Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom; Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)

Addendum zum Projekt A26-38
(Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-102 Version: 1.0 Stand: 11.09.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2337

DOI: 10.60584/A26-102

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom; Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) – Addendum zum Projekt A26-38

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.08.2026

Interne Projektnummer

A26-102

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-102

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom; Kombination mit Bortezomib und Dexamethason); Addendum zum Projekt A26-38 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-102.

Schlagwörter

Belantamab-Mafodotin, Bortezomib, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT04246047

Keywords

Belantamab-Mafodotin, Bortezomib, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT04246047

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Teresa Labahn
- Barbara Spix

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abbildungsverzeichnis vii
Abkürzungsverzeichnis xii
1 Hintergrund 1
2 Bewertung 2
2.1 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben 4
2.1.1 Studiencharakteristika 4
2.1.2 Ergebnisse 11
2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte 11
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial 18
2.1.2.3 Ergebnisse 20
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 27
2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben 31
2.2 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die ≥ 4 Vortherapien erhalten haben 32
2.2.1 Studiencharakteristika 32
2.2.2 Ergebnisse 37
2.2.2.1 Ergebnisse 37
2.2.2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 43
2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die ≥ 4 Vortherapien erhalten haben 43
3 Literatur 45
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven 47
A.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien 47
A.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien 66
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen 80
B.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien 80
B.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien 89

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason 5

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 6

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 9

Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 10

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason 11

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason 13

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason 19

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 21

Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 29

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 33

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 35

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 36
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 38
Tabelle 14: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 80
Tabelle 15: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 84
Tabelle 16: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 85
Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) 86
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 89
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 92
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 93
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) 95

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 47

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 47

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 48

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 48

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 49

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 49

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 50

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 50

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 51

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIC, 1. Verschlechterung [viel schlechter“ oder „ein wenig schlechter“]); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 51

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIS, 1. Verschlechterung um ≥ 1 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 52

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D VAS, 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 52

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 53

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 53

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 54

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 54

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 55

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 55

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 56

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 56

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 57

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 57

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion [PT, UEs]); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 58

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 58

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 59

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 59

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 60

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 60
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 61
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 61
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 62
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Männer; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 62
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Frauen; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 63
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), R-ISS-Stadium = I; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 63
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), R-ISS-Stadium = II/III; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 64
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (SOC. SUEs), Männer; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 64
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (SOC. SUEs), Frauen; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 65
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 66
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 66
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 67
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 67

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 68

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 68

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 69

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 69

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 70

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIC, 1. Verschlechterung [viel schlechter“ oder „ein wenig schlechter“]); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)..... 70

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIS, 1. Verschlechterung um ≥ 1 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 71

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D VAS, 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 71

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 72

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 72

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 73

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 73

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 74

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 74

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 75
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 75
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)..... 76
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)..... 76
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion [PT, UEs]); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 77
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) 77
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)..... 78
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fieber (PT, UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)..... 78
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026) ... 79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLT	High Level Term
IL	Item Library
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KVA	Keratopathy Visual Acuity
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire − Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire − Multiple Myeloma 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	Revised International Staging System
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.08.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-38 (Belantamab-Mafodotin [in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme [2] (inklusive Dokumente Modul 4 A Addendum, Modul 4 A Addendum Anhang 4 G und Zusatzanalysen) hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Auswertungen zur globalen Kohorte der Studie DREAMM-7 zum aktuellen präspezifizierten 3. Datenschnitt vom 09.01.2026 getrennt nach Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der folgenden Bewertung der durch den pU in der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Auswertungen der globalen Kohorte (ohne länderspezifische Kohorten in China und Japan) der Studie DREAMM-7 entsprechend der Patientenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollen methodisch geprüft und ggf. im Anhang der Bewertung dargelegt werden
- unter anderem unter Berücksichtigung der Angaben aus der Stellungnahme des pU zur Behandlungsdauer einer Bortezomib-haltigen Vortherapie mit Therapieansprechen (PR+).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat in seinem Dossier [3] die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DREAMM-7 [4-8] zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vorgelegt. Die Studie DREAMM-7 wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Vergleichstherapie keine individualisierte Therapie gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie abbildet (zur ausführlichen Begründung siehe Nutzenbewertung A26-38 [1]). In der Studie DREAMM-7 wurde als Vergleichstherapie ausschließlich eine Kombinationstherapie aus Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason eingesetzt. Demnach stand keine Wahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen zur Verfügung, eine individualisierte Therapieauswahl gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA war somit grundsätzlich nicht möglich. Die in der Studie eingesetzte Kombinationstherapie wird zwar unter den im Rahmen einer individualisierten Therapie gelisteten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen aufgeführt, ob die Kombinationstherapie aus Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason tatsächlich die am besten geeignete Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt, war jedoch fraglich (zur ausführlichen Begründung siehe Nutzenbewertung A26-38 [1]).

Nachgereichte Daten zur Therapiedauer belegen Eignung für erneute Therapie mit Bortezomib nicht

In der Dossierbewertung wurde beschrieben, dass 84 % der heterogenen Patientenpopulation im Vergleichsarm der Studie DREAMM-7 im Rahmen von Vortherapien bereits Bortezomib erhalten haben. Gemäß S3-Leitlinie [9] ist ein wiederholtes Therapieansprechen nur bei Erreichen einer partiellen Remission, einer sehr guten partiellen Remission oder kompletten Remission, die für mindestens 12 Monate nach Therapieende anhält, wahrscheinlich.

Der pU stellt im Rahmen der mündlichen Anhörung klar, dass keine Daten für die Dauer des Ansprechens unter der letzten Therapie mit Bortezomib für die Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 vorliegen [10]. Stattdessen legt er mit seiner Stellungnahme für den Vergleichsarm Angaben zur Behandlungsdauer einer Bortezomib-haltigen Vortherapie mit mindestens partiellem Ansprechen (PR+) für die Patientinnen und Patienten vor, die als letzte Therapie vor Studieneinschluss ein Bortezomib-haltiges Regime erhalten haben (48 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der globalen Kohorte). Die mediane Behandlungsdauer beträgt dabei 11,8 Monate (1. Quartil: 5,4 Monate; 3. Quartil: 23,0 Monate), wobei diese als Zeitraum von der ersten Verabreichung einer Komponente des Bortezomib-haltigen Therapieregimes bis zur letzten Verabreichung einer Komponente dieses Regimes definiert war. Aus Sicht des pU zeige dies eine fortbestehende Sensitivität gegenüber Bortezomib-haltigen Therapieregimen und somit die Eignung der Patientinnen und Patienten

für eine erneute Therapie mit Bortezomib im Rahmen der Studie. Er stellt darüber hinaus klar, dass es sich bei der in der Dossierbewertung genannten medianen Dauer des PR+ unter Bortezomib (und / oder Daratumumab) von etwa 5 Monaten ebenfalls nur um die Therapiedauer der Bortezomib- und / oder Daratumumab-Komponente des vorherigen Therapieregimes mit PR+ handele.

Die vom pU vorgelegten Angaben zur Behandlungsdauer einer Bortezomib-haltigen Vortherapie mit PR+ sind nicht ausreichend, um zu zeigen, dass eine erneute Behandlung mit Bortezomib für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption darstellt. Hierfür wären Daten zum Ansprechen notwendig, die zeigen, dass das PR+ unter Bortezomib(-haltiger Therapie) bei den Patientinnen und Patienten für mindestens 12 Monate nach Therapieende angehalten hat. Stattdessen liegen auch weiterhin nur Angaben zur Therapiedauer vor, die keinen unmittelbaren Rückschluss auf die Dauer des Ansprechens unter bzw. nach dieser Therapie zulassen. Unabhängig von der Dauer des Ansprechens, erscheint eine erneute Behandlung mit Bortezomib für alle Patientinnen und Patienten auch weiterhin deswegen fragwürdig, da ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine Therapie mit Carfilzomib, Lenalidomid oder Pomalidomid erhalten hatte (14 %, 52 % bzw. 8 % mit entsprechender Vortherapie). Diese 3 Wirkstoffe sind in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst und stellen somit eine potenziell besser geeignete Therapieoption für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dar (siehe A26-38 [1]).

Die globale Kohorte der Studie DREAMM-7 ist somit auch unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten zur Behandlungsdauer einer Bortezomib-haltigen Vortherapie nicht für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Auswertungen auch zum aktuellen Datenschnitt weiterhin inhaltlich unvollständig

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, berücksichtigt der pU die „China-Subpopulation“ sowie die „Japan-Extensionskohorte“ nicht vollständig in seinen Auswertungen, sondern legt nur Ergebnisse für die globale Kohorte der Studie DREAMM-7 vor. Dies gilt auch für den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten präspezifizierten 3. Datenschnitt vom 09.01.2026. Insgesamt fehlen somit etwa 13,5 % der Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 in den Auswertungen. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht. Dies muss insbesondere bei der Interpretation von Effekten, die die statistische Signifikanzschwelle nur knapp unterschreiten (siehe z. B. Endpunkt Gesamtüberleben in Tabelle 8), berücksichtigt werden.

Fazit

Die vorgelegten Auswertungen zur Studie DREAMM-7 sind weiterhin nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Unabhängig davon bleiben 13,5 % der Patientinnen und Patienten in den Auswertungen unberücksichtigt, die Auswertungen sind damit inhaltlich unvollständig. Die in der Dossierbewertung A26-38 bestehenden Limitationen bei der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bestehen zudem weiterhin.

Nachfolgend wird auftragsgemäß die globale Kohorte der Studie DREAMM-7 getrennt nach Fragestellung 1 und 2 bewertet und dargestellt.

2.1 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben

2.1.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika der Studie DREAMM-7 sind der Dossierbewertung A26-38 [1] zu entnehmen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung[a]**
DREAMM-7	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende[b], je nachdem was früher eintritt
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis 12 Monate nach Krankheitsprogression
Symptomatik (PGIC, PGIS)	▪ bis Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende[b], je nachdem was früher eintritt
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	▪ bis 12 Monate nach Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs / schwere UEs	▪ 70 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation[c]
PRO-CTCAE	▪ bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungszyklus (End of Treatment-Visite) oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt
Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI)	▪ bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungszyklus (End of Treatment-Visite) oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt[d]

a. maximale Erfassung für alle patientenberichteten Endpunkte bis 31.10.2025
b. ca. 8 Jahre nach der ersten Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten oder nachdem 355 Patientinnen und Patienten verstorben sind oder alle Patientinnen und Patienten die Studie beendet haben, je nachdem was früher eintritt
c. therapieassoziierte SUEs wurden über diesen Zeitraum hinaus erfasst
d. Im Interventionsarm wurde der OSDI bei Vorhandensein von therapieassoziierten okulären UEs gemäß CTCAE zur End of Treatment-Visite bis zum Erreichen einer Verbesserung (CTCAE-Grad 1 oder Baselinewert) oder bis maximal 12 Monate, je nachdem was früher eintritt, weiter erhoben.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT: End of treatment; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben über den Patient Global Impression of Change (PGIC) bzw. Patient Global Impression of Severity (PGIS) sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis Krankheitsprogression, Beginn einer Folgetherapie, Tod, Rückzug der Einverständniserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende, je nachdem was früher eintritt, erhoben wurden. Für die Endpunkte zur Symptomatik und

gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie zum Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D visuelle Analogskala (VAS) war eine Nachbeobachtung bis 12 Monate nach Krankheitsprogression geplant. Somit sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte zwar auch verkürzt und decken nicht den gesamten Studienzeitraum ab, allerdings ist positiv anzumerken, dass die Erhebung dieser Endpunkte auch über die Krankheitsprogression hinaus erfolgte. Die Beobachtungszeiten für unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 70 Tagen erhoben wurden. Auch die patientenberichteten Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events [PRO-CTCAE] und Ocular Surface Disease Index [OSDI]) wurden in beiden Armen lediglich bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungszyklus oder Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt, erhoben. Für den OSDI erfolgte im Interventionsarm eine Erhebung darüber hinaus bei Vorhandensein von therapieassoziierten okulären UEs.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien in der Studie DREAMM-7.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason N = 213[a]**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 224[a]**
DREAMM-7		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	64 (10)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	104 (49)	111 (50)
65–75 Jahre	75 (35)	85 (38)
≥ 75 Jahre	34 (16)	28 (13)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	42 / 58
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	25 (12)	32 (14)
Afroamerikanisch	7 (3)	12 (5)
Kaukasisch	180 (85)	177 (79)
Gemischt	0 (0)	1 (< 1)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 213[a]**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 224[a]**
Region, n (%)		
Europa	114 (54)	103 (46)
Nicht-Europa	99 (46)	121 (54)
ECOG-PS, n (%)		
0	105 (50)	98 (45)
1	98 (46)	112 (51)
2	9 (4)	10 (5)
R-ISS-Stadium zu Studienbeginn, n (%)		
I	92 (43)	96 (43)
II	114 (54)	116 (52)
III	5 (2)	10 (4)
Unbekannt	2 (< 1)	2 (< 1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn [Jahre], Median [Q1; Q3]	3,68 [2,36; 6,19]	3,80 [2,56; 5,43]
Myelom-Typ (Immunfixation), n (%)		
IgA	48 (23)	44 (20)
IgD	2 (< 1)	4 (2)
IgE	0 (0)	0 (0)
IgG	141 (66)	142 (63)
IgM	0 (0)	2 (< 1)
nicht vorhanden	21 (10)	30 (13)
fehlend	1 (< 1)	2 (< 1)
Myelom Leichtketten		
Kappa	129 (61)	154 (69)
Lambda	84 (39)	68 (30)
keine myelome Leichtkette	0 (0)	2 (< 1)
rezidivierte oder refraktäre Erkrankung (nach IMWG, basierend auf Prüfarztbewertung), n (%)		
rezidiviert[b]	127 (60)	129 (58)
refraktär[c]	78 (37)	88 (39)
unbekannt[d]	7 (3)	7 (3)
zytogenetische Risikokategorien, n (%)		
Hochrisiko[e]	53 (25)	61 (27)
Standard[f]	159 (75)	157 (70)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 213[a]**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 224[a]**
fehlt oder nicht bewertbar	1 (< 1)	6 (3)
Anzahl Vortherapielinien zu Studienbeginn, n (%)		
1	124 (58)	125 (56)
2	55 (26)	63 (28)
3	34 (16)	36 (16)
Vortherapie mit Bortezomib, n (%)	180 (85)	187 (83)
vorherige Stammzelltransplantation, n (%)	140 (66)	153 (68)
Therapieabbruch, n (%)[g]	167 (78)	197 (88)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. Krankheitsprogression nach > 60 Tagen nach Behandlungsende
c. Krankheitsprogression während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsende
d. beinhaltet rezidiviert mit unbekanntem Zeitpunkt
e. mindestens eine Hochrisiko-Anomalie: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del
f. keine Hochrisiko-Anomalie: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del
g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien): UEs (23 % vs. 8 %) und Krankheitsprogression (32 % vs. 69 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. 2 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 mit 1 bis 3 Vortherapien waren zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 65 Jahre alt, etwas häufiger männlich (54 % vs. 58 %) und jeweils ca. zur Hälfte aus Europa (54 % vs. 46 %). Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status(ECOG-PS) von 0 (50 % vs. 45 %) bzw. 1 (46 % vs. 51 %) auf. Ca. 60 % der Patientinnen und Patienten hatten eine rezidivierte Erkrankung (60 % vs. 58 %) und knapp 40 % eine refraktäre Erkrankung (37 % vs. 39 %). Rund 84 % der Patientinnen und Patienten hatten bereits eine Therapie mit Bortezomib erhalten.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien. Angaben zu Beobachtungszeiten liegen nicht vor.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
DREAMM-7		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	15,93 [0,69; 67,84]	13,21 [0,23; 62,78]
Mittelwert (SD)	24,50 (21,35)	20,22 (18,43)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben[a]	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.

a. Die mediane Beobachtungsdauer in der Gesamtpopulation betrug 54,2 Monate im Interventionsarm und im 39,7 Monate im Vergleichsarm.

k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (Safety Population); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 mit 1 bis 3 Vortherapien war im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (Median: 15,93 vs. 13,21 Monate und Mittelwert 24,50 vs. 20,22 Monate). Angaben zur Beobachtungsdauer für die einzelnen Endpunkte liegen für die Teilpopulation nicht vor.

Folgetherapien

Tabelle 4 zeigt, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien nach Absetzen der Studienmedikation in der Studie DREAMM-7 erhalten haben.

Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien)

Studie **Wirkstoffklasse**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)[a]**	
	Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason **N = 213**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 224**
DREAMM-7		
Gesamt	89 (42)	131 (58)
1. nachfolgende Anti-Myelom-Therapie		
Steroide	71 (80)	105 (80)
Immunmodulator	52 (58)	79 (60)
Proteasom-Inhibitor	33 (37)	69 (53)
monoklonale Antikörper	47 (53)	14 (11)
Chemotherapie	8 (9)	27 (21)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	1 (1)	12 (9)
bispezifische Antikörper	1 (1)	6 (5)
sonstige	3 (3)	4 (3)
fehlend	4 (4)	2 (2)
Stammzelltransplantation	1 (1)	1 (< 1)
modifizierte T-Zelltherapie / natürliche Killerzellen-Therapie	0 (0)	1 (< 1)

a. Die Prozentangaben beziehen sich (bis auf die Zeile Gesamt) auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU legt Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien nur auf Ebene der Wirkstoffklassen vor. Für eine bessere Einschätzung einer leitlinienkonformen Anwendung wären im vorliegenden Anwendungsgebiet Angaben zu den eingesetzten Therapieregimen inklusive der Benennung der eingesetzten Wirkstoffe sinnvoller. Es ist mit Blick auf die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben davon auszugehen, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer Progression eine Folgetherapie erhalten haben. Bezogen auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 42 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie erhielten in beiden Studienarmen 80 % der Patientinnen und Patienten als 1. Folgetherapie Steroide und ca. 60 % Immunmodulatoren. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Proteasom-Inhibitoren als Folgetherapie war geringer im Interventionsarm (37 % vs. 53 %) und der Anteil an Patientinnen und Patienten, die monoklonale Antikörper

erhielten, höher im Interventionsarm (53 % vs. 11 %). Letzteres erscheint vor dem Hintergrund der eingesetzten Studienmedikation im Vergleichsarm (Daratumumab) nachvollziehbar.

Insgesamt spiegeln die verabreichten 1. Folgetherapien im Interventions- und Kontrollarm die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DREAMM-7	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DREAMM-7 als niedrig eingestuft.

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
  - Symptomatik, erhoben mit dem PGIC und PGIS
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30

- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - PRO-CTCAE
  - Augenreizungen / Augentrockenheit, erhoben mit dem OSDI
  - infusionsbedingte Reaktionen, operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - periphere Neuropathien
  - Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs und schwere UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Studie	**Endpunkte**													
	Gesamtüberleben	**Symptomatik (EORTC QLQ-C30)**	**Symptomatik (PGIC, PGIS)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**	**SUEs**	**Schwere UEs[a]**	**Abbruch wegen UEs**	**PRO-CTCAE**	**Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI)**	**Infusionsbedingte Reaktionen[b]**	**Periphere Neuropathien**	**Augenerkrankungen (SOC, UEs und schwere UEs[a])**	**Weitere spezifische UEs[c, d]**
DREAMM-7	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein[e]	ja	ja	nein[e]	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.
b. operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)
c. Für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien werden die folgenden Ereignisse betrachtet (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Pneumonie (PT, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs).
d. Für Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (siehe Abschnitt 2.2) werden die folgenden Ereignisse betrachtet (codiert nach MedDRA): Fieber (PT, UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs)
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Textabschnitt

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OSDI: Ocular Surface Disease Index; ; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Die Anmerkungen zu den Endpunkten erfolgen für Fragestellung 1 und 2 an dieser Stelle gemeinsam.

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie DREAMM-7 wurden mehrere patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (zu Nebenwirkungen siehe nachfolgender Abschnitt) erhoben. Für die im vorliegenden Bericht herangezogenen patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte die Erhebung alle 3 Wochen (EORTC QLQ-C30) bzw. alle 6 Wochen (PGIS, PGIC, EQ-5D VAS) in beiden Studienarmen. Bis Woche 25 (Zyklus 9) erfolgte somit die Erhebung in

beiden Studienarmen zu Beginn eines jeden Zyklus (21-Tage-Zyklus). Ab Woche 25 wurde Daratumumab im Vergleichsarm jedoch nicht mehr wie Belantamab-Mafodotin im 3-Wochen-Zyklus, sondern im 4-Wochen Zyklus verabreicht. Daher ist davon auszugehen, dass PRO-Erhebungen ab diesem Zeitpunkt im Vergleichsarm auch auf Zeitpunkte während eines Zyklus fallen. Somit wird ab Woche 25 in der Studie DREAMM-7 die von den Patientinnen und Patienten berichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund unterschiedlicher Belastungen während bzw. zu Beginn eines Zyklus zwischen den Studienarmen potenziell ungleich erfasst. Die Kaplan-Meier-Kurven zur relevanten Operationalisierung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen jedoch deutlich, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse bereits in der Frühphase des Beobachtungszeitraums auftritt (siehe Anhang A). Die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der potenziell ungleichen Erfassung zwischen den Studienarmen im späteren Beobachtungsverlauf fallen somit nicht maßgeblich ins Gewicht und stellen die beobachteten Effektschätzungen, die hauptsächlich auf den im frühen Studienverlauf eingetretenen Ereignissen basieren, nicht infrage (siehe auch Abschnitt 2.1.2.2 zum Verzerrungspotenzial).

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte sowohl Auswertungen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist primär eine Auswertung zur Verschlechterung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant. Es werden die Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung dargestellt.

PGIS und PGIC

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin / der Patient die Veränderung der Symptomatik der Krebserkrankung im Vergleich zum Beginn der Behandlung bewertet. Dabei gibt es 5 Antwortmöglichkeiten („viel besser“, „ein wenig besser“, „keine Veränderung“, „ein wenig schlechter“, „viel schlechter“). Die Erfassung der Symptomatik mittels PGIC wird als patientenrelevant angesehen. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung (Erreichen eines Skalenwerts „viel schlechter“ oder „ein wenig schlechter“) im Vergleich zu Studienbeginn werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin / der Patient die Symptomatik der Krebserkrankung am Tag der Erhebung bewerten soll. Dabei gibt es 5 Antwortmöglichkeiten („keine Symptome“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“). Die Erfassung der Symptomatik mittels PGIS wird als patientenrelevant angesehen. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet. Es werden die Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung dargestellt.

IL-52

Der pU legt neben dem EORTC QLQ-C30 außerdem 1 Itemliste (EORTC Item Library [IL]52) auf Basis der EORTC Item Library vor [11]. Die IL-52 entspricht der Skala Krankheitssymptome des aus insgesamt 4 Skalen bestehenden EORTC Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma 20 (EORTC QLQ-MY20). Beim EORTC QLQ-MY20 handelt es sich um ein validiertes Zusatzmodul, welches gemeinsam mit dem EORTC QLQ-C30 bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erhoben werden soll. Die selektive Erhebung einer Skala eines im vorliegenden Anwendungsgebiet validierten Instruments ist nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der Skala IL-52 werden daher nicht zur Bewertung herangezogen. Davon unbenommen zeigen sich weder für Fragestellung 1 noch für Fragstellung 2 in den vom pU vorgelegten Analysen statisch signifikante Effekte.

Erhebung von Nebenwirkungen

Die Definition der UEs in der Studie DREAMM-7 sieht gemäß Studienprotokoll vor, dass Progression, Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung nicht als UEs erfasst werden sollen, es sei denn, diese waren schwerer als es für den Zustand der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. Zwar ist es für die Bewertung erforderlich, dass Progressionsereignisse bei der Analyse der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse wie SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs unberücksichtigt bleiben und entsprechende Vorgaben dazu finden sich auch in den Modulvorlagen. Allerdings gehen die Vorgaben des Studienprotokolls deutlich über diese Vorgaben hinaus und betreffen nicht nur die Auswertung, sondern bereits die Erhebung von UEs. Zusätzlich deckt die Definition der nicht zu erhebenden UEs in der Studie nicht nur UEs ab, die eine Progression der Grunderkrankung widerspiegeln, sondern ist wesentlich weiter gefasst, indem sie auch unspezifisch Zeichen und Symptome der Erkrankungen umfasst. Dabei obliegt es allein dem Ermessen einzelner Prüfärztinnen oder einzelner Prüfärzte, welche Ereignisse als UE dokumentiert werden: die Prüfärztin oder der Prüfarzt trifft bei der Erfassung von UEs eine Einschätzung, welche Ereignisse als Zeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung zu werten sind und welcher Schweregrad dabei patientenindividuell zu erwarten ist. In der vorliegenden Indikation ist davon auszugehen, dass eine sichere Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen und Symptomen häufig nicht möglich ist. Insbesondere in einer unverblindeten Studie führt ein solch subjektives und potenziell selektives Vorgehen bei der Dokumentation dazu, dass die Erfassung von UEs potenziell unsystematisch und / oder unvollständig erfolgen kann und es auch potenziell zu einer deutlichen Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Dies betrifft gleichermaßen SUEs und schwere UEs. Die potenziell unsystematische und / oder unvollständige Erfassung von UEs wird im Verzerrungspotenzial berücksichtigt (zur Auswirkung auf die Ergebnisinterpretation siehe entsprechende Ergebnisbeschreibungen für Fragestellung 1 in Abschnitt 2.1.2.3 und Fragestellung 2 in Abschnitt 2.2.2.1).

