungsoption. Dies wird auch durch die Empfehlung in der europäischen Leitlinie der EHA/EMN bestätigt (Dimopoulos 2025). Belantamab-Mafodotin ist der einzige Wirkstoff, der für alle Patientengruppen mit rezidiertem oder refraktärem MM 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 rezidierten oder refraktären MM dar und erweitert somit das Therapiespektrum für Patienten, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Belantamab-Mafodotin wurde zudem 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 Studie DREAMM-8 die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Pd 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 2025a).

In der Studie DREAMM-8 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 einmalig in Zyklus 1 und anschließend 1,9 mg/kg alle 4 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-8 im Durchschnitt alle 9,84 Wochen eine Dosierung von 2,01 mg/kg. Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 59% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 90% der Patienten. Durch die patientenindividuellen Dosisanpassungen waren die Nebenwirkungen in der Regel handhabbar und reversibel.

In der Gesamtschau entsprechen die beobachteten Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studie DREAMM-8 einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere durch die Verlängerung der Überlebensdauer, der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und den in der Regel handhabbaren und reversiblen Nebenwirkungen unter Einsatz von adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde jedoch keine geeignete, relevante klinische Studie identifiziert, welche formal den Vorgaben gemäß der VerfO des G-BA entspricht. Aus diesem Grund ist formal **kein Zusatznutzen** ableitbar.

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

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

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Zusatznutzen nicht belegt.

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 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 2006²²) 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 2006²³) 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, Ardeshta 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. Agarwal A., Chow E., Bhutani M. et al. *Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2017; 17(2): 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.11.010>.
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/018-035OL1_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. 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/>.
5. Cho S.-F., Anderson K. C. und Tai Y.-T. *Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy*. Frontiers in immunology 2018; 9(0): 1821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01821>.
6. Cook G. und Campbell J. D. *Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict*. Blood reviews 1999; 13(3): 151–162. <https://doi.org/10.1054/blre.1999.0111>.
7. 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>.

8. 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>.
9. 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>.
10. Dimopoulos M. A., Beksac M., Pour L. et al. *Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 2024; 391(5): 408–421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403407>.
11. 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 2021a; 32(3): 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.
12. 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>.
13. Dimopoulos M. A., Terpos E., Boccadoro M. et al. *Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial*. The Lancet. Oncology 2021b; 22(6): 801–812. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5).
14. Dimopoulos M. A., Terpos E., Boccadoro M. et al. *Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial*. The Lancet Haematology 2023; 10(10): e813–e824. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00218-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00218-1).
15. Dimopoulos M. A., Terpos E., Chanan-Khan A. et al. *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28(33): 4976–4984. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8791>.
16. 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>.
17. 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.

18. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report Blenrep; International non-proprietary name: belantamab mafodotin. Procedure No. EMEA/H/C/006511/0000* 2025a [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en.pdf-0.
19. European Medicines Agency (EMA). *CHMP summary of positive opinion for Blenrep - belantamab mafodotin: 22 May 2025, EMA/CHMP/152727/2025, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2025b* [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-blenrep_en.pdf-0.
20. Fakhri B. und Vij R. *Clonal Evolution in Multiple Myeloma*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2016; 16 Suppl(0): S130-4. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.025>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. Gay F., Zamagni E., Cole C. E. et al. *Clinical outcomes associated with anti-CD38-based retreatment in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic literature review*. *Frontiers in oncology* 2025; 15(0): 1550644. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1550644>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2018-B-213) - GSK2857916 zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mind. 1 Vorthherapie; Data on file [unveröffentlicht]*. 2019.