Augenerkrankungen

In der Studie DREAMM-7 wurde aufgrund des bekannten und in der Fachinformation ausführlich beschriebenen Nebenwirkungsprofils von Belantamab-Mafodotin bezüglich Augenerkrankungen ein besonderer Schwerpunkt auf die Erfassung von okulären bzw. kornealen Ereignissen gelegt. In der Studie DREAMM-7 war die Auswertung okulärer bzw. kornealer Ereignisse als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESIs) u. a. über eine PT-Liste (liegt im Studienbericht vor) vorgesehen. Auswertungen zu dem auf der PT-Liste basierenden UESI legt der pU zwar in Modul 4 A für die Gesamtpopulation [3], in seiner Stellungnahme jedoch nicht getrennt für Fragestellung 1 und 2 der Nutzenbewertung vor [2]. Ein Abgleich der Ergebnisse dieser UESI-Auswertung mit der SOC Augenerkrankungen für die Gesamtpopulation der Studie DREAMM-7 zeigt jedoch sehr ähnliche Ergebnisse. Zur Erfassung von Augenerkrankungen wird im vorliegenden Bericht daher die SOC Augenerkrankungen (sowohl UEs als auch schwere UEs) dargestellt. Die darunterfallenden Ereignisse können den Tabellen zu häufigen UEs in Anhang B entnommen werden.

OSDI

Augenerkrankungen wurden in der Studie DREAMM-7 zusätzlich patientenberichtet über das Instrument OSDI erhoben. Der OSDI ist ein validierter, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung von Augenreizungen bzw. Augentrockenheit [12]. Er umfasst 12 Fragen, die zu 3 Subskalen (sehkraftbezogene Funktion mit 4 Fragen, okuläre Symptome mit 5 Fragen und umweltbedingte Auslöser mit 3 Fragen) und einem Gesamtscore zusammengefasst werden. Das Scoring erfolgt für jede Frage anhand einer 5-Stufigen Likert-Skala mit den Antwortoptionen „immer“, „meistens“, „die Hälfte der Zeit“, „manchmal“ und „nie“. Für den Gesamtscore und die Subskalen werden die Ergebnisse auf Werte von 0 bis 100 umgerechnet, wobei höhere Werte eine höhere Belastung / Einschränkung beinhalten. Für die Subskala okuläre Symptome war ein Responsekriterium von ≥ 16,67 Punkten präspezifiziert, den der pU auch für seine Bewertung heranzieht. Für die Domänen sehkraftbezogene Funktion und den Gesamtscore waren Kriterien < 15 % präspezifiziert, für die Domäne umweltbedingte Auslöser gab es keine Präspezifizierung. Für diese 3 Scores legt der pU post hoc Auswertungen mit einen Schwellenwert von ≥ 15 Punkten vor. Das Vorgehen ist adäquat. Es werden die Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung für den Gesamtscore sowie die Subskalen dargestellt. Für die Bewertung wird der Gesamtscore herangezogen.

Der OSDI wurde in beiden Studienarmen für die ersten 6 Behandlungszyklen (bei einem 21-Tage-Zyklus) alle 3 Wochen erhoben. Aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Belantamab-Mafodotin erfolgte danach eine häufigere Erfassung im Interventionsarm (alle 6 Wochen) verglichen mit dem Vergleichsarm (alle 12 Wochen). Da die Ereignisse in der Studie DREAMM-7 sehr früh im Studienverlauf auftreten und sich große Effekte zeigen (siehe Abbildung 22 und Abbildung 59) bleibt die unterschiedliche Erfassung im späteren Verlauf ohne Konsequenz.

Infusionsbedingte Reaktionen

In der Studie DREAMM-7 wurden infusionsbedingte Reaktionen als UESI ausgewertet. In diese Auswertung gehen Ereignisse ein, die nach einer Infusion bis maximal 24 Stunden nach Infusionsende auftraten und die zu einer temporären Unterbrechung oder Verlängerung der Infusion oder zu einem Behandlungsabbruch führten. Die Dokumentation der entsprechenden Symptomatik der infusionsbedingten Reaktion (z. B. Fieber, Schüttelfrost; entsprechende PT-Liste liegt im Studienbericht vor) sollte im Case Report Form (CRF) erfolgen. Aus den Angaben zu häufigen UEs sowie den UESI wird jedoch deutlich, dass die zugrunde liegende Symptomatik nur eingeschränkt als UE erfasst und stattdessen fast ausschließlich das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ dokumentiert wurde. Die zugrunde liegende Symptomatik sowie der Schweregrad der Symptome einer infusionsbedingten Reaktion bleiben somit unklar. In der vorliegenden Situation einer intravenösen Gabe in beiden Studienarmen wird es als adäquat angesehen, die Auswertungen zum PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ für die Bewertung der infusionsbedingten Reaktionen heranzuziehen.

Es ist anzumerken, dass die Erhebung der infusionsbedingten Reaktionen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu häufigen PTs / SOCs erschwert, und zwar für die PTs / SOCs, welche häufig infusionsbedingt auftraten. So werden infusionsbedingte Symptome wie beispielsweise Fieber, Schüttelfrost oder Übelkeit oder Erbrechen in den Auswertungen zu den häufigen UEs potenziell untererfasst. Da unbekannt ist, welche Symptome im Rahmen der infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, kann nicht abgeschätzt werden, welchen Einfluss dies auf die Ergebnisse weiterer spezifischer UEs hat.

Periphere Neuropathien

Ereignisse der peripheren Neuropathien stellen bei der Behandlung mit Bortezomib relevante UEs dar. Es liegen keine Auswertungen zur peripheren Neuropathie beispielsweise in Form von High Level Term (HLT) vor. Für den Endpunkt periphere Neuropathien liegen daher keine geeigneten Auswertungen vor.

PRO-CTCAE

In der Studie DREAMM-7 wurden Nebenwirkungen auch mit dem PRO-CTCAE-System [13] erhoben. Insgesamt stellt der PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 81 symptomatische UEs, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden (Version 4). Im PRO-CTCAE-System wird darüber hinaus erfragt, ob der Patient oder die Patientin weitere Symptome hat, die er benennen möchte. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. sollte die Erfassung alle wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Vergleichsarm beinhalten.

In der Studie DREAMM-7 wurden gemäß Angaben im CRF 22 Symptome abgefragt. Darüber hinaus konnten über Freitextfelder weitere Symptome abgefragt werden. Der pU gibt in Modul 4 A unter Zitierung der Internetseite des National Cancer Institute zur Beschreibung des PRO-CTCAE-Messsystems [14] an, dass die Auswahl der Items in der Studie DREAMM-7 präspezifiziert war und auf präklinischen Daten und behandlungsspezifischen Informationen zum Wirkstoff und dem zu erwartenden Profil der symptomatischen UE basiere. In den Studienunterlagen ist jedoch weder nachvollziehbar wie die Auswahl der Items erfolgte noch werden die ausgewählten Items im Studienprotokoll oder SAP im Sinne einer Präspezifizierung genannt. Es lässt sich nicht erkennen, ob Nebenwirkungen der Intervention und der Vergleichstherapie hinreichend abgebildet sind. Insgesamt wird der Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund des unklaren Auswahlprozesses der Items und der nicht nachvollziehbaren Auswahl nicht herangezogen. Davon unbenommen liegen nur deskriptive Auswertungen für die 22 Items vor.

GP5

Für den Endpunkt Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie legt der pU Auswertungen auf Basis der Erhebung des Einzelitems des Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-General(FACT-G)-Fragebogens (Item GP5: „I am bothered by side effects of treatment“) vor. Die Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie über dieses Einzelitem ist jedoch inhaltlich nicht sinnvoll. Für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten ist häufig nicht zu unterscheiden, ob sich die Belastung im Einzelfall auf Nebenwirkungen der Therapie zurückführen lässt oder auf eine andere Ursache, wie die Symptomatik der Grunderkrankung. Eine einheitliche Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie ist aus diesem Grund nicht möglich. Somit sind die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Einzelfrage zur Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie nicht für die Bewertung geeignet.

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte gemeinsam für Fragestellung 1 und 2.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Studie		**Endpunkte**													
	Studienebene	**Gesamtüberleben**	**Symptomatik (EORTC QLQ-C30)**	**Symptomatik (PGIC, PGIS)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**	**SUEs**	**Schwere UEs[a]**	**Abbruch wegen UEs**	**PRO-CTCAE**	**Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI)**	**Infusionsbedingte Reaktionen[b]**	**Periphere Neuropathien**	**Augenerkrankungen (SOC, UEs und schwere UEs[a])**	**Weitere spezifische UEs[c, d]**
DREAMM-7	N	N	H[e, f ,g]	H[e, f ,g]	H[e, f ,g]	H[e, f ,g]	H[f, h]	H[f, h]	H[h, i]	–[j]	H[e, f, g]	H[e, f, h]	–[j]	H[e, f, h]	H[e, f, h]

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.
b. operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)
c. Für Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien werden die folgenden Ereignisse betrachtet (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Pneumonie (PT, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs).
d. Für Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (siehe Abschnitt 2.2) werden die folgenden Ereignisse betrachtet (codiert nach MedDRA): Fieber (PT, UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).
e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei Endpunkten zu Nebenwirkungen nur für nicht schwere UEs
f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
g. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebögen
h. potenziell unsystematische und / oder unvollständige Erfassung von UEs (siehe Abschnitt 2.1.2.1)
i. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
j. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire − Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Die Ergebnisse zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, erhoben über die Instrumente EORTC QLQ-C30, PGIS, PGIC, EQ-5D VAS sowie OSDI haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Ein Grund hierfür ist die fehlende Verblindung, da die Endpunkte durch die Patientinnen und Patienten subjektiv erhoben

werden. Weiterhin liegen im Studienverlauf stark steigende und zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Anteile fehlender Fragebögen vor. Diese verkürzten Beobachtungen haben vor allem potenziell informative Gründe, hervorgerufen durch die Kopplung der Erhebung der Fragebögen an die Studienbehandlung bzw. Krankheitsprogression.

Der pU hält die Ergebnisse zu den erhobenen patientenberichteten Endpunkten aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der niedrigen Rücklaufquoten für nicht geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Zwar liegt für alle genannten patientenberichteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Kaplan-Meier-Kurven zur relevanten Operationalisierung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen jedoch deutlich, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse bereits in der Frühphase des Beobachtungszeitraums auftritt (siehe Anhang A). Die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der abnehmenden Rückläufe und der potenziell ungleichen Erfassung zwischen den Studienarmen im späteren Beobachtungsverlauf (siehe Abschnitt 2.1.2.1) fallen somit nicht maßgeblich ins Gewicht und stellen die beobachteten Effektschätzungen die hauptsächlich auf den im frühen Studienverlauf eingetretenen Ereignissen basieren, nicht vollständig infrage.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial aufgrund des unverblindeten Studiendesigns bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch hoch. Bei den weiteren Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Zusätzlich liegt für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen – mit Ausnahme des OSDI – eine potenziell unsystematische und / oder unvollständige Erfassung von UEs vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, zusammen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A.1 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, schweren UEs, SUEs, und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B.1 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
DREAMM-7					
Mortalität					
Gesamtüberleben	213	n. e. [63,0; n. b.] 73 (34)	224	n. e. [47,4; n. b.] 96 (43)	0,71 [0,52; 0,96]; 0,025
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[d])					
Fatigue	213	1,4 [1,4; 2,1] 172 (81)	224	1,4 [1,4; 2,1] 161 (72)	1,06 [0,86; 1,32]; 0,568
Übelkeit und Erbrechen	213	6,2 [4,9; 10,3] 135 (63)	224	8,3 [5,7; 16,6] 112 (50)	1,21 [0,94; 1,56]; 0,127
Schmerzen	213	4,2 [3,5; 5,1] 144 (68)	224	3,5 [2,8; 4,2] 137 (61)	0,93 [0,73; 1,17]; 0,532
Dyspnoe	213	7,0 [3,5; 9,7] 128 (60)	224	4,1 [2,8; 6,9] 127 (57)	0,90 [0,70; 1,15]; 0,396
Schlaflosigkeit	213	4,2 [2,8; 5,6] 134 (63)	224	3,0 [2,1; 4,9] 128 (57)	0,94 [0,74; 1,20]; 0,658
Appetitverlust	213	5,3 [4,2; 6,3] 143 (67)	224	6,5 [4,9; 8,5] 125 (56)	1,16 [0,92; 1,48]; 0,220
Verstopfung	213	3,5 [2,6; 8,3] 129 (61)	224	3,5 [2,1; 4,9] 137 (61)	0,82 [0,64; 1,04]; 0,099
Diarrhö	213	6,1 [4,9; 7,0] 136 (64)	224	5,6 [4,9; 6,6] 123 (55)	1,02 [0,80; 1,30]; 0,886
Symptomatik (PGIC – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)[e]	213	n. e. [56,9; n. b.] 69 (32)	224	n. e. [48,4; n. b.] 73 (33)	0,92 [0,66; 1,29]; 0,643
Symptomatik (PGIS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)[f]	213	6,9 [5,6; 34,5] 104 (49)	224	8,7 [4,7; 51,1] 100 (45)	0,96 [0,73; 1,26]; 0,766

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[g])	213	8,4 [5,6; 31,8] 112 (53)	224	13,7 [6,9; 46,5] 99 (44)	1,11 [0,84; 1,45]; 0,479
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung[h])					
globaler Gesundheitsstatus	213	2,1 [1,7; 2,8] 158 (74)	224	2,8 [2,1; 3,5] 141 (63)	1,16 [0,92; 1,45]; 0,206
körperliche Funktion	213	4,2 [3,1; 7,6] 131 (62)	224	4,5 [3,4; 5,8] 130 (58)	1,01 [0,79; 1,28]; 0,980
Rollenfunktion	213	2,2 [2,1; 2,8] 159 (75)	224	2,8 [2,1; 3,5] 146 (65)	1,11 [0,88; 1,39]; 0,394
emotionale Funktion	213	9,7 [4,9; 22,2] 113 (53)	224	9,7 [4,9; 24,4] 108 (48)	0,98 [0,75; 1,27]; 0,862
kognitive Funktion	213	2,1 [2,1; 2,8] 154 (72)	224	4,2 [3,4; 6,2] 127 (57)	1,37 [1,08; 1,73]; 0,010
soziale Funktion	213	4,4 [3,5; 5,7] 143 (67)	224	3,4 [2,8; 4,8] 143 (64)	0,91 [0,72; 1,14]; 0,429
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	212	0,1 [0,1; 0,2] 212 (100)	220	0,1 [0,1; 0,2] 220 (100)	–
SUEs	212	17,1 [8,8; 30,0] 119 (56)	220	44,5 [35,1; n. b.] 84 (38)	1,50 [1,13; 1,98]; 0,004
schwere UEs[i]	212	0,3 [0,3; 0,4] 201 (95)	220	1,0 [0,7; 1,2] 175 (80)	1,97 [1,60; 2,42]; < 0,001
Abbruch wegen UEs[j]	212	n. e. 70 (33)	220	n. e. 41 (19)	1,84 [1,25; 2,70]; 0,002
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten[k]				

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[l])					
Gesamtscore	212	2,0 [1,4; 2,1] 173 (82)	220	49,0 [21,4; n. b.] 73 (33)	5,26 [3,95; 7,00]; < 0,001
okuläre Symptome	212	2,1 [2,1; 2,9] 155 (73)	220	n. e. [37,3; n. b.] 59 (27)	4,52 [3,33; 6,13]
sehkraftbezogene Funktion	212	1,7 [1,4; 2,1] 171 (81)	220	22,1 [11,8; 52,8] 91 (41)	3,75 [2,88; 4,89]
umweltbedingte Auslöser	212	4,8 [2,9; 6,3] 116 (55)	220	37,9 [24,8; n. b.] 57 (26)	2,71 [1,97; 3,72]
infusionsbedingte Reaktionen[m]	212	n. e. 6 (3)	220	n. e. 40 (18)	0,14 [0,06; 0,33]; < 0,001
periphere Neuropathien	keine geeigneten Daten[k]				
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	212	1,4 [1,4; 1,9] 170 (80)	220	22,6 [15,5; n. b.] 88 (40)	4,57 [3,49; 5,99]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs[i])	212	34,4 [16,8; n. b.] 85 (40)	220	n. e. 15 (7)	7,42 [4,28; 12,86]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC, SUEs)	212	n. e. 20 (9)	220	n. e. 9 (4)	2,24 [1,02; 4,93]; 0,039
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs[i])	212	1,5 [0,5; 5,2] 119 (56)	220	n. e. 74 (34)	2,16 [1,62; 2,89]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs[i])	212	n. e. [36,3; n. b.] 72 (34)	220	n. e. 43 (20)	1,72 [1,18; 2,51]; 0,004
Pneumonie (PT, schwere UEs[i])	212	n. e. 29 (14)	220	n. e. 9 (4)	3,26 [1,54; 6,90]; 0,001
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	212	n. e. [47,6; n. b.] 72 (34)	220	n. e. 40 (18)	1,98 [1,35; 2,92]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs[i])	212	n. e. 11 (5)	220	n. e. 2 (< 1)	5,51 [1,22; 24,86]; 0,013

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason.
c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)
d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
e. Das Erreichen eines Skalenwerts „viel schlechter“ oder „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (5-Punkte-Skala: „viel besser“, „ein wenig besser“, „keine Veränderung“, „ein wenig schlechter“, „viel schlechter“).
f. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (5-Punkte-Skala von „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome).
g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
j. Abbruch mindestens einer Komponente
k. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1
l. Eine Zunahme des Gesamtscores und der Subskalen sehkraftbezogene Funktion und umweltbedingte Auslöser um ≥ 15 Punkte und der Subskala okuläre Symptome um ≥ 16,67 Punkte (präspezifiziertes Kriterium) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skalen: 0 bis 100).
m. operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire − Core 30; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30): Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.1.2.4). Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (PGIC, PGIS)

Für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben mit dem PGIC und dem PGIS zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine

Effektmodifikation durch das Merkmal Revised-International-Staging-System(R-ISS)-Stadium vor (siehe Abschnitt 2.1.2.4). Für Patientinnen und Patienten mit R-ISS-Stadium I zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten mit R-ISS-Stadium II/III zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Aufgrund der deutlichen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden trotz der bestehenden Unsicherheit durch die potenziell unsystematische und / oder unvollständige Erfassung der UEs (siehe Anmerkungen zu Endpunkten im Abschnitt 2.1.2.1) die Ergebnisse insgesamt nicht infrage gestellt.

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

PRO-CTCAE

Für den PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor.

Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI)

Für den Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit erhoben über das Instrument OSDI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Periphere Neuropathien

Für den Endpunkt periphere Neuropathien liegen keine geeigneten Daten vor.

Augenerkrankungen (SOC, UEs und schwere UEs)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs und schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vor.

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.1.2.4). Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Pneumonie (PT, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Pneumonie (PT, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- R-ISS-Stadium zu Studienbeginn (I vs. II/III)

Subgruppenanalysen waren für alle 3 Merkmale präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 9 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, zusammen.

Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**	
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
DREAMM-7						
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[d])						
Verstopfung						
Geschlecht						
männlich	116	3,5 [2,1; 15,5] 67 (58)	130	2,8 [1,4; 4,2] 87 (67)	0,65 [0,47; 0,89]	0,007
weiblich	97	3,5 [2,1; 11,1] 62 (64)	94	5,6 [2,1; 26,0] 50 (53)	1,13 [0,78; 1,64]	0,517
Gesamt					Interaktion:	0,020
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung[e])						
emotionale Funktion						
R-ISS						
I	92	5,7 [3,5; 22,2] 54 (59)	96	n. e. [14,4; n. b.] 37 (39)	1,62 [1,06; 2,46]	0,024
II/III	119	15,8 [5,6; 49,1] 59 (50)	126	4,1 [2,8; 6,9] 70 (56)	0,68 [0,48; 0,96]	0,027
Gesamt					Interaktion:	0,002
Nebenwirkungen						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)						
Geschlecht						
männlich	116	n. e. 5 (4)	126	n. e. 7 (6)	0,70 [0,22; 2,23]	0,550
weiblich	96	n. e. 15 (16)	94	n. e. 2 (2)	7,59 [1,73; 33,23]	0,002
Gesamt					Interaktion:	0,013

Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**	
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**

a. KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b. HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason.
c. 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)
d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
e. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire − Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30): Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal R-ISS-Stadium. Für Patientinnen

und Patienten mit R-ISS-Stadium I zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason. Für Patientinnen und Patienten mit R-ISS-Stadium II/III zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben

Auf Basis der Studie DREAMM-7 zeigen sich für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die 1 bis 3 Vortherapien erhalten haben, folgende Vor- und Nachteile von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason jeweils gegenüber Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason auf Endpunktebene:

- Vorteile
  - Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben
  - Vorteil für den Endpunkt Verstopfung (nur bei Männern)
  - Vorteil für den Endpunkt emotionale Funktion (nur bei Patientinnen und Patienten mit R-ISS-Stadium II/III)
  - Vorteil für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen
- Nachteile
  - Nachteil für den Endpunkt kognitive Funktion
  - Nachteil für den Endpunkt emotionale Funktion (nur bei Patientinnen und Patienten mit R-ISS-Stadium I)
  - Nachteile für die Endpunkte SUEs (darunter Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – nur für Frauen), schwere UEs (darunter Augenerkrankungen, Thrombozytopenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonie, Untersuchungen und Herzerkrankungen) und Abbruch wegen UEs

- Nachteil für Augenerkrankungen (Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit [OSDI] und Endpunkt Augenerkrankungen [UEs])

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die ≥ 4 Vortherapien erhalten haben

2.2.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika der Studie DREAMM-7 sind der Dossierbewertung A26-38 [1] zu entnehmen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Für die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 für die einzelnen Endpunkte siehe Fragestellung 1, Abschnitt 2.1.1.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien in der Studie DREAMM-7.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30[a]**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 27[a]**
DREAMM-7		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (8)	64 (8)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	17 (57)	15 (56)
65–75 Jahre	10 (33)	10 (37)
≥ 75 Jahre	3 (10)	2 (7)
Geschlecht [w / m], %	60 / 40	48 / 52
Abstammung, n (%)		
asiatisch	3 (10)	1 (4)
afroamerikanisch	1 (3)	0 (0)
kaukasisch	26 (87)	26 (96)
Region, n (%)		
Europa	12 (40)	17 (63)
Nicht-Europa	18 (60)	10 (37)
ECOG-PS, n (%)		
0	16 (53)	14 (54)
1	13 (43)	11 (42)
2	1 (3)	1 (4)
R-ISS-Stadium zu Studienbeginn, n (%)		
I	10 (33)	7 (26)
II	16 (53)	16 (59)
III	4 (13)	4 (15)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn [Jahre], Median [Q1; Q3]	8,81 [5,98; 10,57]	8,20 [4,19; 11,54]
Myelom-Typ (Immunfixation), n (%)		
IgA	7 (23)	6 (22)
IgG	20 (67)	17 (63)
IgM	1 (3)	0 (0)
nicht vorhanden	2 (7)	4 (15)
Myelom Leichtketten		
Kappa	22 (73)	18 (67)
Lambda	8 (27)	9 (33)
rezidivierte oder refraktäre Erkrankung (nach IMWG, basierend auf Prüfarztbewertung), n (%)		

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30[a]**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 27[a]**
rezidiviert[b]	4 (13)	8 (30)
refraktär[c]	26 (87)	19 (70)
zytogenetische Risikokategorien, n (%)		
Hochrisiko[d]	14 (47)	8 (30)
Standard[e]	16 (53)	18 (67)
fehlt oder nicht bewertbar	0 (0)	1 (4)
Anzahl Vortherapielinien zu Studienbeginn, n (%)		
4	18 (60)	13 (48)
5	5 (17)	9 (33)
6	5 (17)	3 (11)
7	2 (7)	2 (7)
Vortherapie mit Bortezomib, n (%)	30 (100)	24 (89)
vorherige Stammzelltransplantation, n (%)	24 (80)	20 (74)
Therapieabbruch, n (%)[f]	26 (87)	25 (93)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. Krankheitsprogression nach > 60 Tagen nach Behandlungsende
c. Krankheitsprogression während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsende
d. mindestens eine Hochrisiko-Anomalie: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del
e. keine Hochrisiko-Anomalie: t(4;14), t(14;16), oder 17p13del
f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien): UEs (13 % vs. 19 %), Entscheidung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes (23 % vs. 4 %) und Krankheitsprogression (40 % vs. 67 %). Darüber hinaus haben 0 % vs. 4 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 mit ≥ 4 Vortherapien waren zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Bedingt durch die kleinen Fallzahlen zeigen sich je nach Charakteristikum jedoch

auch Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ca. 63 Jahre alt. Der Anteil weiblicher Patientinnen und Patienten lag im Interventionsarm etwas höher (60 % vs. 48 %) Der Anteil europäischer Patientinnen und Patienten war im Interventionsarm geringer (40 % vs. 63 %). Ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies einen ECOG-PS von 0 (53 % vs. 54 %) und etwas mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 1 (43 % vs. 42 %) auf. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung war im Interventionsarm geringer (13 % vs. 30 %), entsprechend war der Anteil mit refraktärer Erkrankung höher (87 % vs. 70 %). Fast alle Patientinnen und Patienten hatten bereits eine vorherige Therapie mit Bortezomib erhalten (100 % vs. 89 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien. Angaben zu Beobachtungszeiten liegen nicht vor.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
DREAMM-7		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	9,91 [0,69; 58,18]	6,82 [0,92; 54,28]
Mittelwert (SD)	18,95 (19,36)	11,76 (12,86)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (Safety Population); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten der Studie DREAMM-7 mit ≥ 4 Vortherapien war im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm (Median: 9,91 vs. 6,82 Monate und Mittelwert: 18,95 vs. 11,76 Monate). Angaben zu Beobachtungsdauern liegen nicht vor.

Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien nach Absetzen der Studienmedikation in der Studie DREAMM-7 erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Studie **Wirkstoffklasse**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)[a]**	
	Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason N = 30	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 27**
DREAMM-7		
Gesamt	17 (57)	14 (52)
1. nachfolgende Anti-Myelom-Therapie		
Steroide	10 (59)	8 (57)
monoklonale Antikörper	12 (71)	0 (0)
Proteasom-Inhibitor	5 (29)	5 (36)
Immunmodulator	5 (29)	4 (29)
Chemotherapie	3 (18)	3 (21)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	0 (0)	4 (29)
bispezifische Antikörper	1 (6)	2 (14)
modifizierte T-Zelltherapie / natürliche Killerzellen-Therapie	1 (6)	0 (0)
sonstige	0 (0)	1 (7)

a. Die Prozentangaben beziehen sich (bis auf die Zeile Gesamt) auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie.

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Eine Folgetherapie erhielten 57 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 52 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie erhielten in beiden Studienarmen knapp 60 % der Patientinnen und Patienten als 1. Folgetherapie Steroide und 29 % Immunmodulatoren. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Proteasom-Inhibitoren war etwas geringer im Interventionsarm (29 % vs. 36 %) und der Anteil an Patientinnen und Patienten, die monoklonale Antikörper erhielten, war wesentlicher höher im Interventionsarm (71 % vs. 0 %). Letzteres erscheint vor dem Hintergrund der eingesetzten Studienmedikation im Vergleichsarm (Daratumumab) nachvollziehbar.

Insgesamt spiegeln die verabreichten 1. Folgetherapien im Interventions- und Kontrollarm die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Zum endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) siehe Fragestellung 1 (Abschnitt 2.1.1).

2.2.2 Ergebnisse

Zu den dargestellten Endpunkten, Anmerkungen zu Endpunkten sowie dem endpunkt-spezifischen Verzerrungspotenzial siehe Fragestellung 1, Abschnitte 2.1.2.1 und 2.1.2.2.

2.2.2.1 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die ≥ 4 Vortherapien erhalten haben, zusammen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A.2 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, schweren UEs, SUEs, und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B.2 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
DREAMM-7					
Mortalität					
Gesamtüberleben	30	n. e. [31,9; n. b] 10 (33)	27	16,2 [7,3; 52,4] 19 (70)	0,36 [0,16; 0,81]; 0,010
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[d])					
Fatigue	30	1,4 [0,7; 6,2] 22 (73)	27	2,4 [1,4; 3,6] 19 (70)	1,00 [0,54; 1,85]; 0,864
Übelkeit und Erbrechen	30	6,2 [1,4; n. b.] 15 (50)	27	6,7 [3,5; n. b.] 11 (41)	1,11 [0,50; 2,46]; 0,821
Schmerzen	30	3,5 [2,2; 4,9] 21 (70)	27	2,1 [1,4; 4,9] 18 (67)	0,80 [0,43; 1,51]; 0,502
Dyspnoe	30	3,4 [1,4; 4,2] 19 (63)	27	4,2 [2,2; n. b.] 14 (52)	1,39 [0,69; 2,78]; 0,358
Schlaflosigkeit	30	3,6 [0,9; n. b.] 17 (57)	27	3,6 [2,1; n. b.] 14 (52)	0,99 [0,48; 2,02]; 0,887
Appetitverlust	30	4,9 [2,8; 50,2] 17 (57)	27	6,3 [4,2; n. b.] 11 (41)	1,26 [0,58; 2,73]; 0,566
Verstopfung	30	7,6 [1,4; n. b.] 15 (50)	27	5,5 [1,4; n. b.] 13 (48)	0,85 [0,40; 1,82]; 0,664
Diarrhö	30	4,8 [1,4; n. b.] 16 (53)	27	n. e. [2,8; n. b.] 9 (33)	1,55 [0,68; 3,55]; 0,309
Symptomatik (PGIC – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)[e]	30	n. e. [2,7; n. b.] 13 (43)	27	6,2 [3,6; 24,0] 13 (48)	0,89 [0,41; 1,94]; 0,773
Symptomatik (PGIS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)[f]	30	n. e. [2,8; n. b.] 12 (40)	27	4,2 [2,4; n. b.] 10 (37)	0,81 [0,35; 1,87]; 0,593

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[g])	30	19,4 [2,8; n. b.] 12 (40)	27	9,7 [2,9; n. b.] 9 (33)	0,98 [0,41; 2,33]; 0,932
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung[h])					
globaler Gesundheitsstatus	30	2,2 [1,4; 3,7] 19 (63)	27	2,8 [2,4; n. b.] 13 (48)	1,81 [0,89; 3,69]; 0,093
körperliche Funktion	30	4,2 [2,1; 8,0] 19 (63)	27	3,6 [2,1; 9,1] 18 (67)	0,92 [0,48; 1,76]; 0,797
Rollenfunktion	30	2,8 [2,1; 5,7] 20 (67)	27	2,4 [2,1; 4,0] 19 (70)	0,74 [0,39; 1,40]; 0,330
emotionale Funktion	30	7,4 [2,8; n. b.] 15 (50)	27	5,6 [2,4; n. b.] 12 (44)	0,97 [0,45; 2,10]; 0,943
kognitive Funktion	30	2,1 [1,4; 2,8] 21 (70)	27	6,3 [3,5; n. b.] 11 (41)	2,29 [1,09; 4,83]; 0,025
soziale Funktion	30	3,4 [2,1; 7,3] 21 (70)	27	4,3 [1,4; 19,4] 14 (52)	1,29 [0,65; 2,54]; 0,471
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	30	0,1 [0,0; 0,2] 30 (100)	26	0,2 [0,0; 0,6] 26 (100)	–
SUEs	30	13,2 [4,3; n. b.] 13 (43)	26	14,0 [4,0; n. b.] 13 (50)	0,92 [0,42; 1,98]; 0,833
schwere UEs[i]	30	0,3 [0,2; 0,4] 30 (100)	26	0,7 [0,2; 1,2] 23 (88)	1,77 [1,00; 3,13]; 0,046
Abbruch wegen UEs[j]	30	n. e. [4,3; n. b.] 10 (33)	26	n. e. 6 (23)	1,62 [0,59; 4,46]; 0,347
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten[k]				
Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[l])					
Gesamtscore	30	2,1 [1,4; 2,8] 24 (80)	26	20,0 [3,6; n. b.] 7 (27)	4,02 [1,70; 9,48]; < 0,001

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**
okuläre Symptome	30	2,2 [1,5; 3,1] 19 (63)	26	29,7 [9,0; n. b.] 6 (23)	3,15 [1,24; 8,02]
sehkraftbezogene Funktion	30	1,4 [1,4; 2,2] 25 (83)	26	29,7 [2,1; n. b.] 9 (35)	3,35 [1,54; 7,29]
umweltbedingte Auslöser	30	2,8 [1,4; 6,5] 14 (47)	26	19,6 [4,0; n. b.] 7 (27)	2,37 [0,95; 5,89]
infusionsbedingte Reaktionen[m]	30	n. e. 2 (7)	26	n. e. 3 (12)	0,57 [0,09; 3,39]; 0,527
periphere Neuropathien	keine geeigneten Daten[k]				
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	30	1,4 [1,1; 2,4] 26 (87)	26	15,7 [7,5; n. b.] 8 (31)	17,39 [5,75; 52,60]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs[i])	30	4,7 [2,1; n. b.] 16 (53)	26	n. e. 3 (12)	6,93 [2,01; 23,92]; < 0,001
Fieber (PT, UEs)	30	n. e. 7 (23)	26	n. e. 0 (0)	14,12 [1,72; 1832,57]; 0,010
Untersuchungen (SOC, schwere UEs[i])	30	n. e. [2,9; n. b.] 12 (40)	26	n. e. 4 (15)	3,06 [0,99; 9,52]; 0,042[n]

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason**		**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**		**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI][a]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR[b] [95 %-KI]; p-Wert[c]**

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
b: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (ja vs. nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III). Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason.
c: 2-seitiger p-Wert aus Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren vorausgegangene Behandlung mit Bortezomib (Ja vs. Nein) und Erkrankungsstadium (R-ISS I vs. II/III)
d. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
e. Das Erreichen eines Skalenwerts „viel schlechter“ oder „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (5-Punkte-Skala: „viel besser“, „ein wenig besser“, „keine Veränderung“, „ein wenig schlechter“, „viel schlechter“).
f. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (5-Punkte-Skala von „keine Symptome“ bis „sehr schwere Symptome).
g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
j. Abbruch mindestens einer Komponente
k. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1
l. Eine Zunahme des Gesamtscores sowie der Subskalen sehkraftbezogene Funktion und umweltbedingte Auslöser um ≥ 15 Punkte und des Subskala okuläre Symptome um ≥ 16,67 Punkte (präspezifiziertes Kriterium) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skalen: 0 bis 100).
m. operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)
n. Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank-Test) und KI (Cox-Proportional-Hazards-Modell) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; OSDI: Ocular Surface Disease Index; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire − Core 30; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für alle Endpunkte zur Symptomatik erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (PGIC, PGIS)

Für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben mit dem PGIC und dem PGIS zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt kognitive Funktion erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs und weitere spezifische UEs

Aufgrund der potenziell unsystematischen und / oder unvollständigen Erfassung der UEs (siehe Anmerkungen zu Endpunkten im Abschnitt 2.1.2.1) können – in Abgrenzung zu Fragestellung 1 mit deutlichen Effekten in allen Gesamtraten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen – Vor- oder Nachteile in Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nicht hinreichend sicher abgeleitet werden.

Für die Gesamtraten SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs sowie die Endpunkte Untersuchungen (SOC, schwere UEs) und infusionsbedingte Reaktionen lassen sich daher keine Vor- oder Nachteile ableiten.

Nur für die spezifischen UEs Augenerkrankungen (SOC, UEs und schwere UEs) und Fieber (PT, UEs) lassen sich in der vorliegenden Datensituation aufgrund der deutlichen Effekte mit hinreichender Sicherheit Nachteile für Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason ableiten.

PRO-CTCAE

Für den PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor.

Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI)

Für den Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit erhoben mit dem OSDI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason.

Periphere Neuropathien

Für den Endpunkt periphere Neuropathien liegen keine geeigneten Daten vor.

2.2.2.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Zur Auswahl der Subgruppen siehe Fragestellung 1, Abschnitt 2.1.2.4.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die ≥ 4 Vortherapien erhalten haben, unter Anwendung der in Abschnitt 2.1.2.4 beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse: erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die ≥ 4 Vortherapien erhalten haben

Auf Basis der Studie DREAMM-7 zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die ≥ 4 Vortherapien erhalten haben, folgende Vor- und Nachteile von Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason jeweils gegenüber Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason auf Endpunktebene:

- Vorteile
  - Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben
- Nachteile

- Nachteil für den Endpunkt kognitive Funktion
- Nachteil für Augenerkrankungen (Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit [OSDI] und Endpunkte Augenerkrankungen [UEs und schwere UEs])
- Nachteil für den Endpunkt Fieber (UEs)

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom; Kombination mit Bortezomib und Dexamethason); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-38.

2. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2276: Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom; Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) ; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1328/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. GlaxoSmithKline. Belantamab-Mafodotin (Blenrep); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 28.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1328/#dossier.

4. GlaxoSmithKline. Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 7) [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04246047.

5. GlaxoSmithKline Research Development. 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 [online]. [Zugriff: 17.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003993-29.

6. Glaxosmithkline Research Development. 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 [online]. 2025 [Zugriff: 17.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510537-28-00.

7. Hungria V, Robak P, Hus M et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024; 391(5): 393-407. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405090.

8. GlaxoSmithKline. A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-7); study 207503; Primary Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.

9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Stiftung Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Belantamab-Mafodotin: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1328/2026-08-10_Wortprotokoll_Belantamab-Mafodotin_D-1243.pdf.

11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality of Life Group Item Library User Guidelines; First Edition [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2022/10/EORTC-Item-Library-User-Guidelines.pdf.

12. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol 2000; 118(5): 615-621. https://doi.org/10.1001/archopht.118.5.615.

13. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst 2014; 106(9). https://doi.org/10.1093/jnci/dju244.

14. National Cancer Institute - Division of Cancer Control & Population Sciences. The PRO-CTCAE Measurement System - Overview [online]. 2024. URL: https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/overview.html.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien

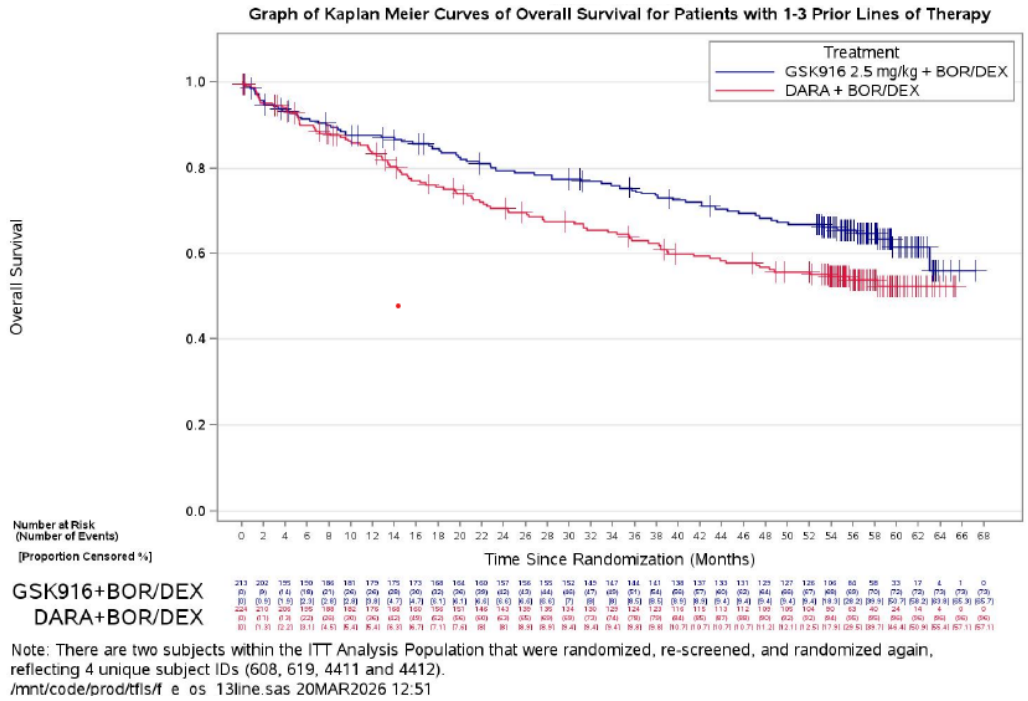

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

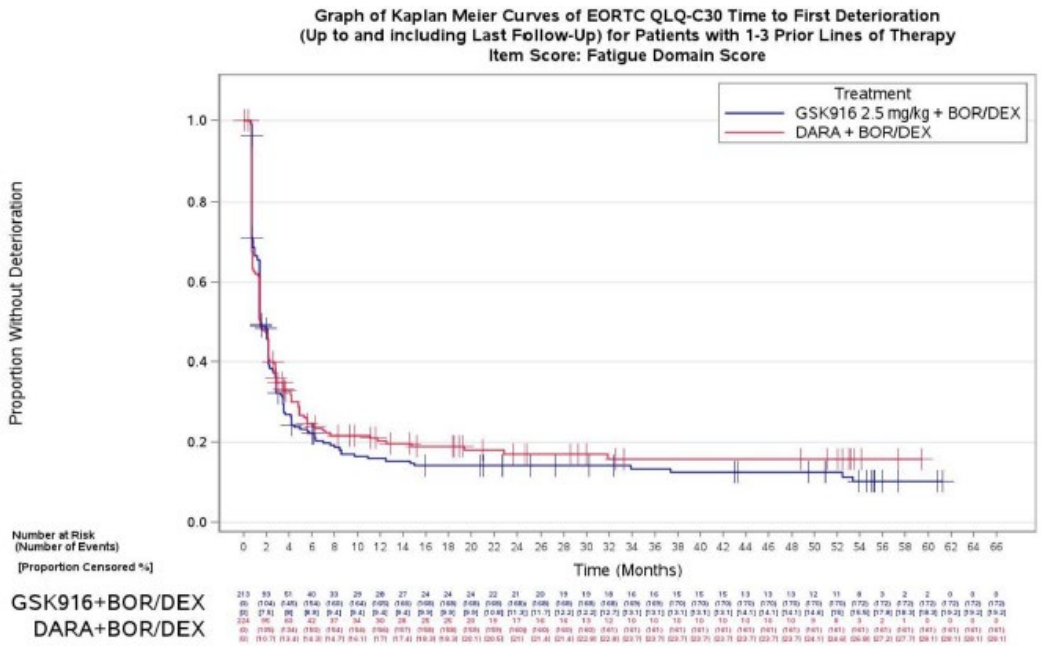

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

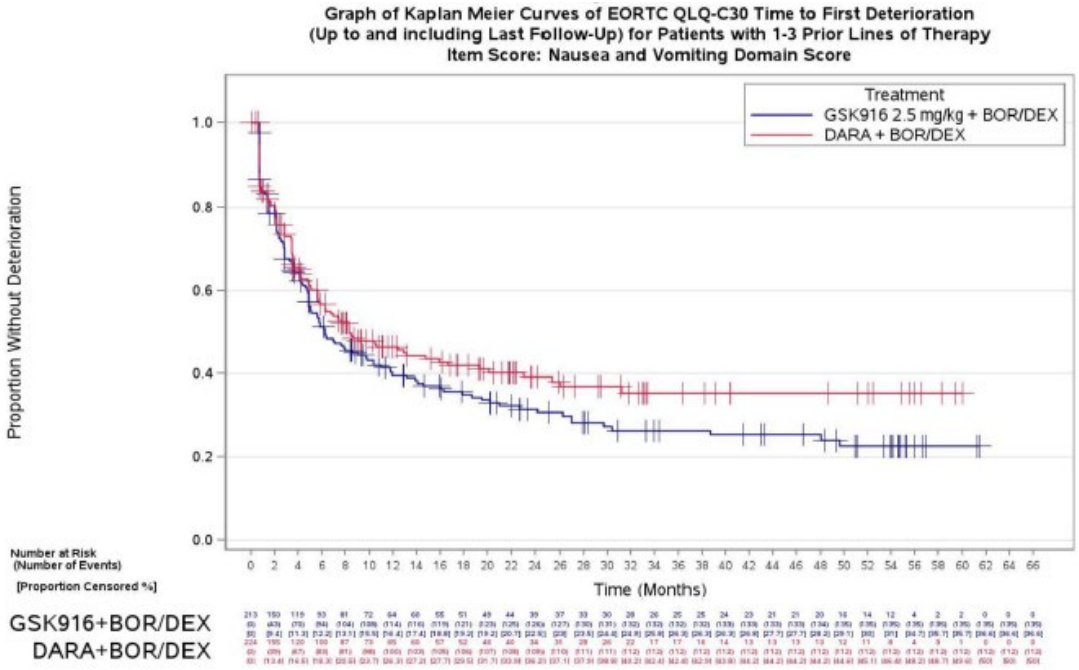

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

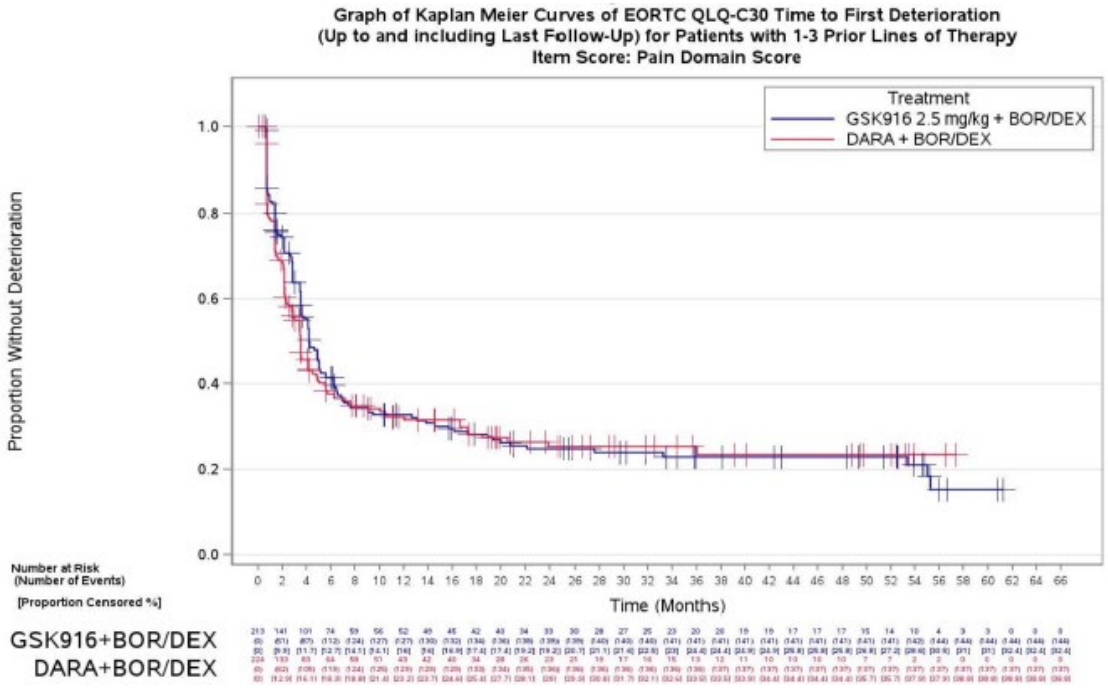

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

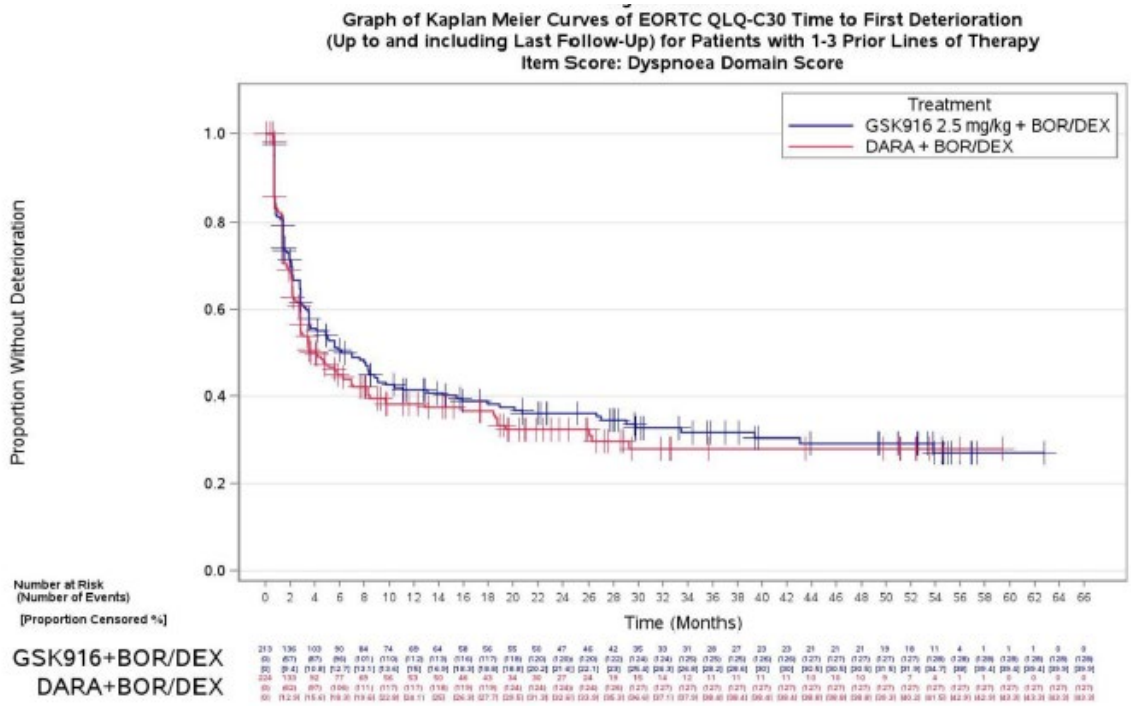

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

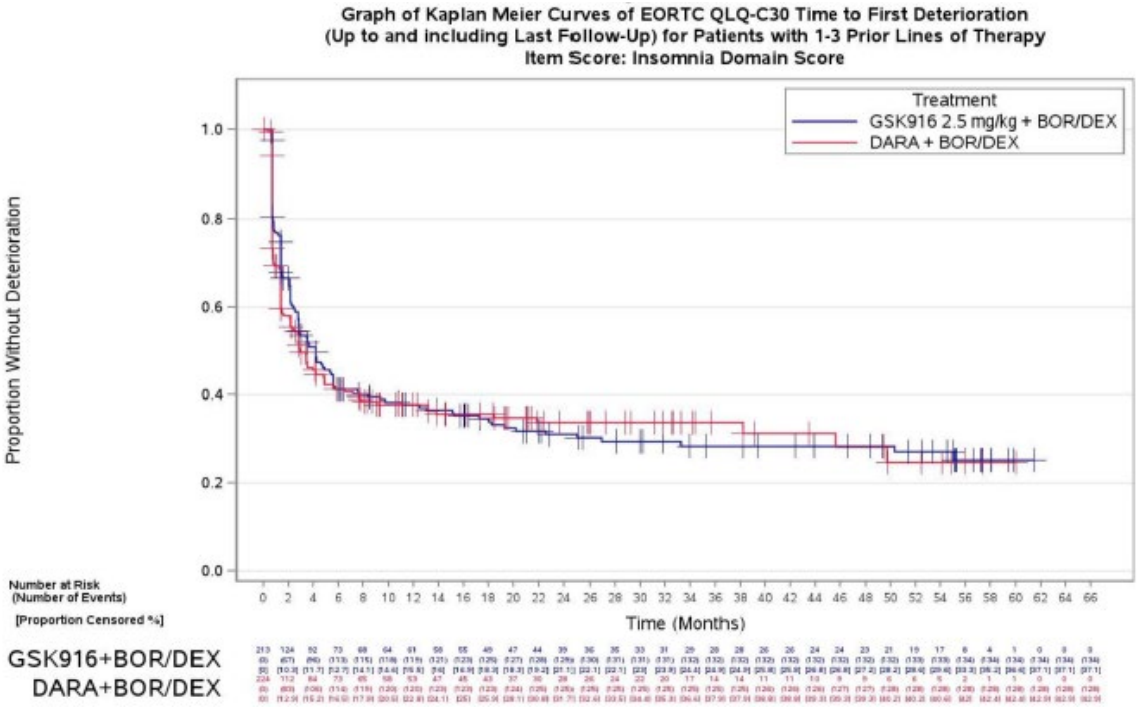

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

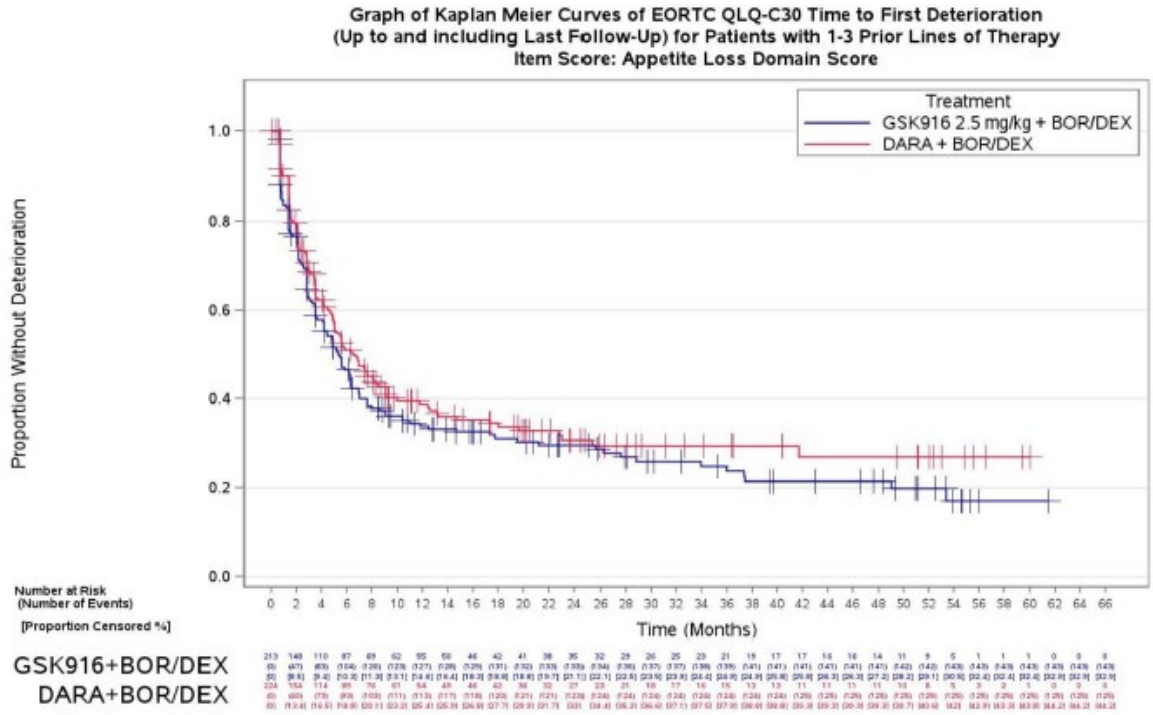

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

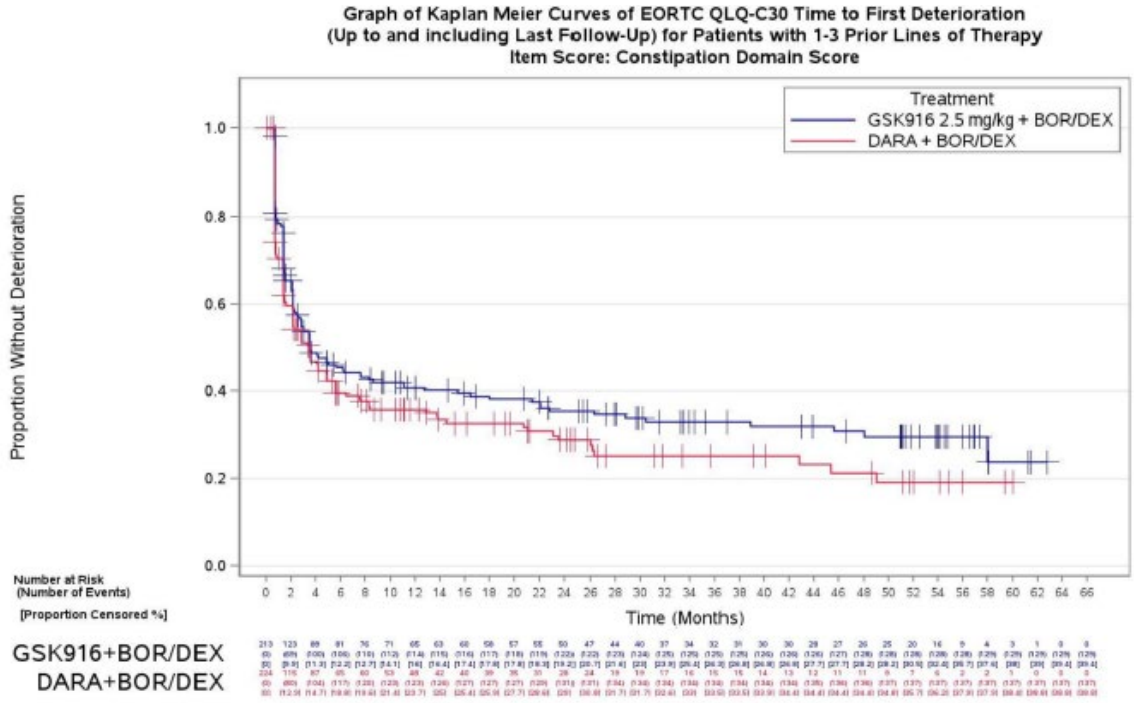

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

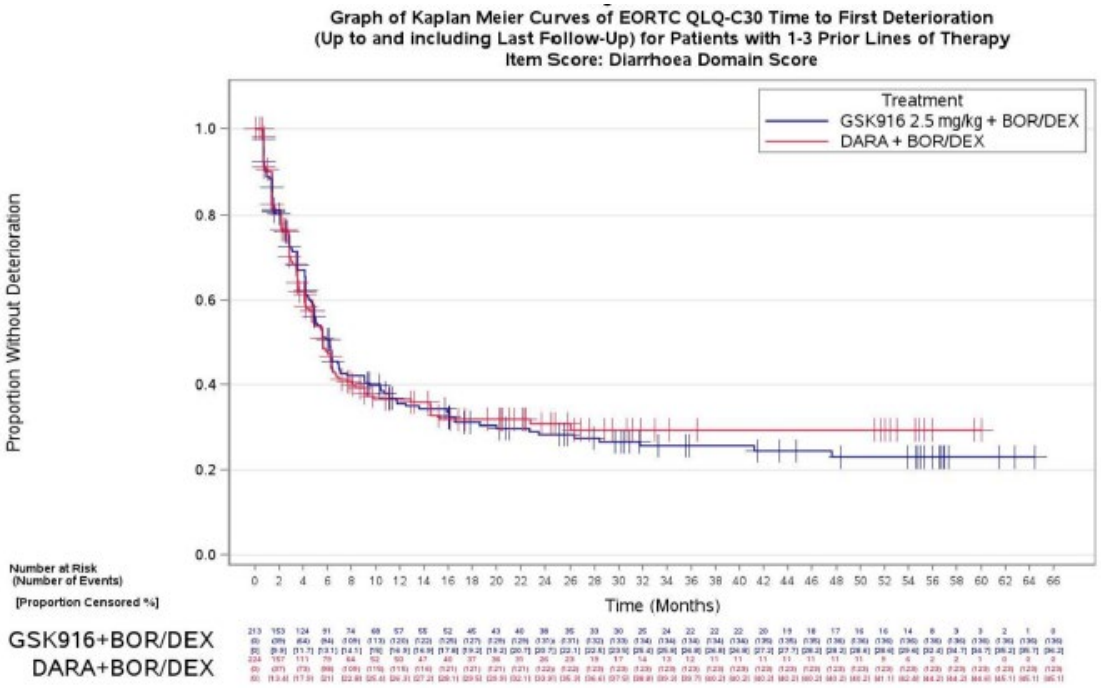

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

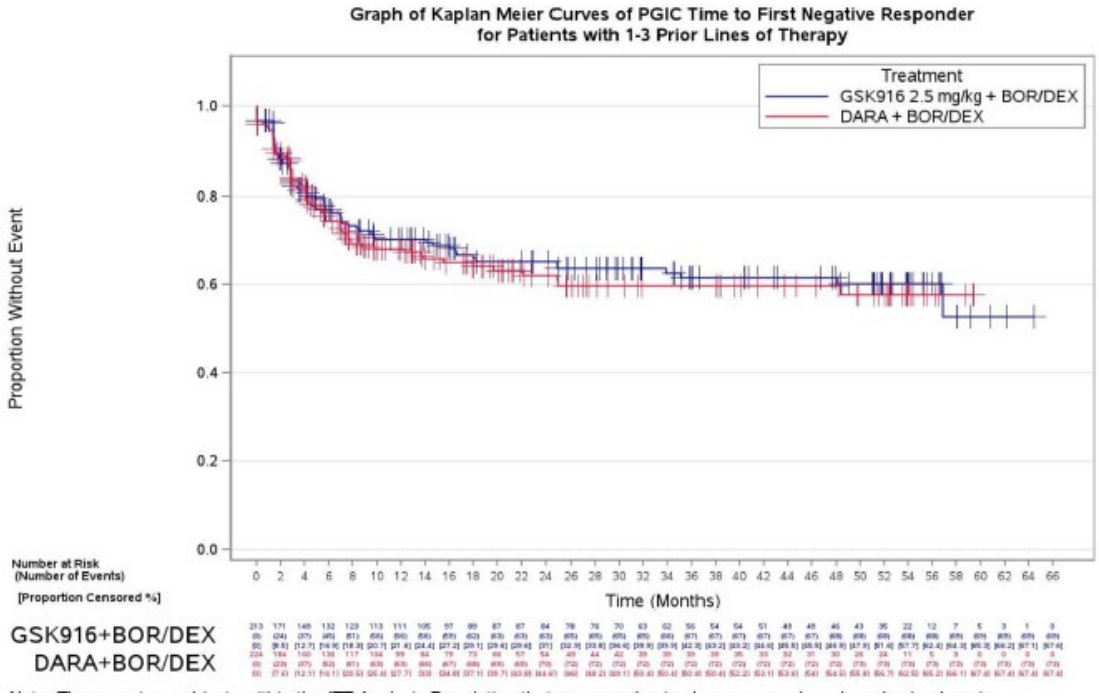

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIC, 1. Verschlechterung [viel schlechter“ oder „ein wenig schlechter“]); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

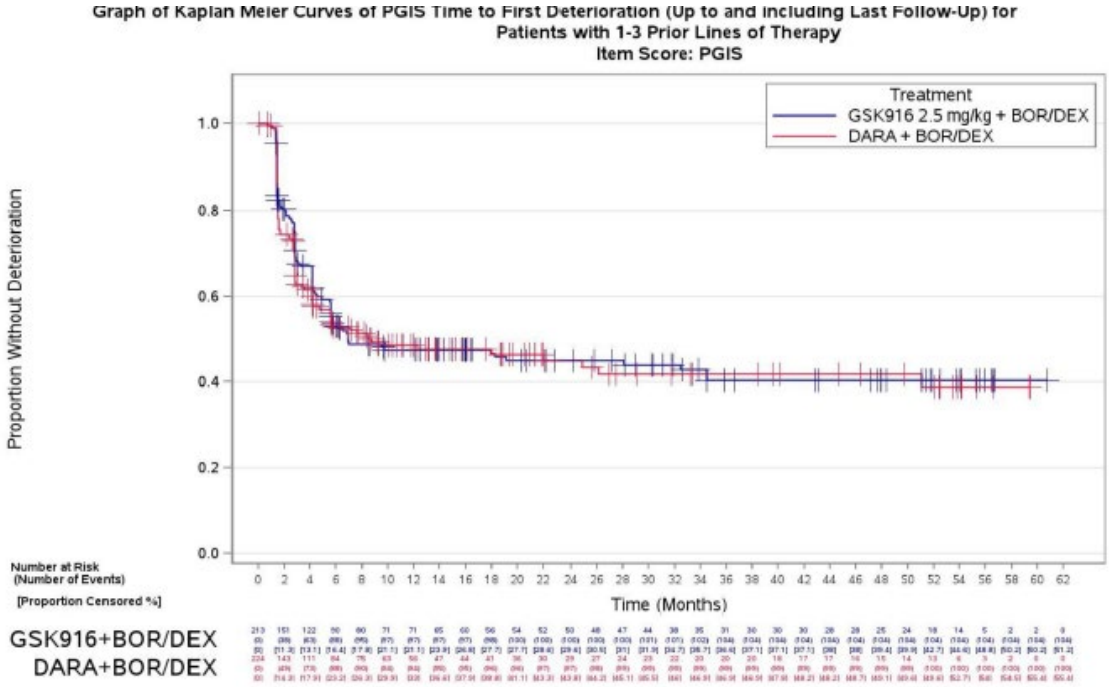

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIS, 1. Verschlechterung um ≥ 1 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

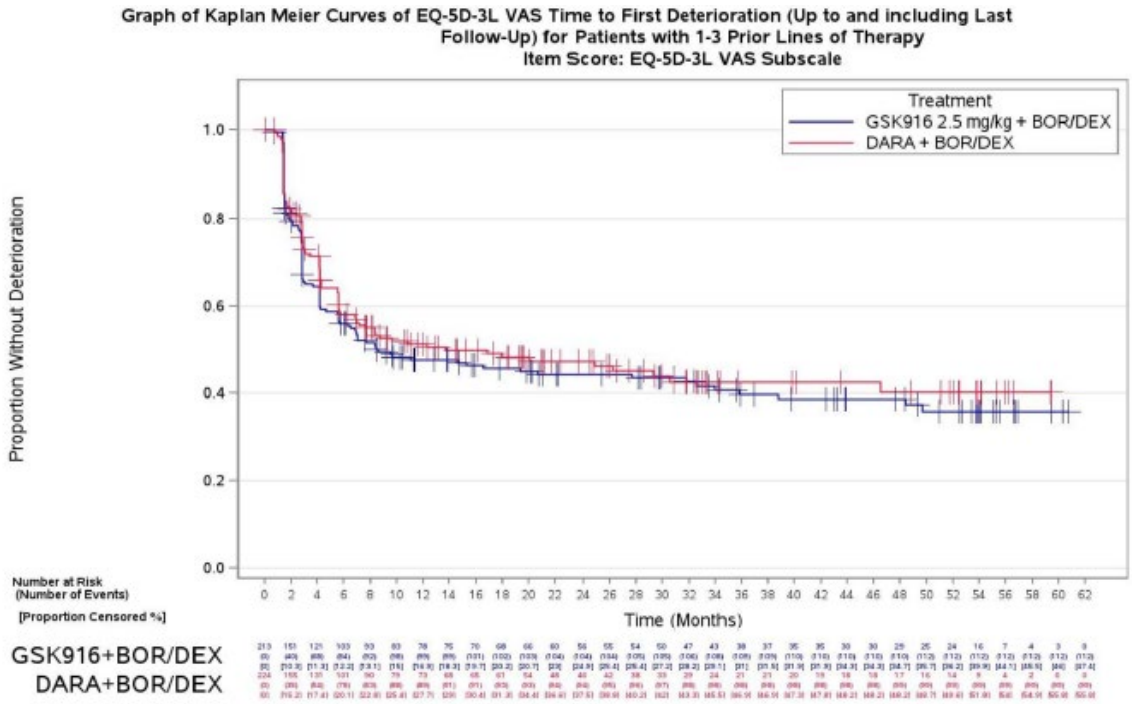

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D VAS, 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