28. 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]. 2021a.*
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V, hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin. Stand: 26. Januar 2021 2021b [Zugriff: 16.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26_Wortprotokoll_Belantamab%20Mafodotin_D-582.pdf.*
30. 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.*
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2023-B-138) - Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms; Data on file [unveröffentlicht]. 2023b.*
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2024-B-243) - Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des Multiplen Myeloms; Data on file [unveröffentlicht]. 2024.*
33. 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.*
34. 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.*
35. GlaxoSmithKline (GSK). *Clinical Trial Protocol Amendment 4 - 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); 207499 Amendment 4; Data on file [unveröffentlicht]. 2023.*

36. GlaxoSmithKline (GSK). *Primary Analysis Clinical Study Report - A Phase III Study of Belantamab Mafodotin plus Pomalidomide and Dexamethasone vs. Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone in Participants with RRMM (DREAMM-8)*; Data on file [unveröffentlicht]. 2024.
37. GlaxoSmithKline (GSK). *Fachinformation für Blenrep 70 mg/ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*; Stand Juli 2025; Data on file [unveröffentlicht]. 2025a.
38. GlaxoSmithKline (GSK). *GSK2857916 Investigators Brochure*. 22.05.2025; Data on file [unveröffentlicht]. 2025b.
39. GlaxoSmithKline (GSK). *Sponsor's report on the maintenance of designation criteria at the time of MA or type II variation application for a designated orphan medicinal product* [unveröffentlicht]. 2025c.
40. GlaxoSmithKline (GSK). *Supplementary Clinical Study Report: 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) - Interim Analysis 3 Supplementary Report*; Data on File [unveröffentlicht]. 2025d.
41. GlaxoSmithKline (GSK). *Zusatzanalysen zur Studie DREAMM-8*; Data on File [unveröffentlicht]. 2025e.
42. Harousseau J. L. und Attal M. *How I treat first relapse of myeloma*. Blood 2017; 130(8): 963–973. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-726703>.
43. Höllein A., Straka C N., Fischer N et al. (Hrsg.) 2023. *Stadieneinteilung und Prognose; Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Multiples Myelom*; S. 51-58, 6. Aufl.: Zuckschwerdt Verlag. München.
44. 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>.
45. 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.
46. 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>.

47. 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>.
48. Keats J. J., Chesi M., Egan J. B. et al. *Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma.* Blood 2012; 120(5): 1067–1076. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405985>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6).
52. 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>.
53. Kumar S. K., Dimopoulos M. A., Kastritis E. et al. *Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study.* Leukemia 2017; 31(11): 2443–2448. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.138>.
54. Kumar S. K., Lee J. H., Lahuerta J. J. et al. *Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study.* Leukemia 2012; 26(1): 149–157. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.196>.
55. Kumar S. K., Therneau T. M., Gertz M. A. et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma.* Mayo Clinic proceedings 2004; 79(7): 867–874. <https://doi.org/10.4065/79.7.867>.
56. 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>.
57. Laubach J., Richardson P. und Anderson K. *Multiple myeloma.* Annual review of medicine 2011; 62(0): 249–264. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070209-175325>.
58. 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>.

59. Manier S., Salem K. Z., Park J. et al. *Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications*. Nature reviews. Clinical oncology 2017; 14(2): 100–113.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.122>.
60. 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>.
61. Mithraprabhu S., Khong T., Ramachandran M. et al. *Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma*. Leukemia 2017; 31(8): 1695–1705. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.366>.
62. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I. et al. *Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents*. Leukemia 2012; 26(1): 73–85.
<https://doi.org/10.1038/leu.2011.310>.
63. Mohty M., Cavo M., Fink L. et al. *Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review*. European journal of haematology 2019; 103(2): 107–115. <https://doi.org/10.1111/ejh.13264>.
64. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. *Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 2016; 374(17): 1621–1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>.
65. Morgan G. J., Walker B. A. und Davies F. E. *The genetic architecture of multiple myeloma*. Nature reviews. Cancer 2012; 12(5): 335–348. <https://doi.org/10.1038/nrc3257>.
66. Raab M. S., Cavo M., Delforge M. et al. *Multiple myeloma: practice patterns across Europe*. British journal of haematology 2016; 175(1): 66–76.
<https://doi.org/10.1111/bjh.14193>.
67. Richardson P. G., Perrot A., Miguel J. S. et al. *Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis*. Haematologica 2024; 109(7): 2239–2249.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284325>.
68. Richardson P. G., Perrot A., San-Miguel J. et al. *Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study*. The Lancet. Oncology 2022; 23(3): 416–427.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00019-5).
69. 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>.