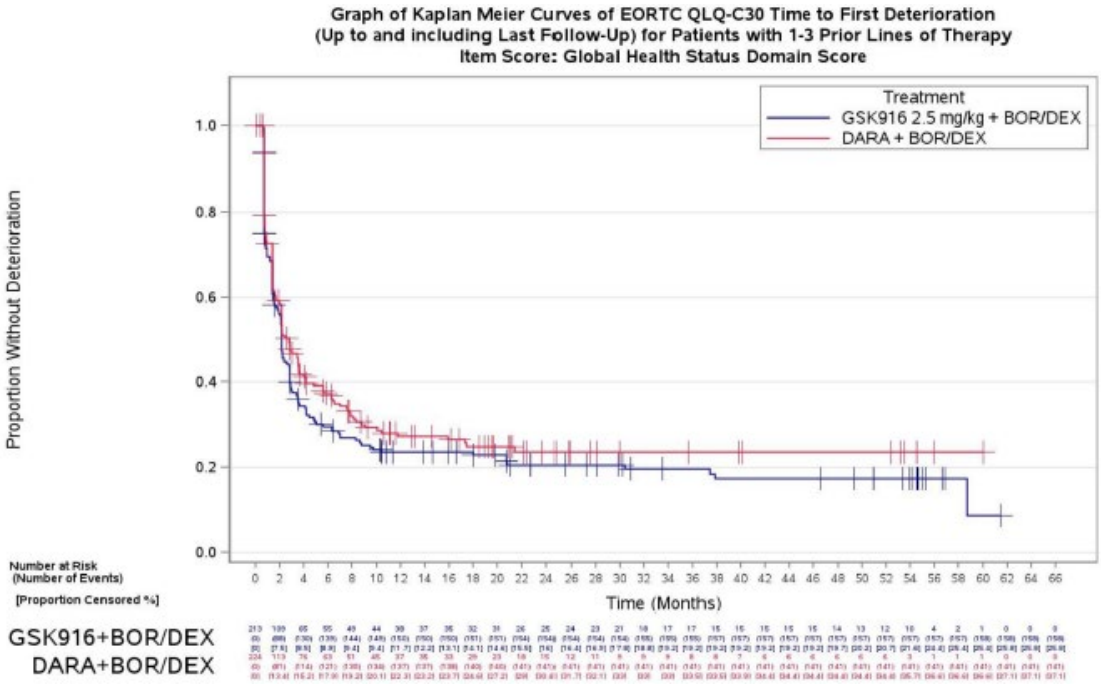

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

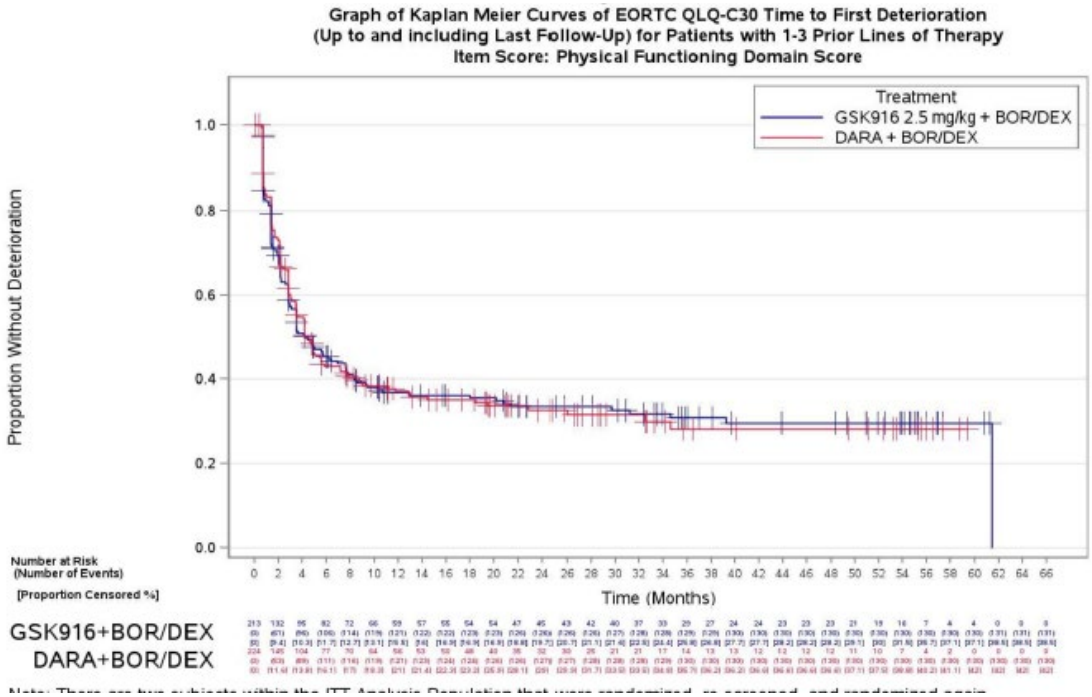

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

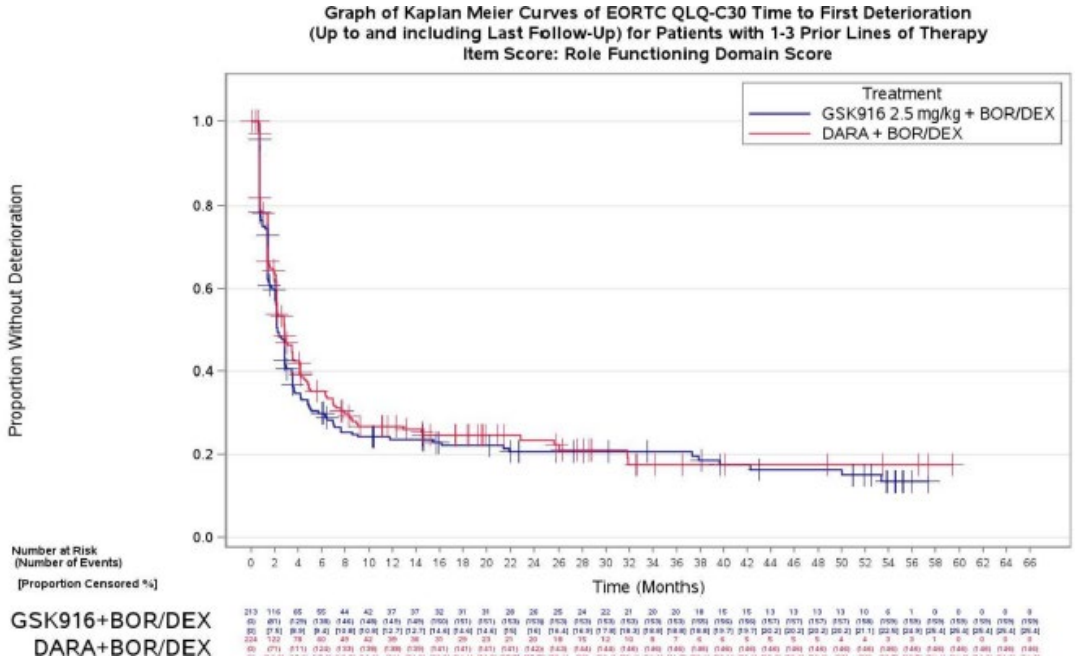

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

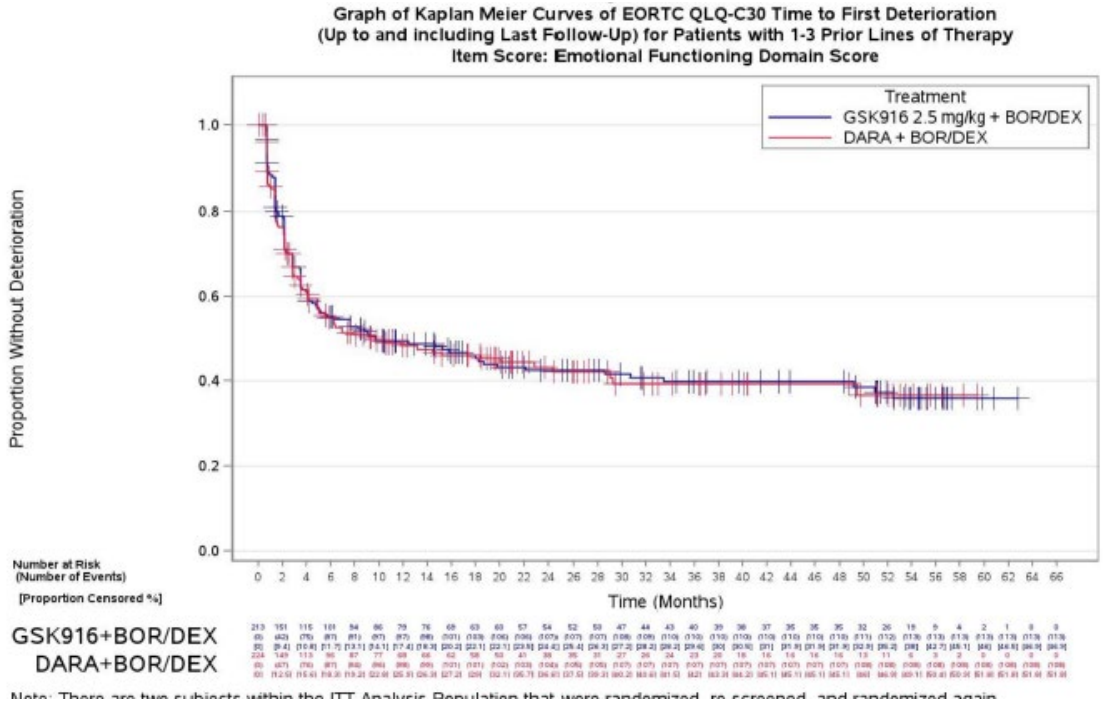

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

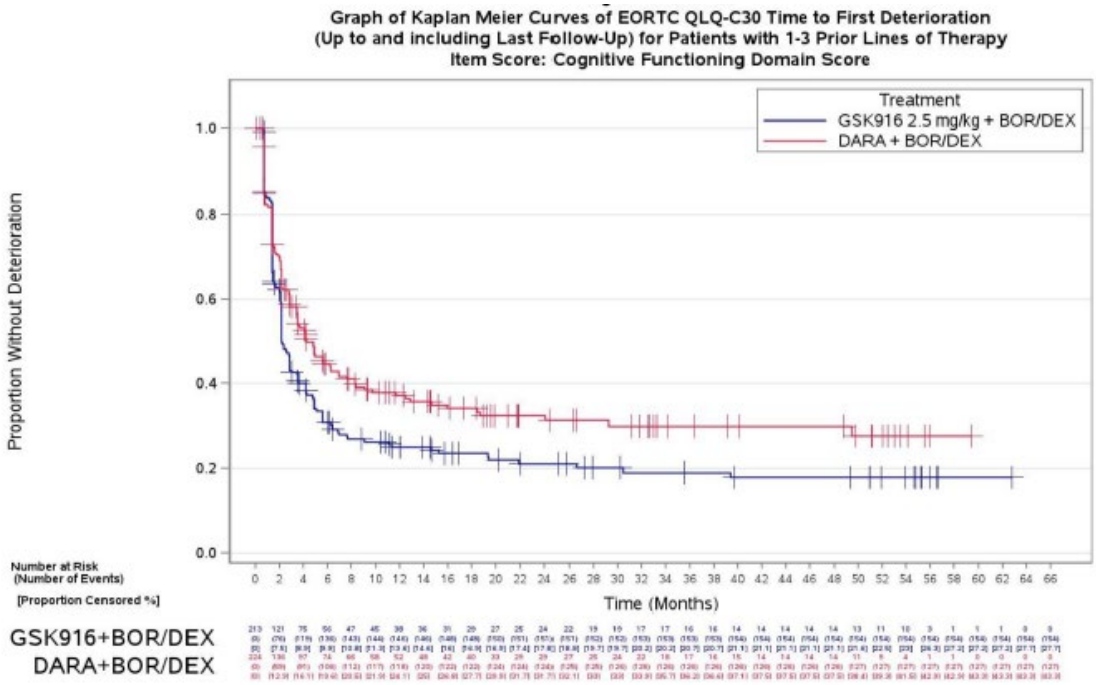

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

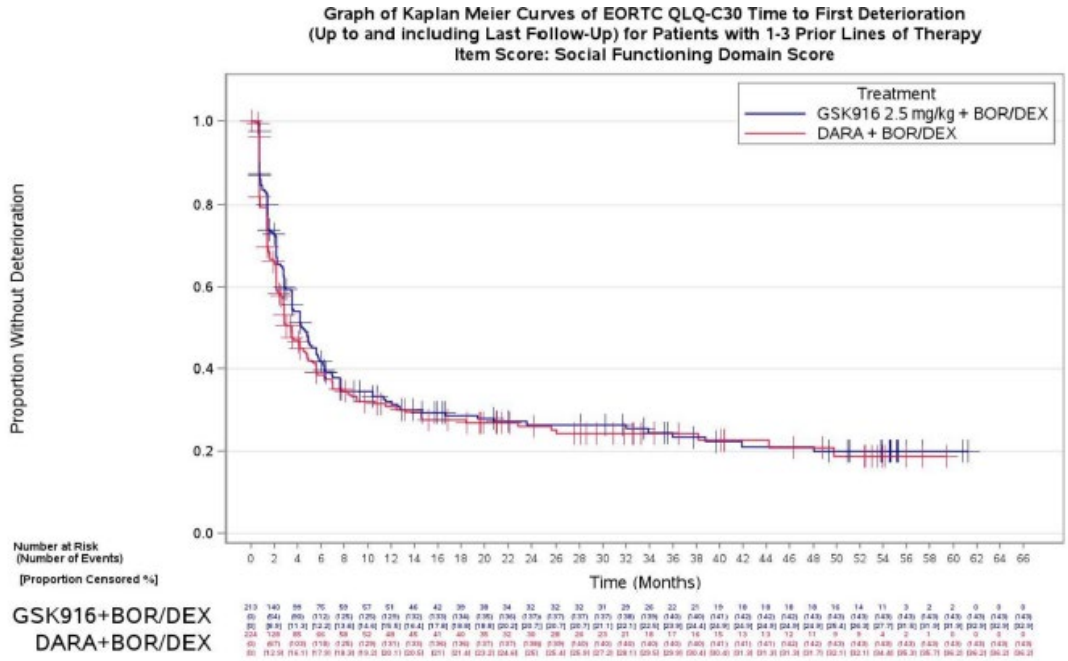

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

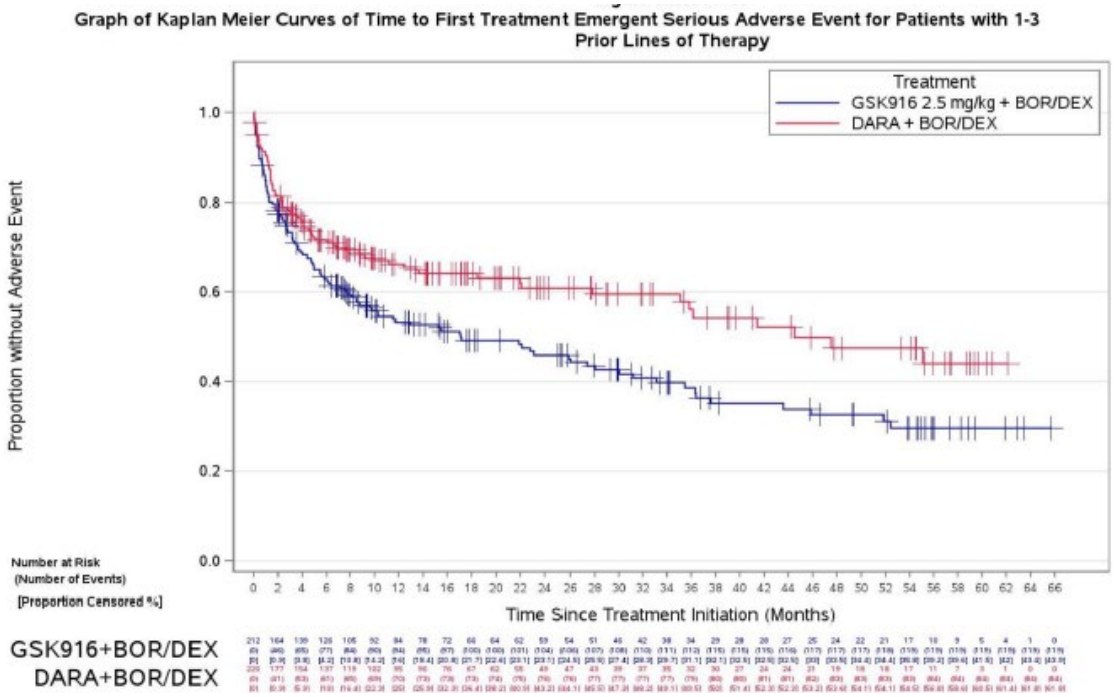

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

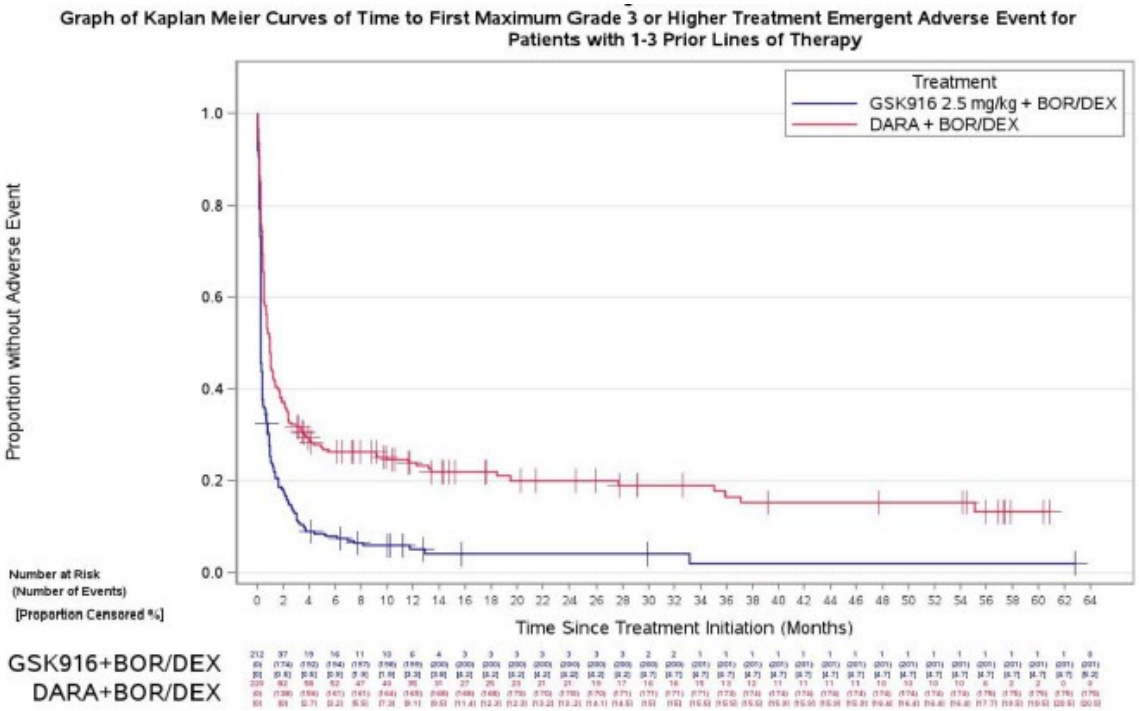

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

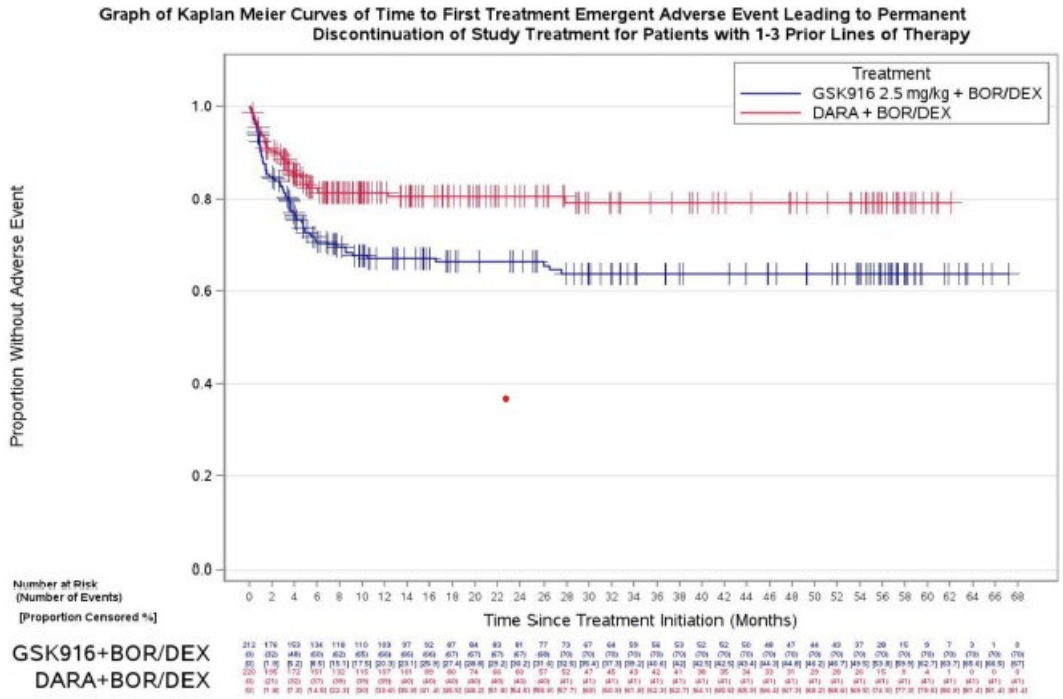

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

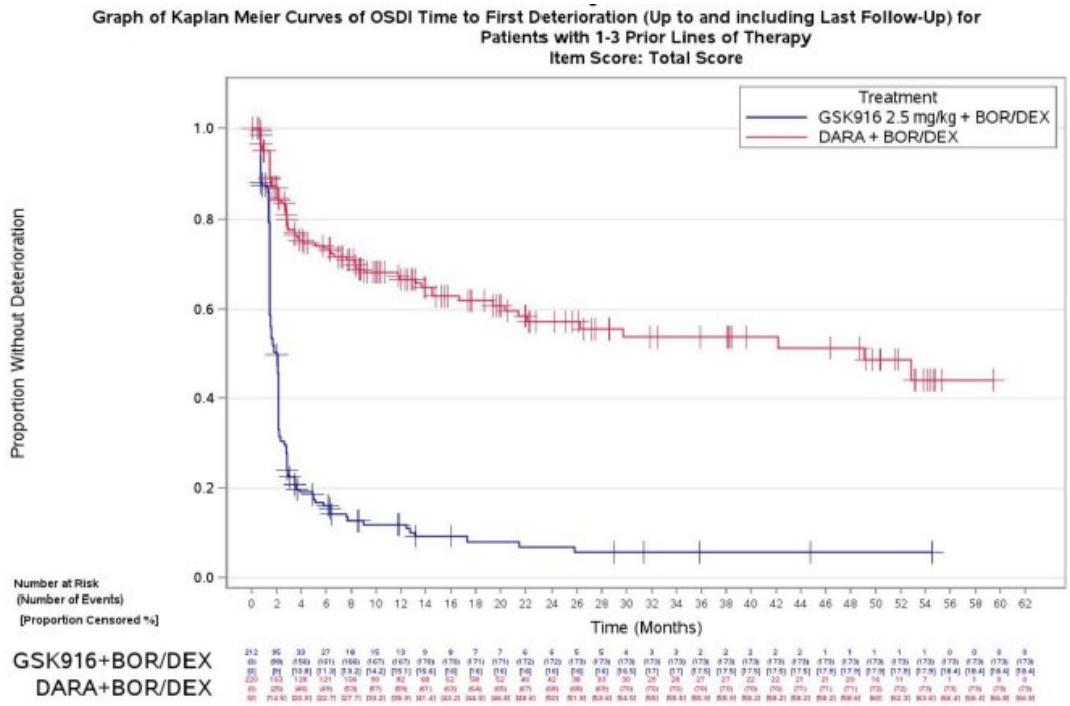

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

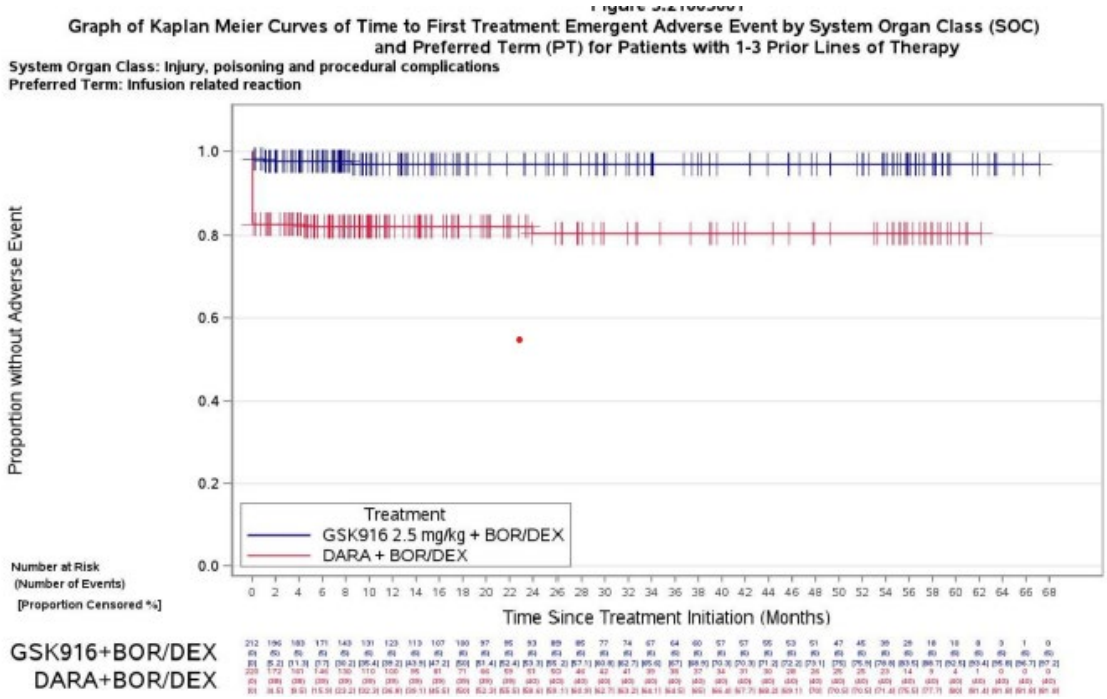

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion [PT, UEs]); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

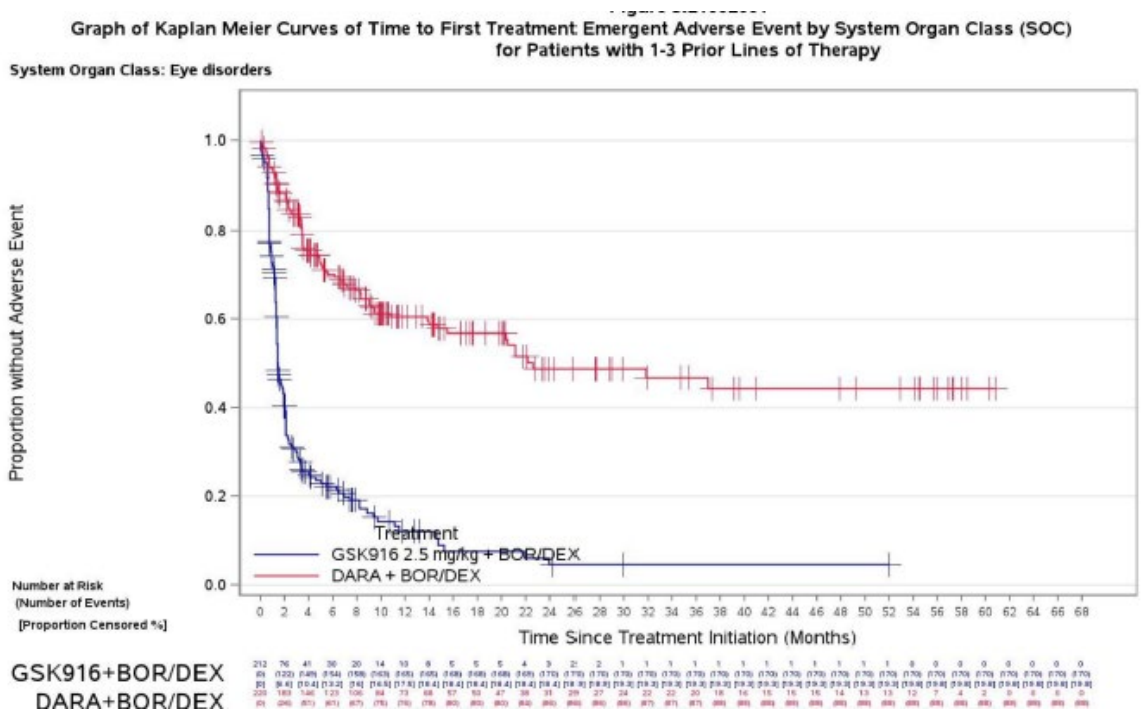

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

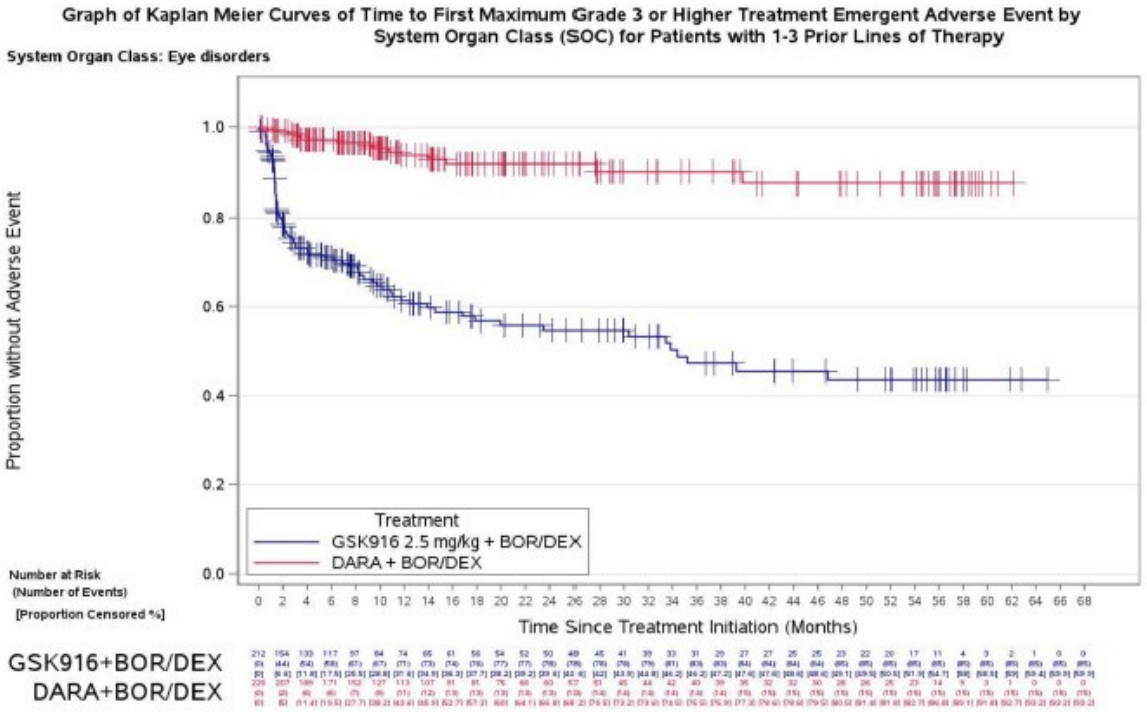

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

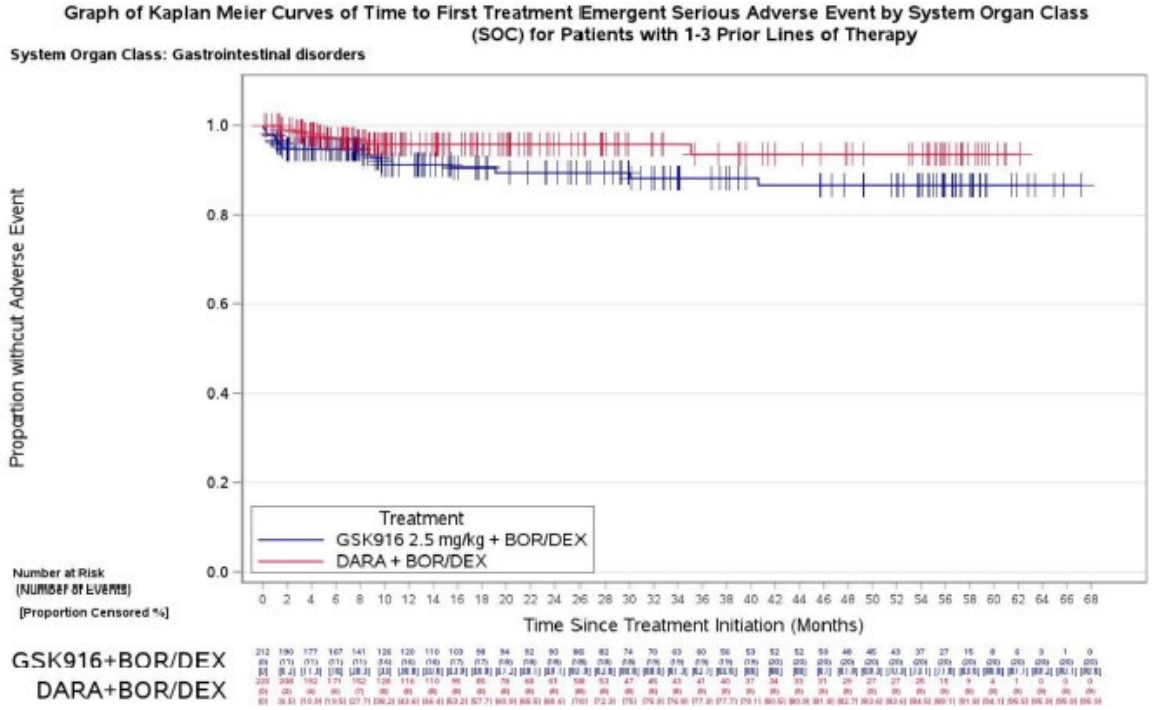

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

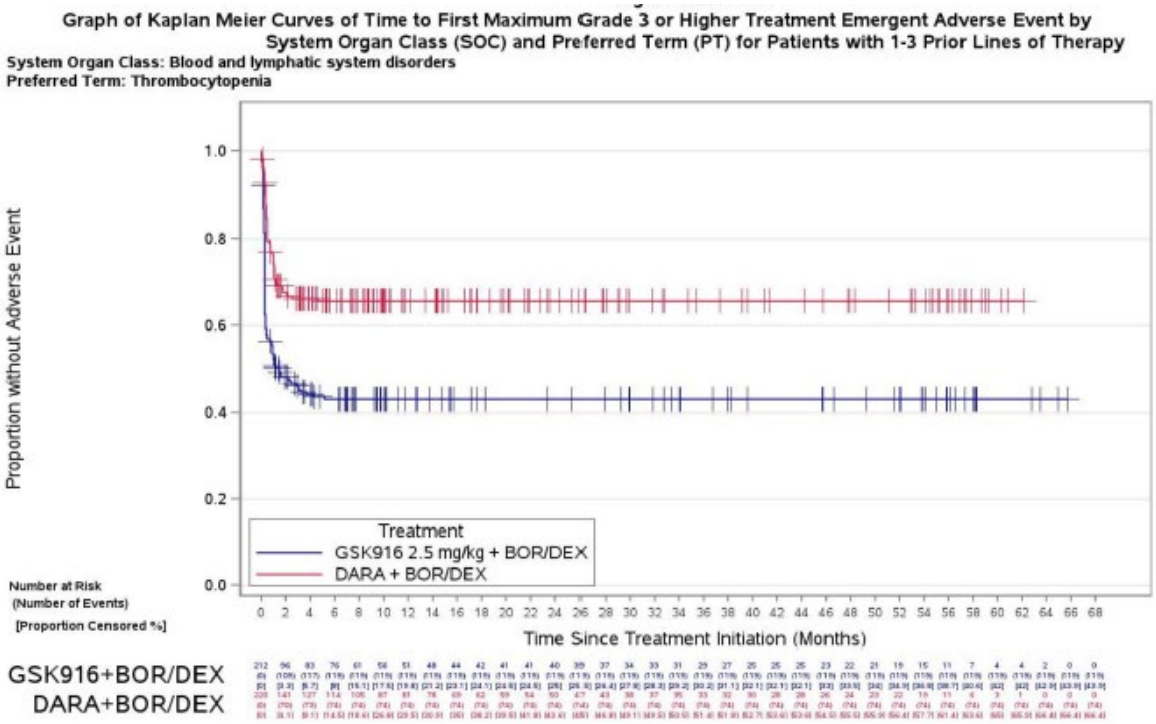

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

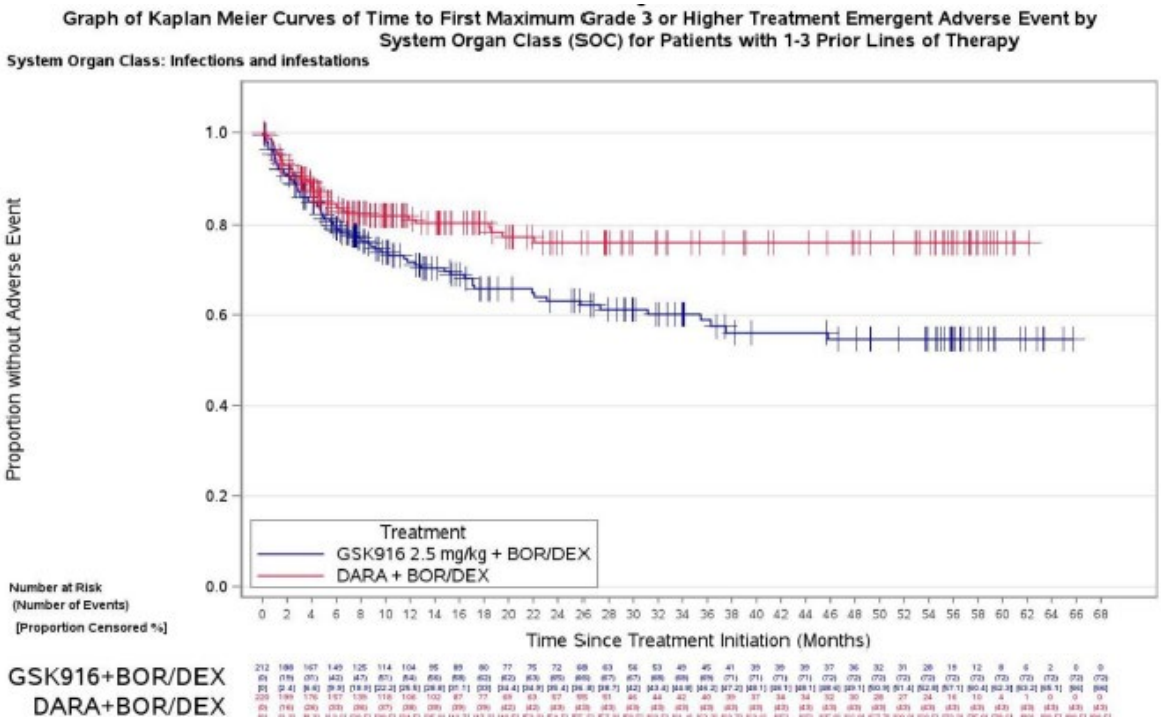

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

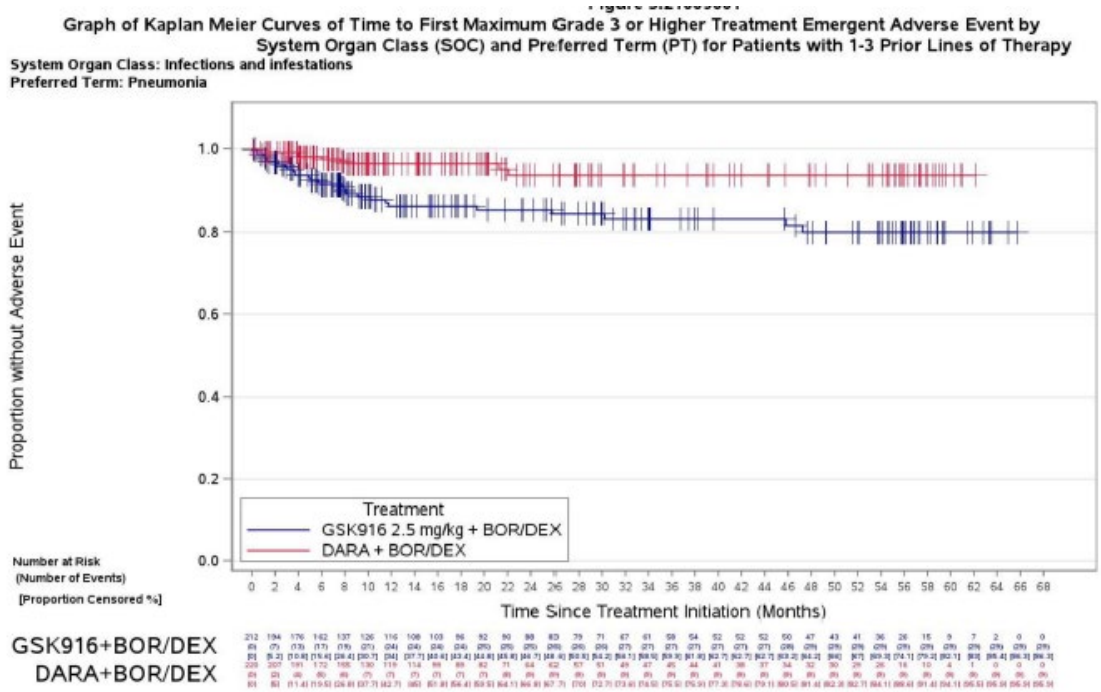

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

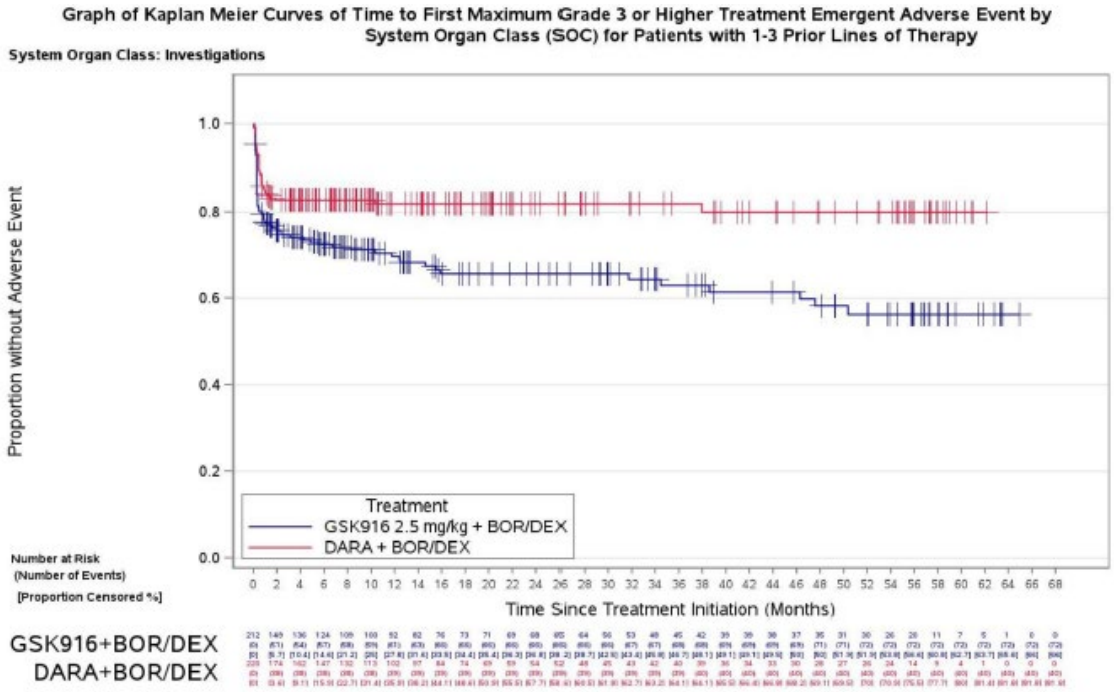

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

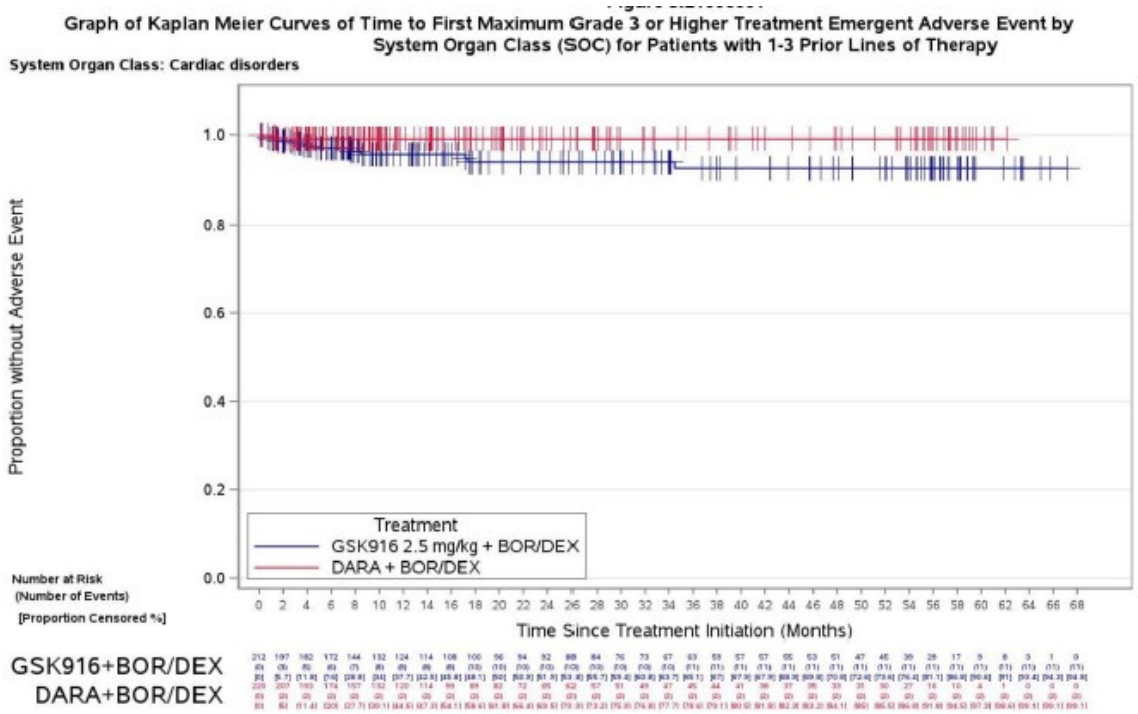

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen

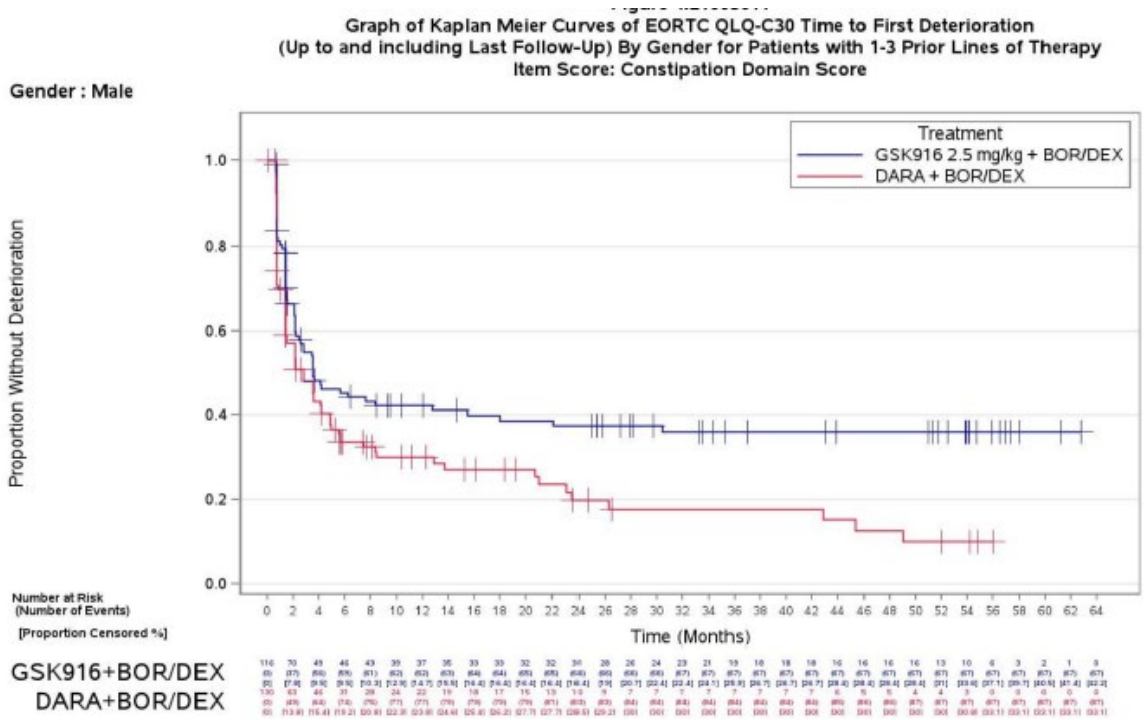

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Männer; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

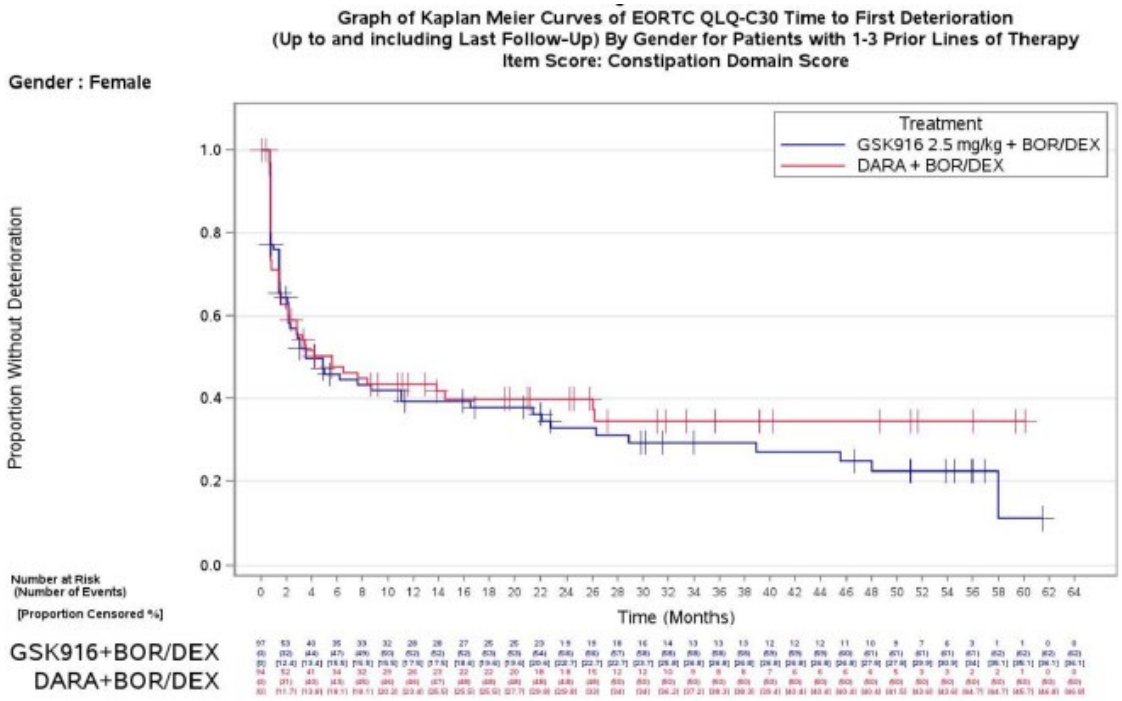

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Frauen; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

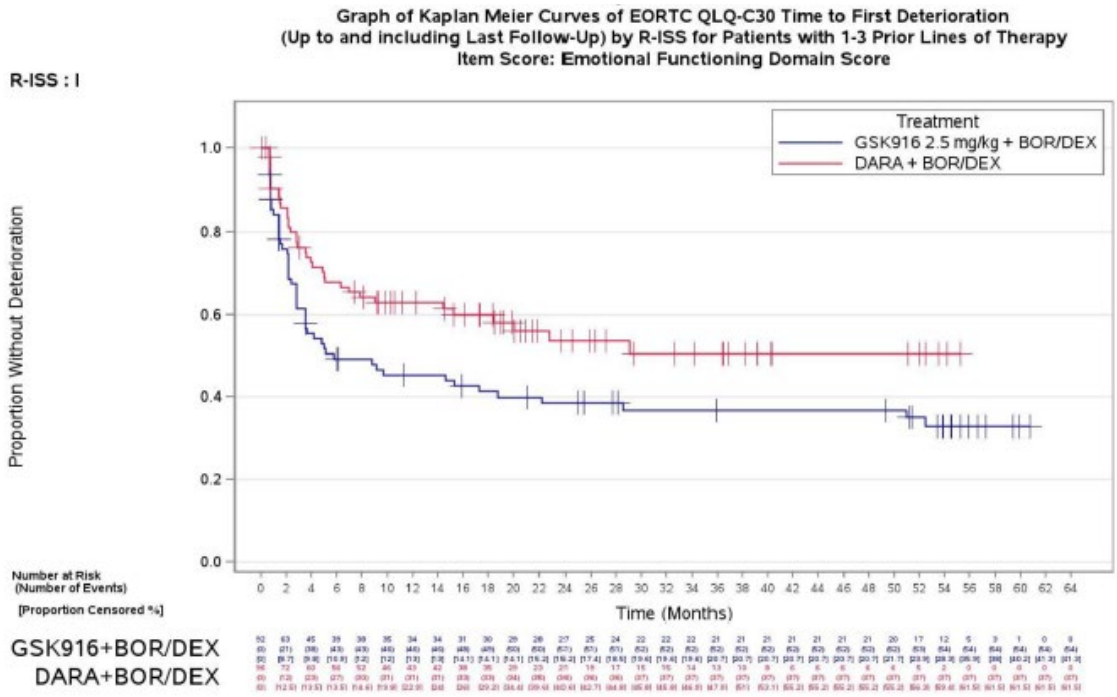

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), R-ISS-Stadium = I; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

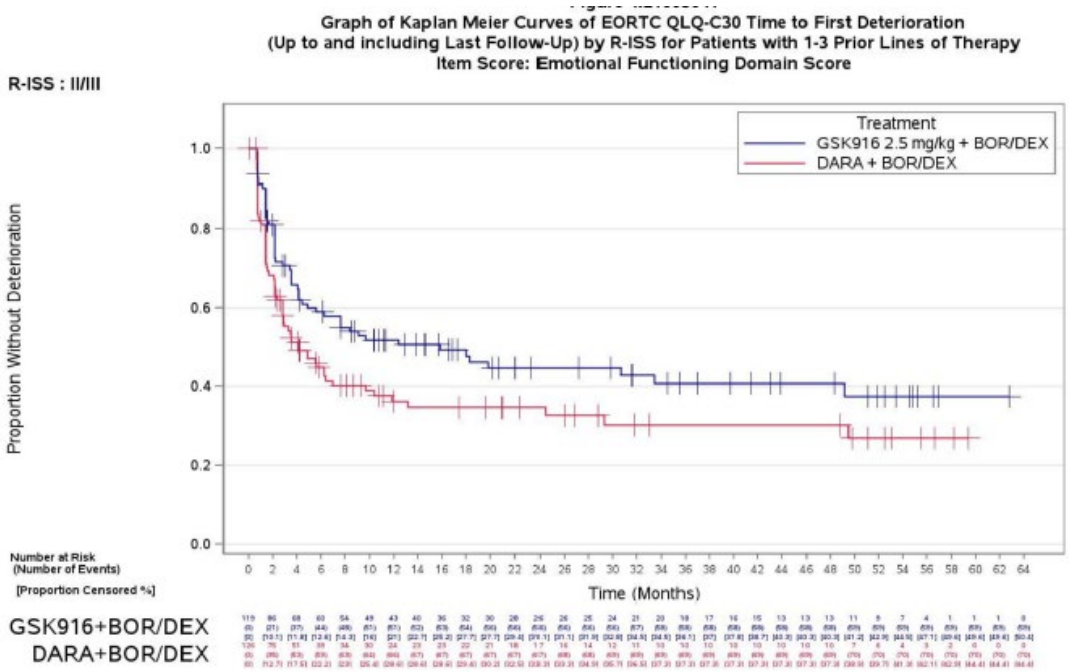

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), R-ISS-Stadium = II/III; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

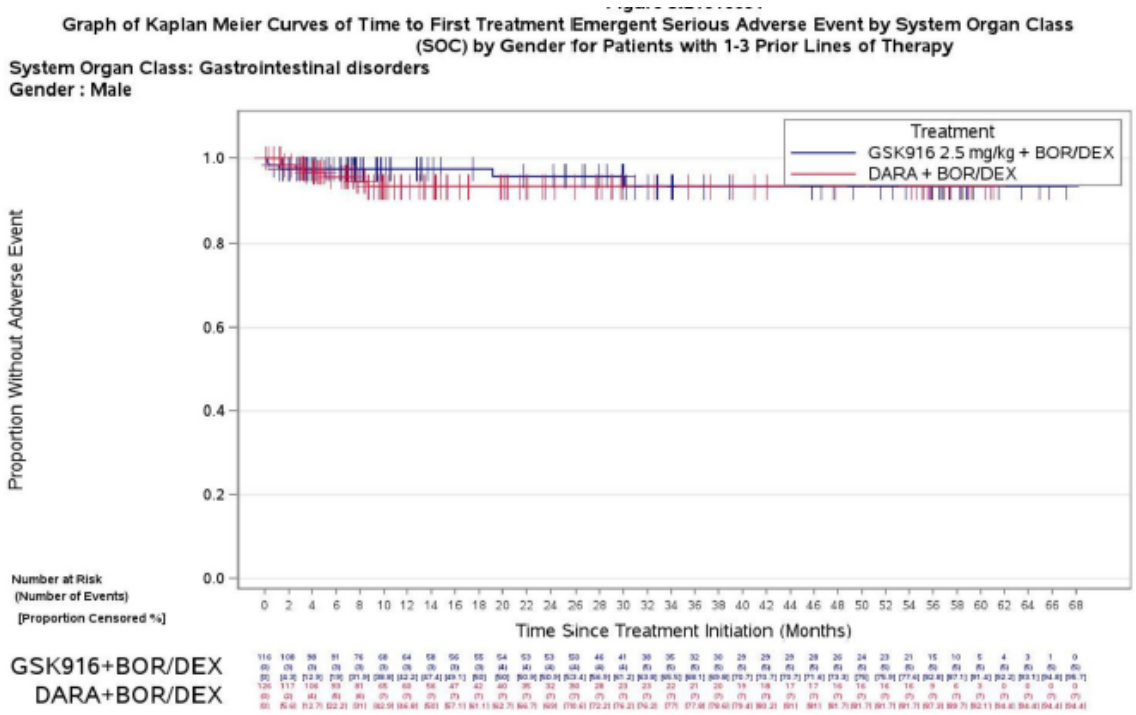

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (SOC. SUEs), Männer; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