70. 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>.
71. Short K. D., Rajkumar S. V., Larson D. et al. *Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma*. *Leukemia* 2011; 25(6): 906–908. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.29>.
72. 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>.
73. 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>.
74. Tai Y.-T., Mayes P. A., Acharya C. et al. *Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma*. *Blood* 2014; 123(20): 3128–3138. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-535088>.
75. 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>.
76. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. *British journal of haematology* 2016; 175(2): 252–264. <https://doi.org/10.1111/bjh.14213>.

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 Dokuments 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](http://www.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 Dokuments 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

1. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, et al. 2024. *Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine. 2024; 391 (5): 408–421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403407>.
Ausschlussgrund: A3.
2. McCurdy A, Reece D, Louzada ML, et al. 2024. *Belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone for triple class exposed/refractory relapsed multiple myeloma: a subgroup analysis of the ALGONQUIN trial*. Blood Cancer Journal. 2024; 14 (1): 155. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01135-2>.
Ausschlussgrund: A3.
3. Trudel S, McCurdy A, Louzada ML, et al. 2024. *Belantamab mafodotin, pomalidomide and dexamethasone in refractory multiple myeloma: a phase 1/2 trial*. Nature medicine. 2024; 30 (2): 543–551. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02703-y>.
Ausschlussgrund: A3.

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 I/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 Administered 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 (DREMM 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. *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: NCT04246047 / 2018-003993-29.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04246047>, abgerufen am: 12.01.2026.

Ausschlussgrund: A2.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.
21. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I With Extension Cohort, Single Arm, Single Center, Open Label Trial of Belantamab Mafodotin for the Treatment of High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (BELL): NCT05055063*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055063>, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I, 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.
23. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/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.
24. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/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.
25. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib, 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.
26. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib/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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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: A1.
32. 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.
33. 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: A3.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

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) - DREAMM 5: NCT04126200*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126200>, 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 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.

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 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.

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 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.

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 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.

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 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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: A1.

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: A3.

49. 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: A3.

50. 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.

51. 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.

52. ClinicalTrialsGOV 2025. *Belantamab Mafodotin 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. ClinicalTrialsGOV 2025. *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: NCT06868667*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06868667>, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
58. ClinicalTrialsGOV 2025. *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: NCT06868654*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06868654>, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
59. 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: A1.

60. 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: A2.

61. 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.

62. 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.

63. ClinicalTrialsGOV 2025. *Observational Study in Patient With Multiple Myeloma Relapse/Refractory Treated With Belantamab Mafodotidine 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789303>, abgerufen am: 12.01.2026.

Ausschlussgrund: A2.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. CTIS 0. *A phase I 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.

74. 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.

75. 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.

76. CTIS 0. 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*: 2023-510537-28. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510537-28-00>, abgerufen am: 12.01.2026.

Ausschlussgrund: A2.

77. 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.

78. 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: A2.

79. 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 nirrogacestat(...)*: 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.

80. 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: A3.

81. 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 “EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004001-32, abgerufen am: 12.01.2026.

Ausschlussgrund: A1.

82. 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.

83. 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: A1.

84. 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: A2.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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: A1.

89. 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: A3.
90. 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.
91. 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.* Fundaciã Pethema (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002125-15, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
92. 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.
93. EU-CTR 00.00.0000. *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(...): 2018-003993-29.* GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29, abgerufen am: 12.01.2026.
Ausschlussgrund: A2.
94. 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.
95. 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: A2.

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 4-36 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 4-36 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 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nicht zutreffend.
Methoden		
3	Studiendesign	Nicht zutreffend.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht zutreffend.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden/Patienten	Nicht zutreffend.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Nicht zutreffend.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht zutreffend.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Nicht zutreffend.
6	Zielkriterien	Nicht zutreffend.
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Nicht zutreffend.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Nicht zutreffend.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	Nicht zutreffend.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Nicht zutreffend.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend.
14	Aufnahme/Rekrutierung	Nicht zutreffend.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht zutreffend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

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 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert.

Studie: Nicht zutreffend.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nicht zutreffend.	

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (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.