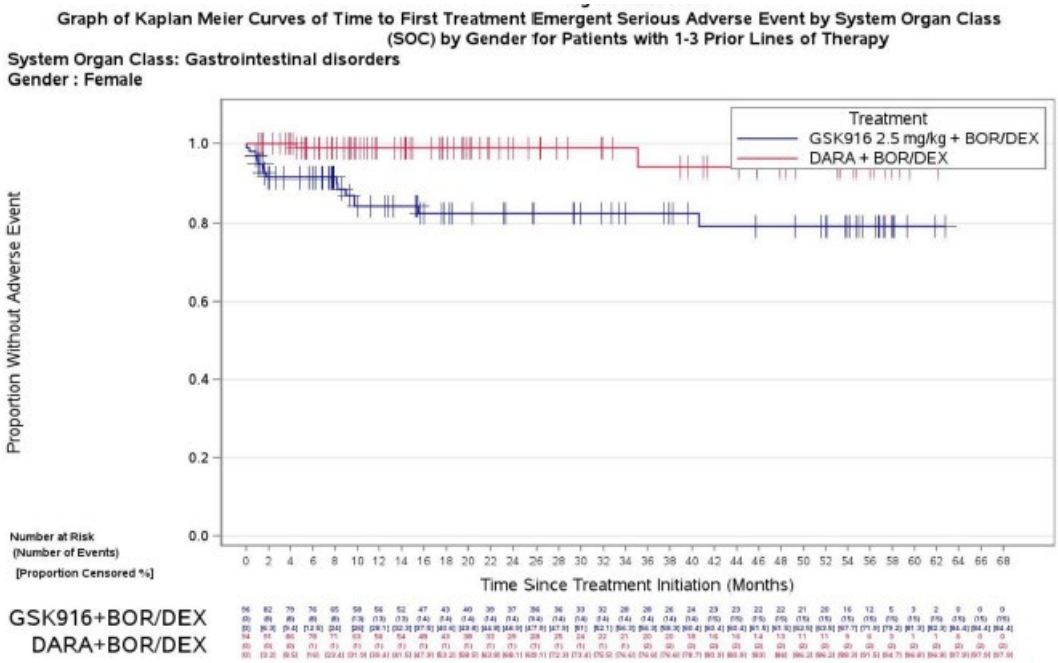

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gastrointestinale Erkrankungen (SOC. SUEs), Frauen; Studie DREAMM-7, Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

A.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien

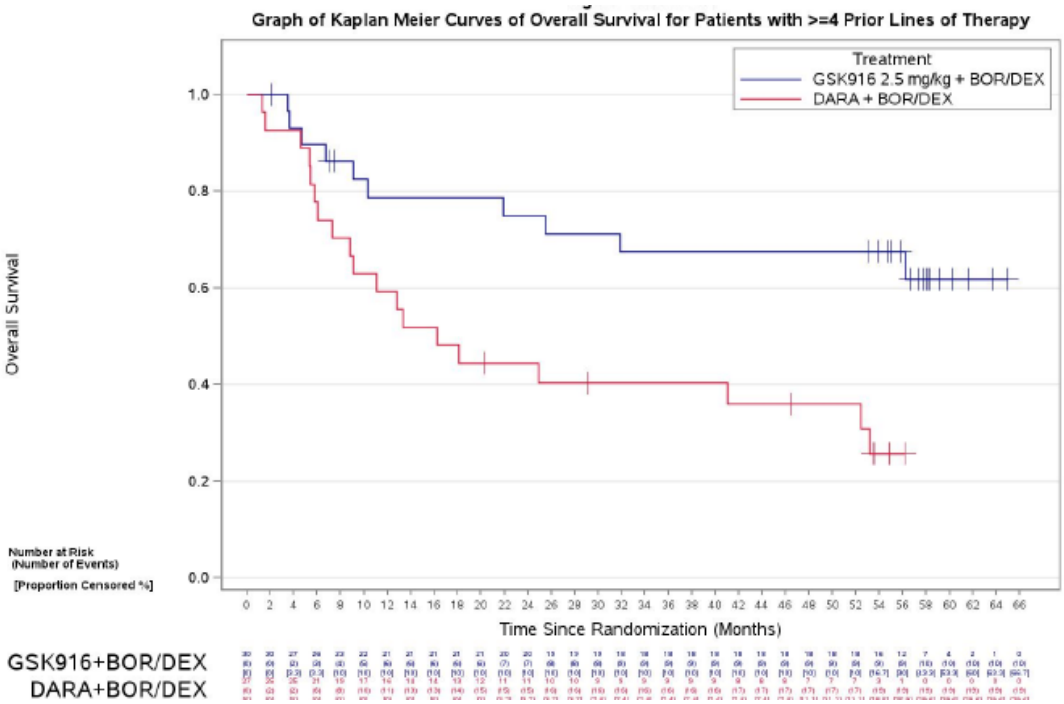

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

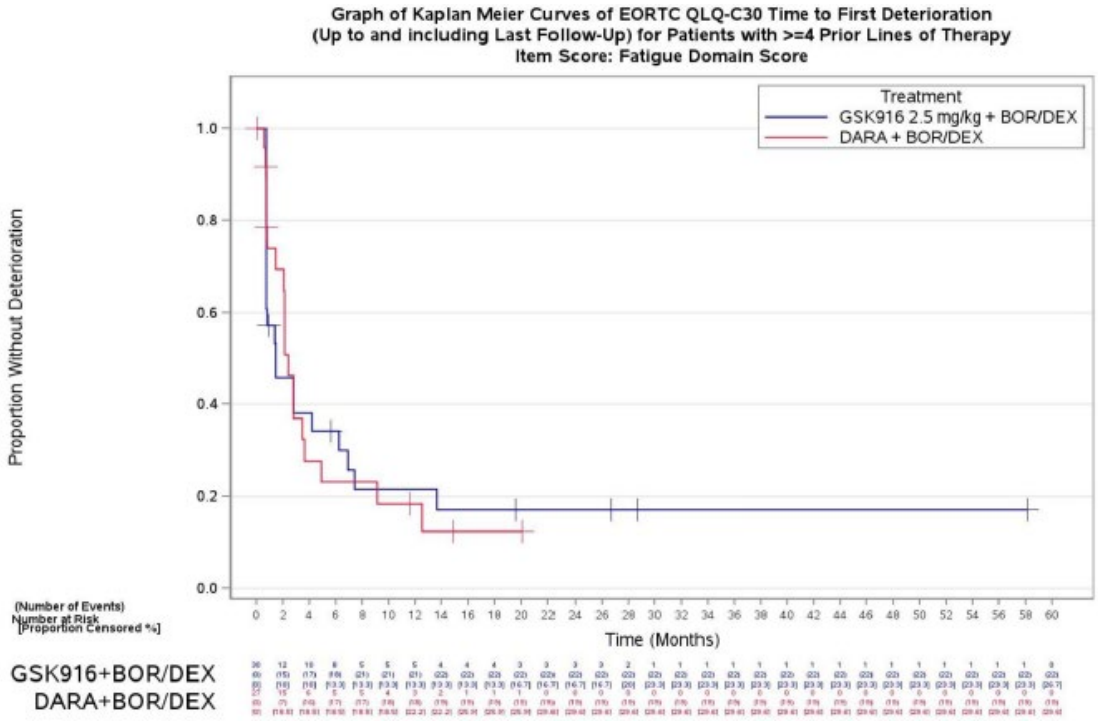

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

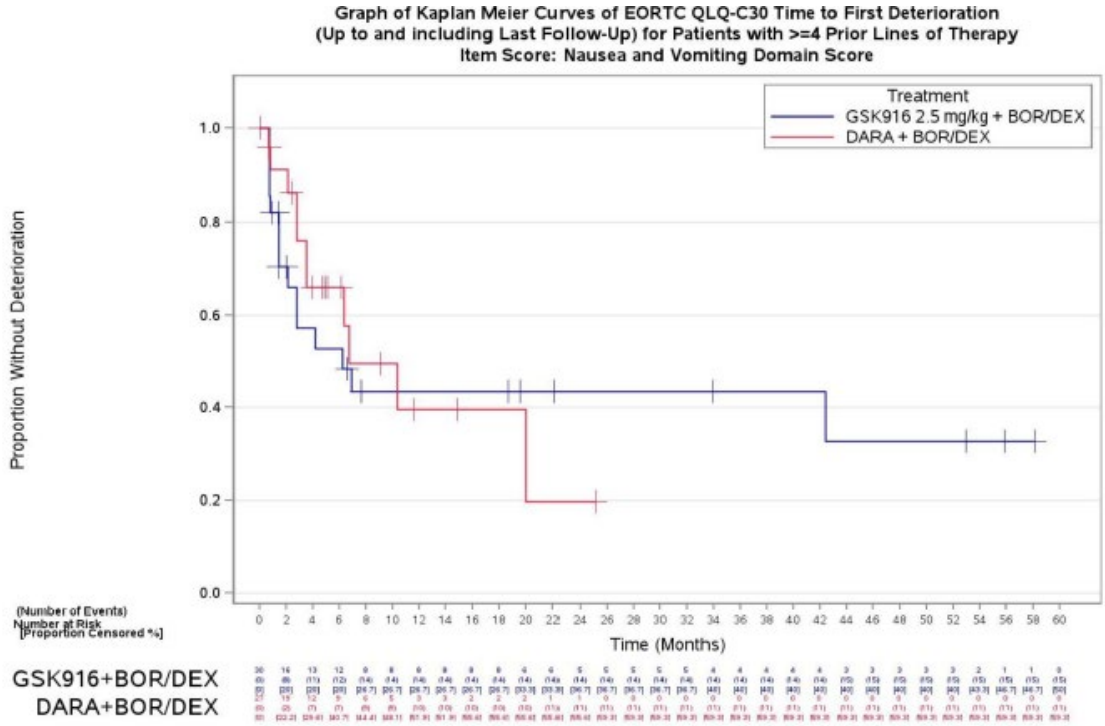

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

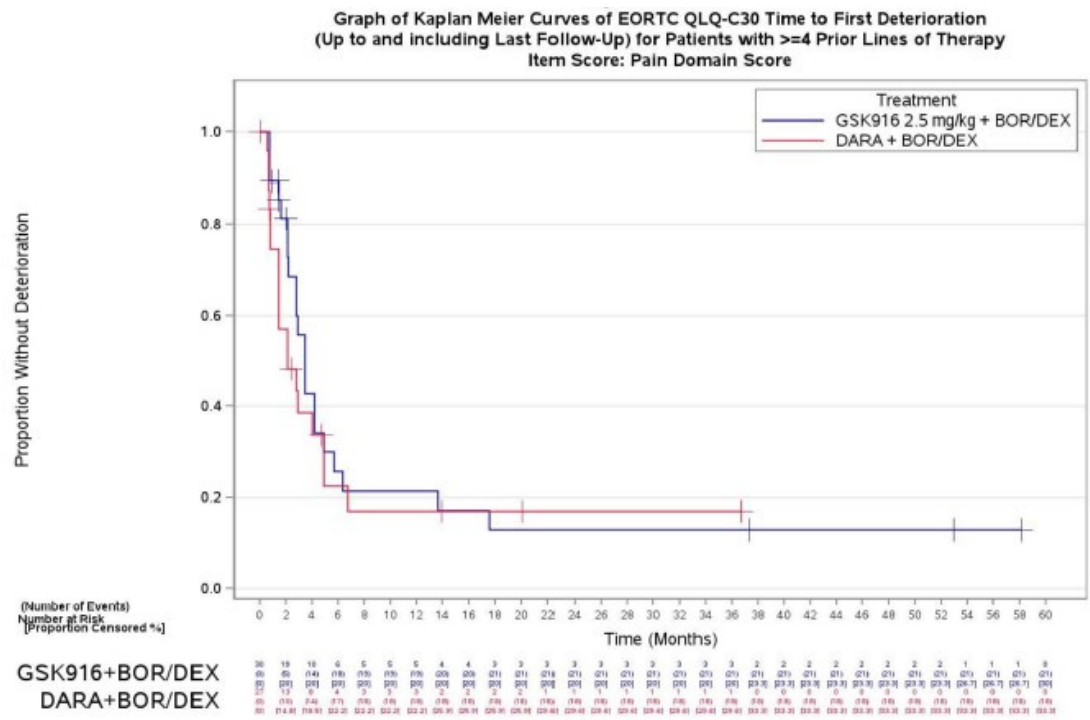

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

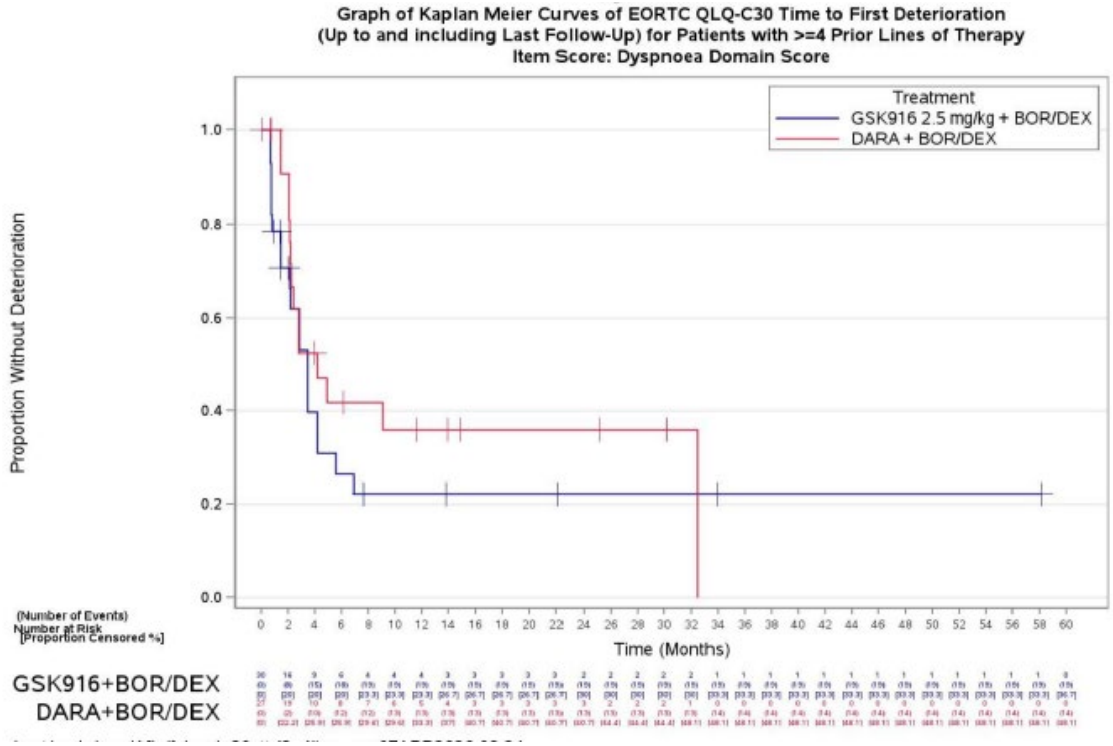

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

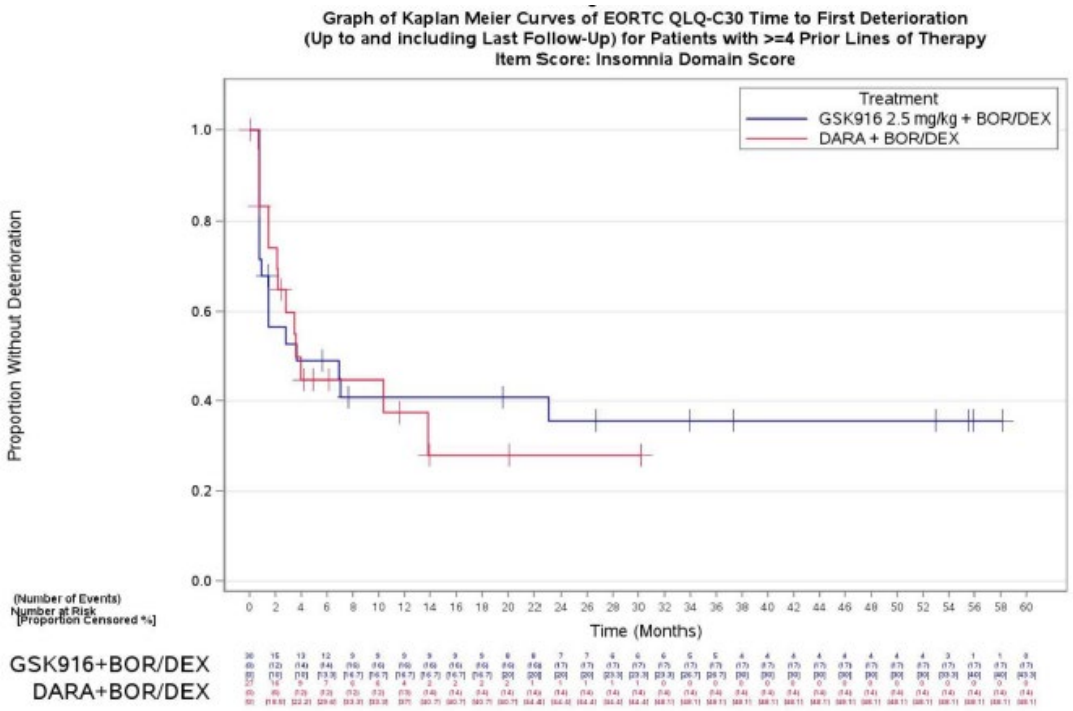

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

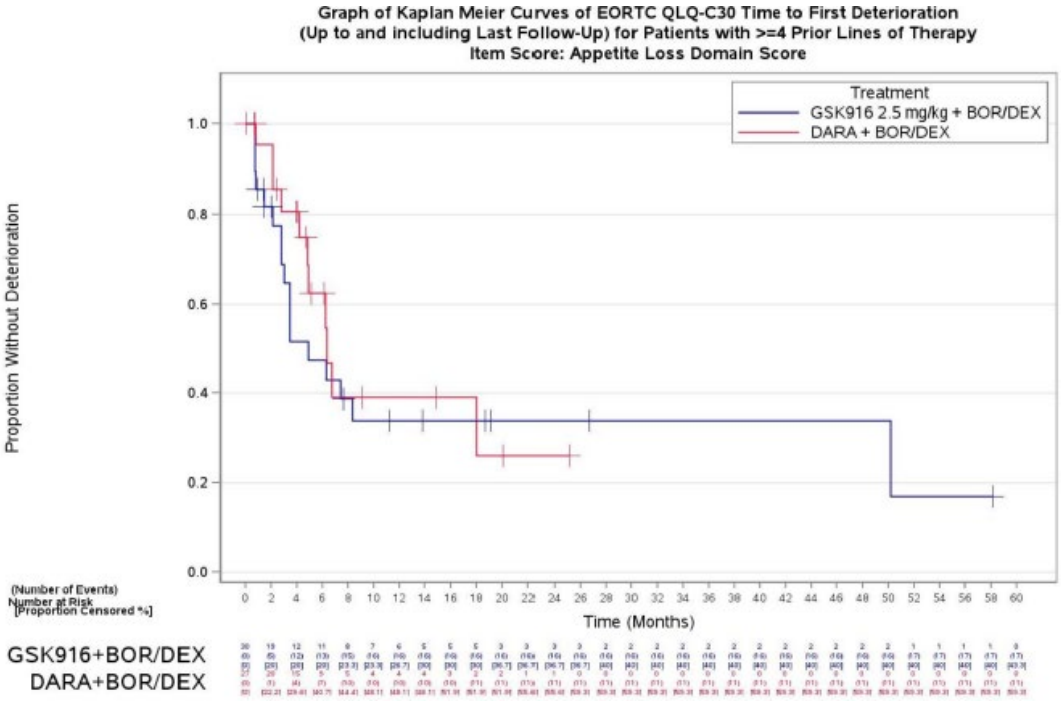

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

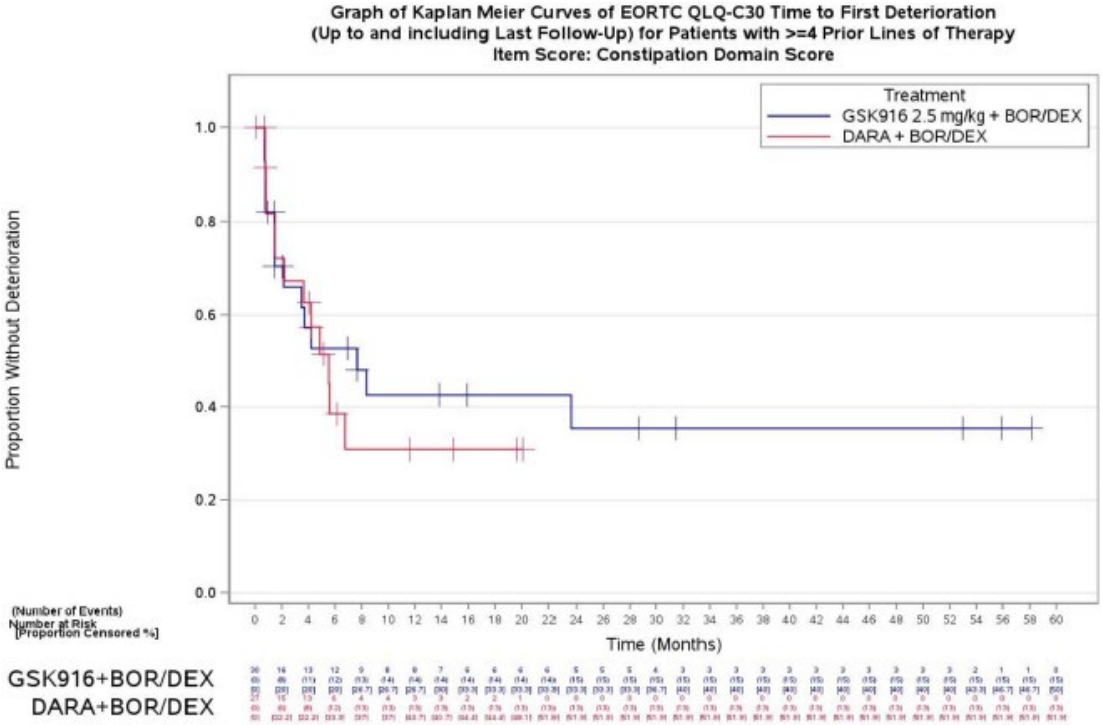

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

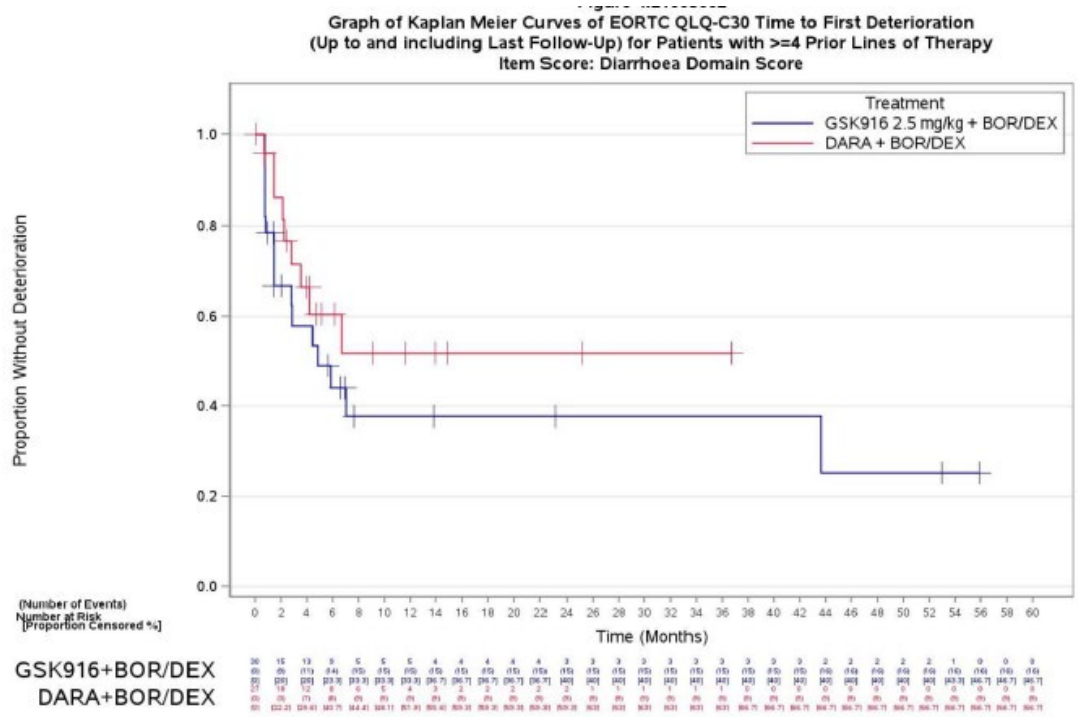

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

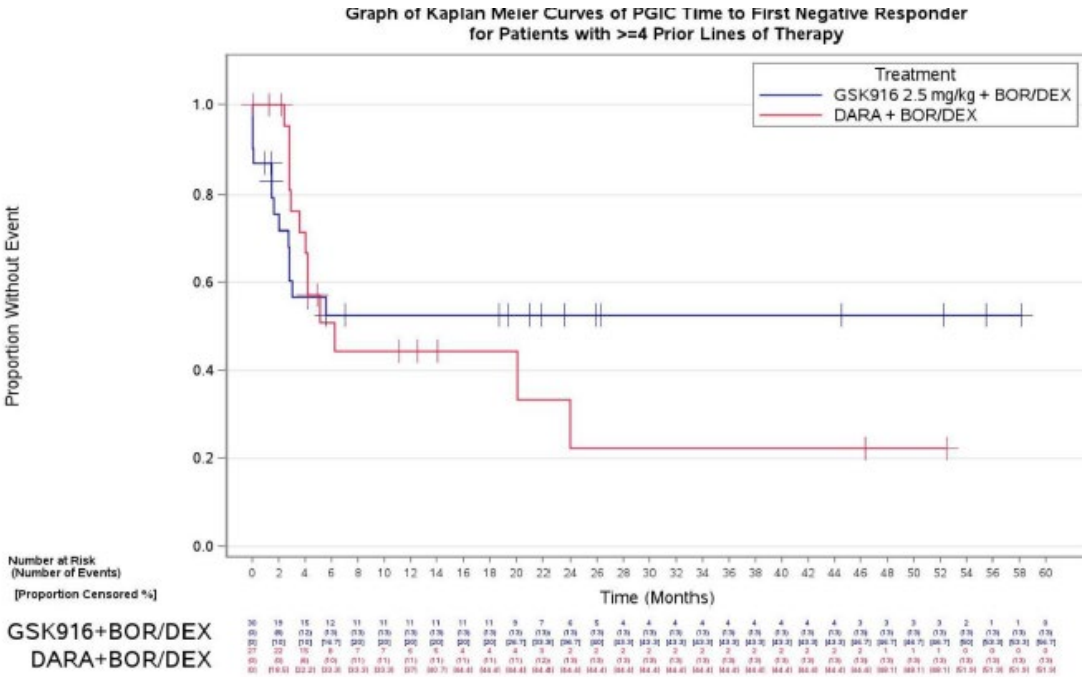

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIC, 1. Verschlechterung [viel schlechter“ oder „ein wenig schlechter“]); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

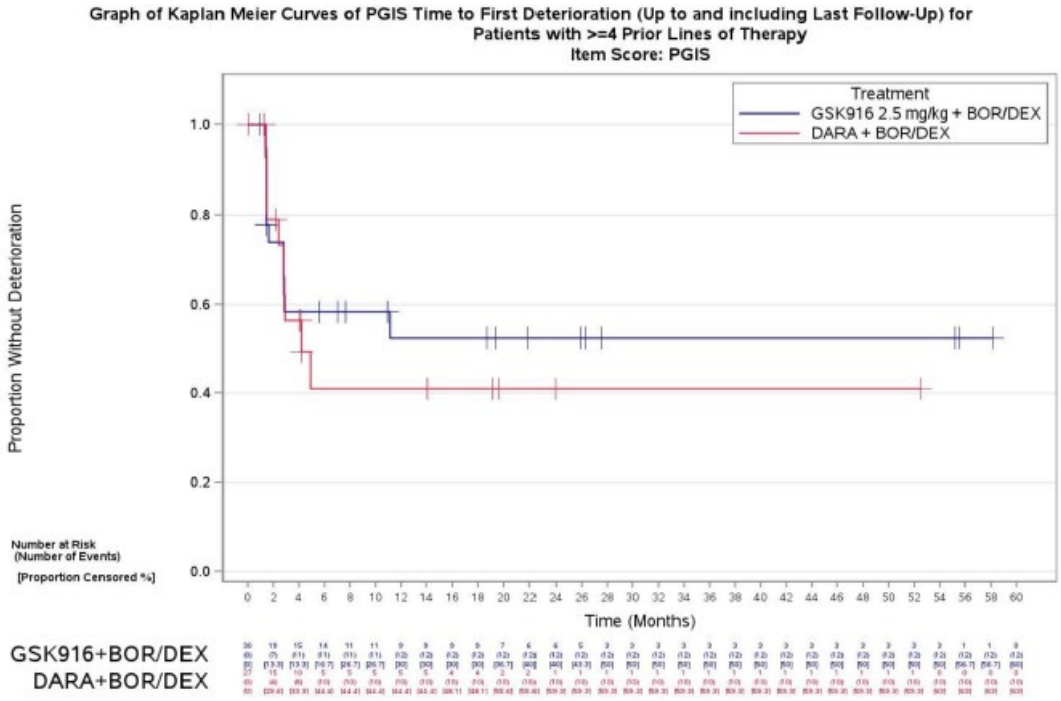

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIS, 1. Verschlechterung um ≥ 1 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

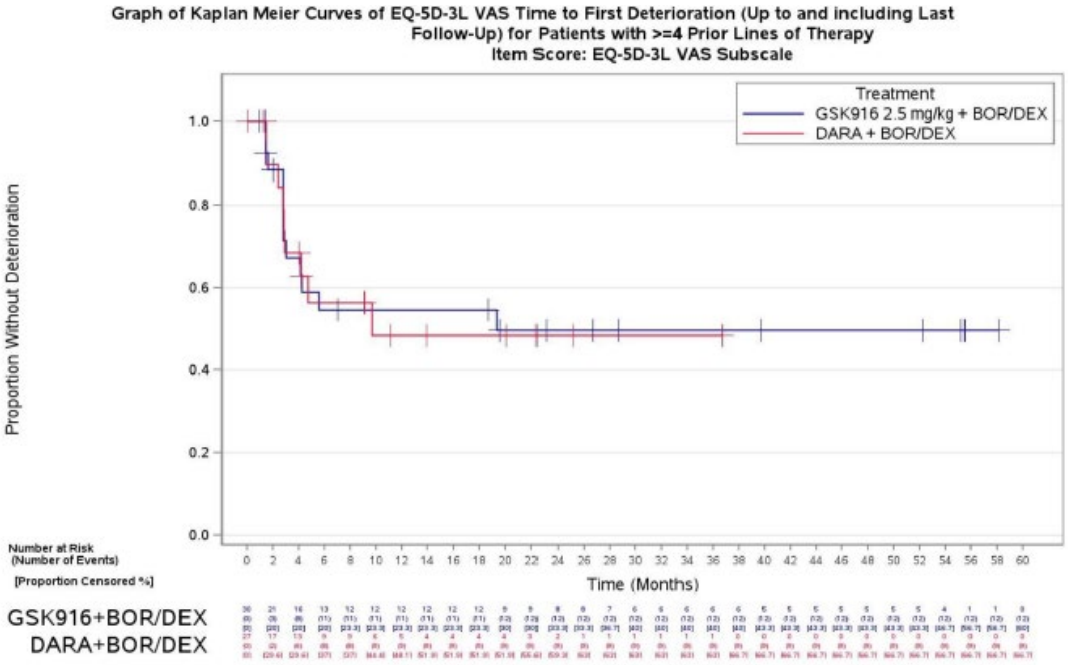

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (EQ-5D VAS, 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkt); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

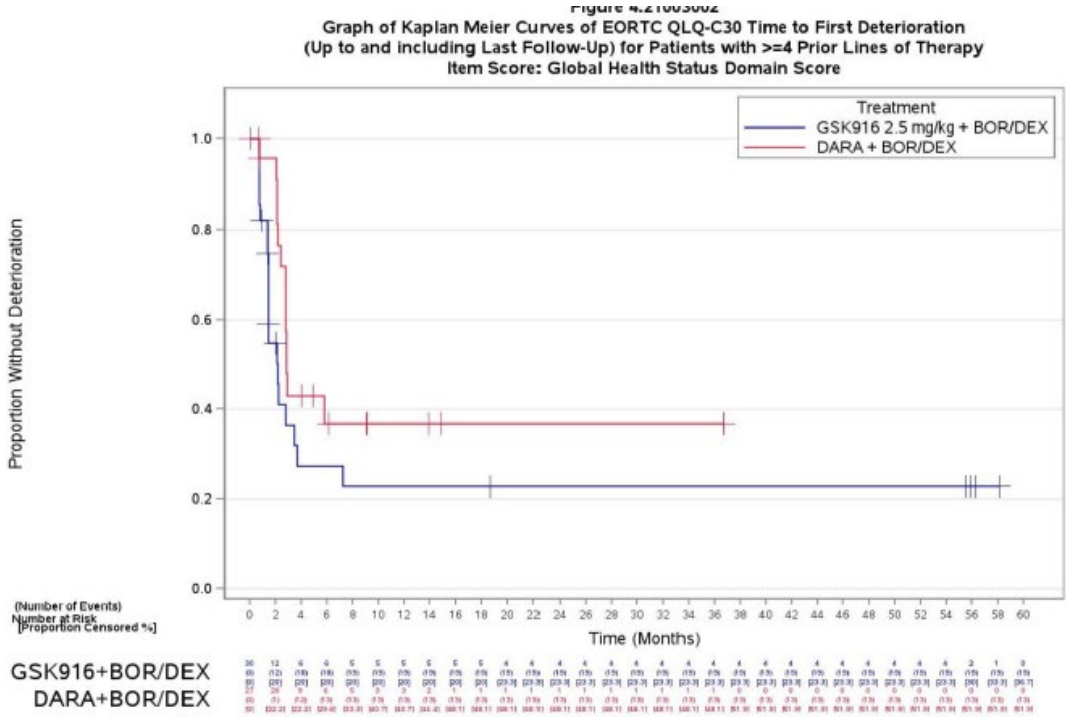

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

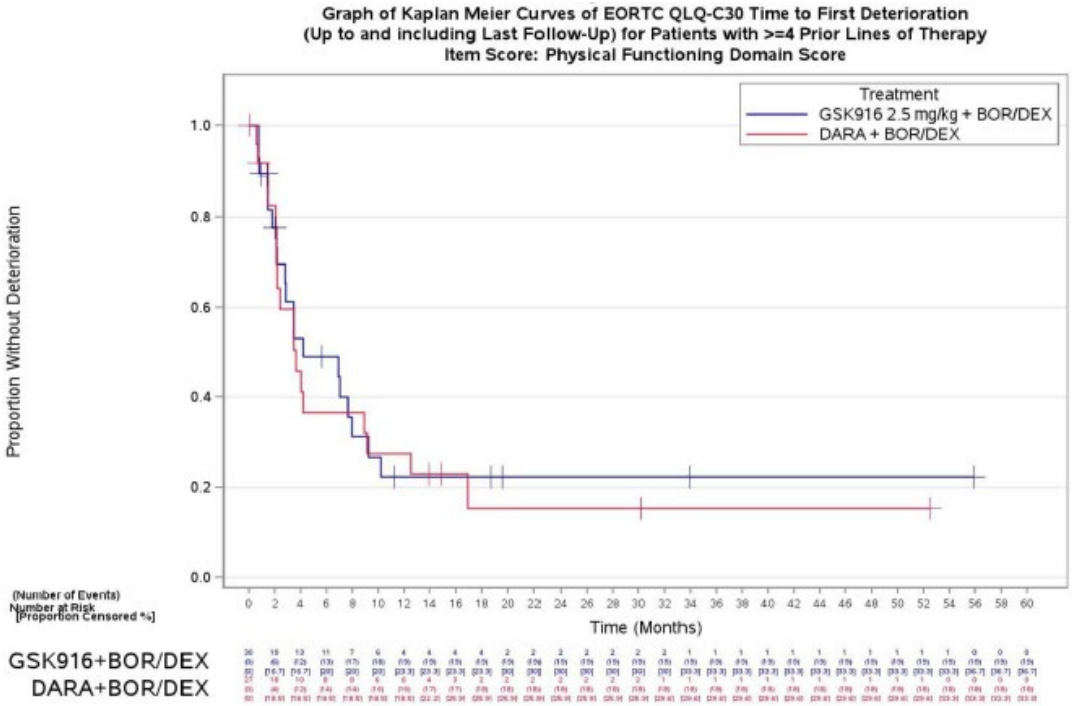

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

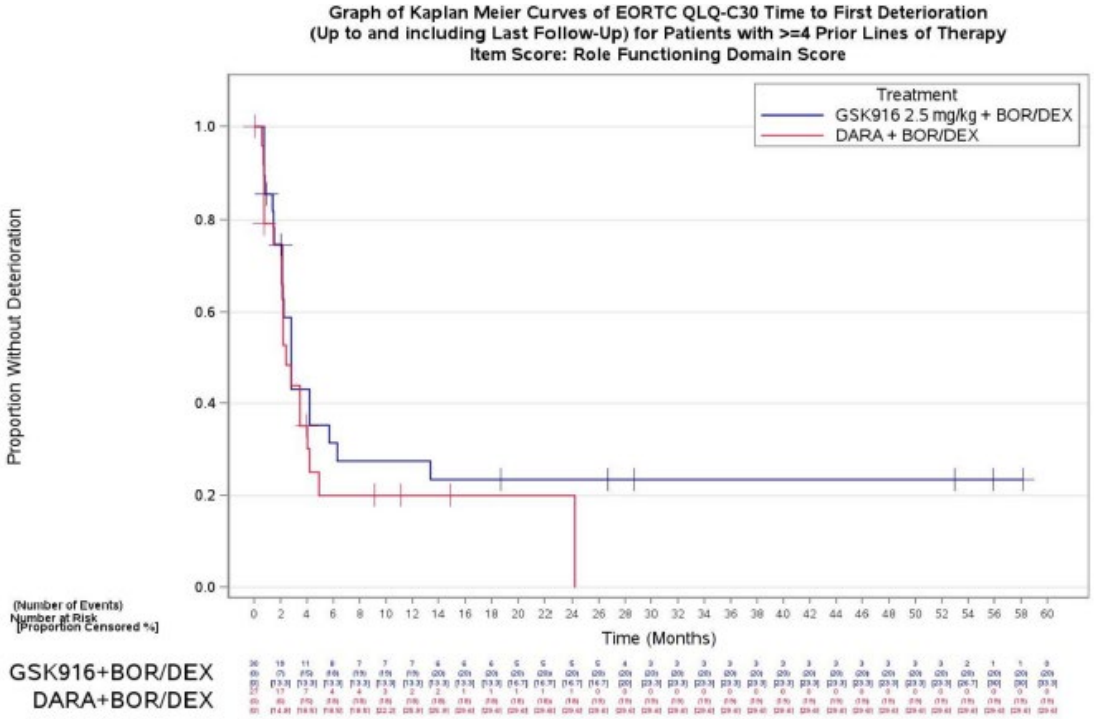

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

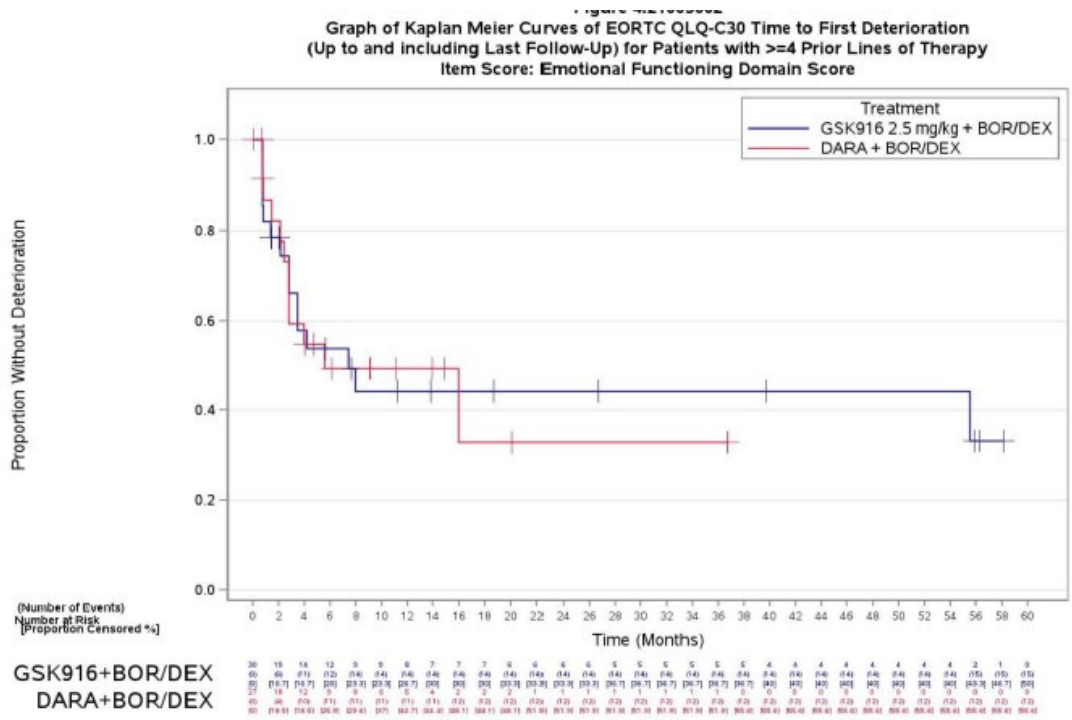

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

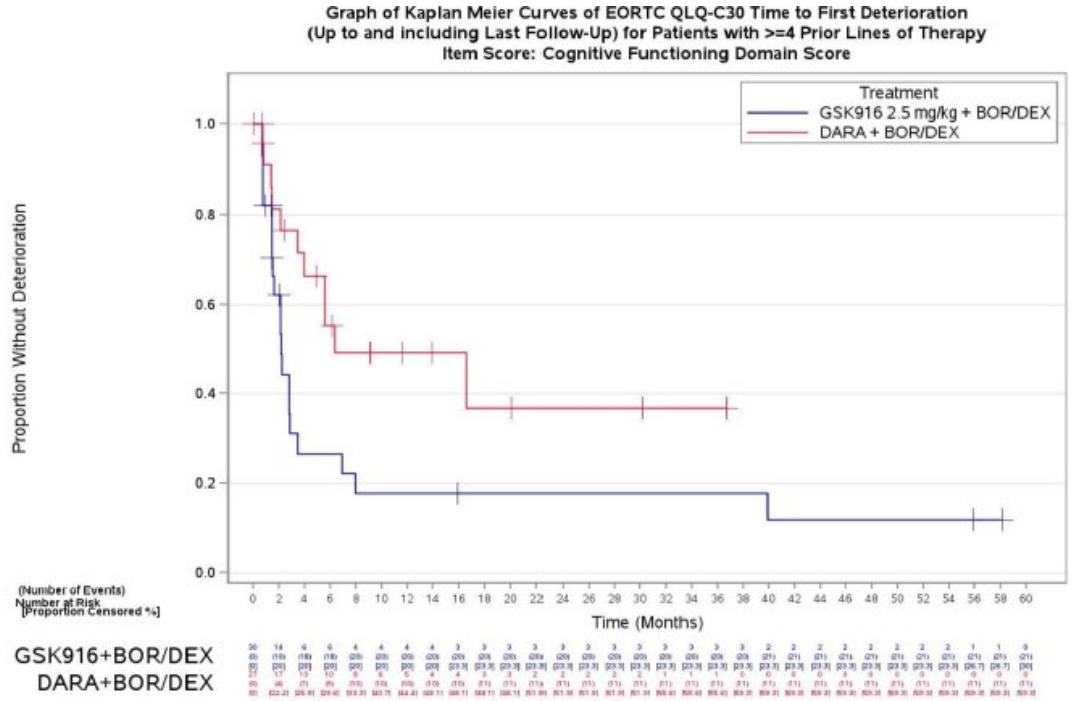

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

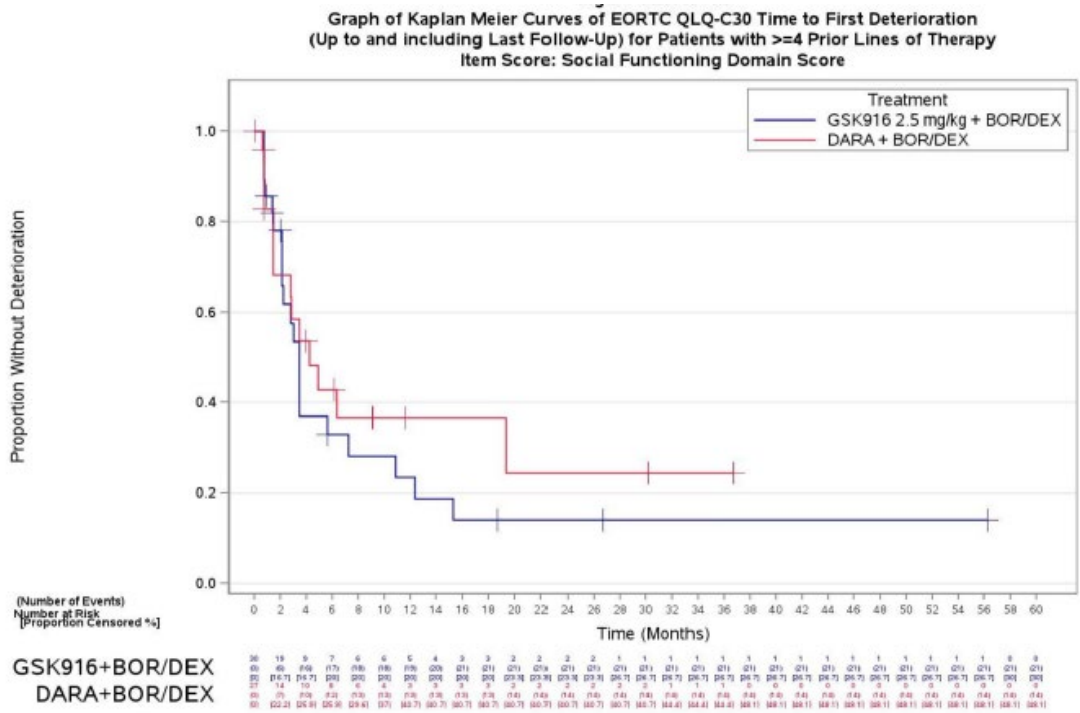

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

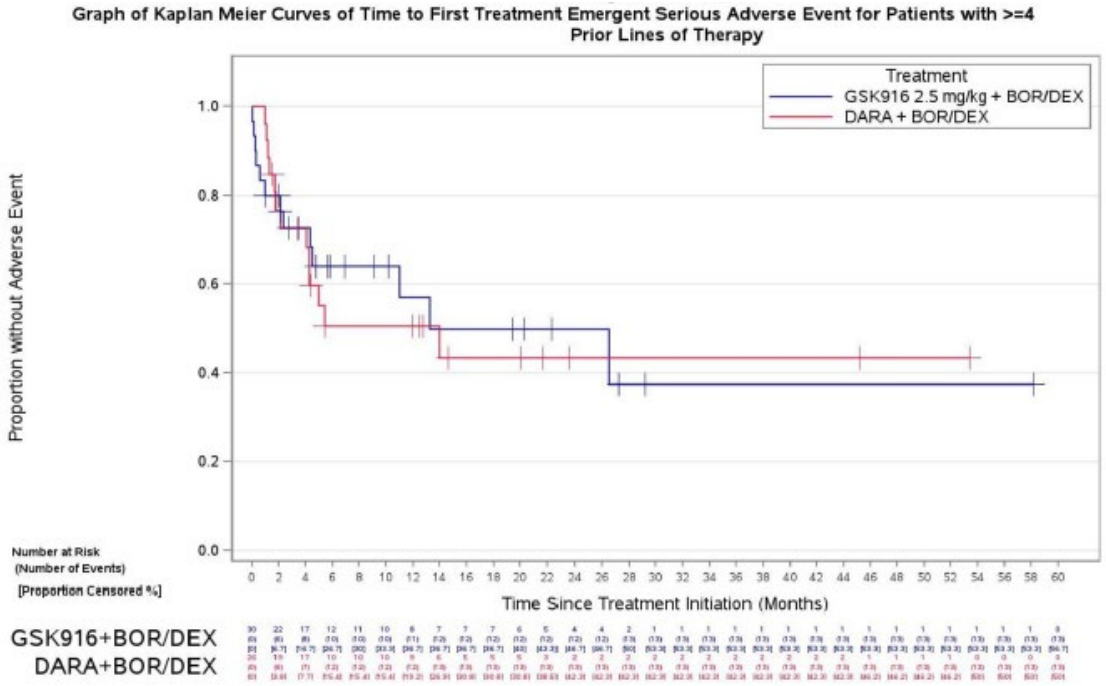

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

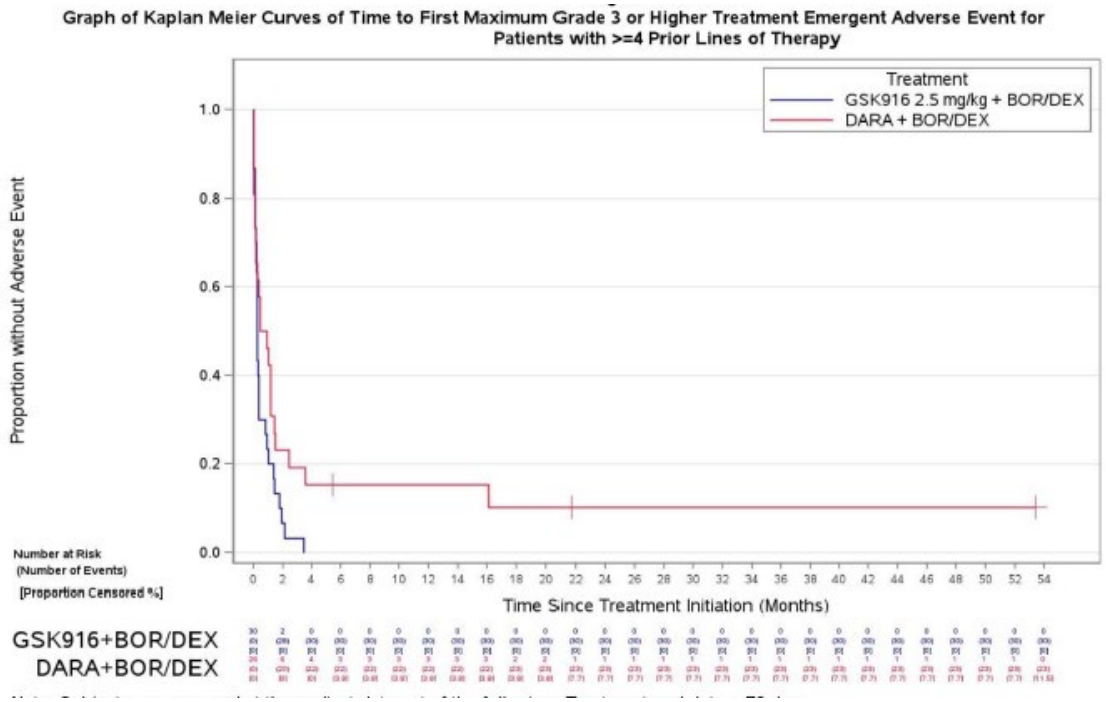

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

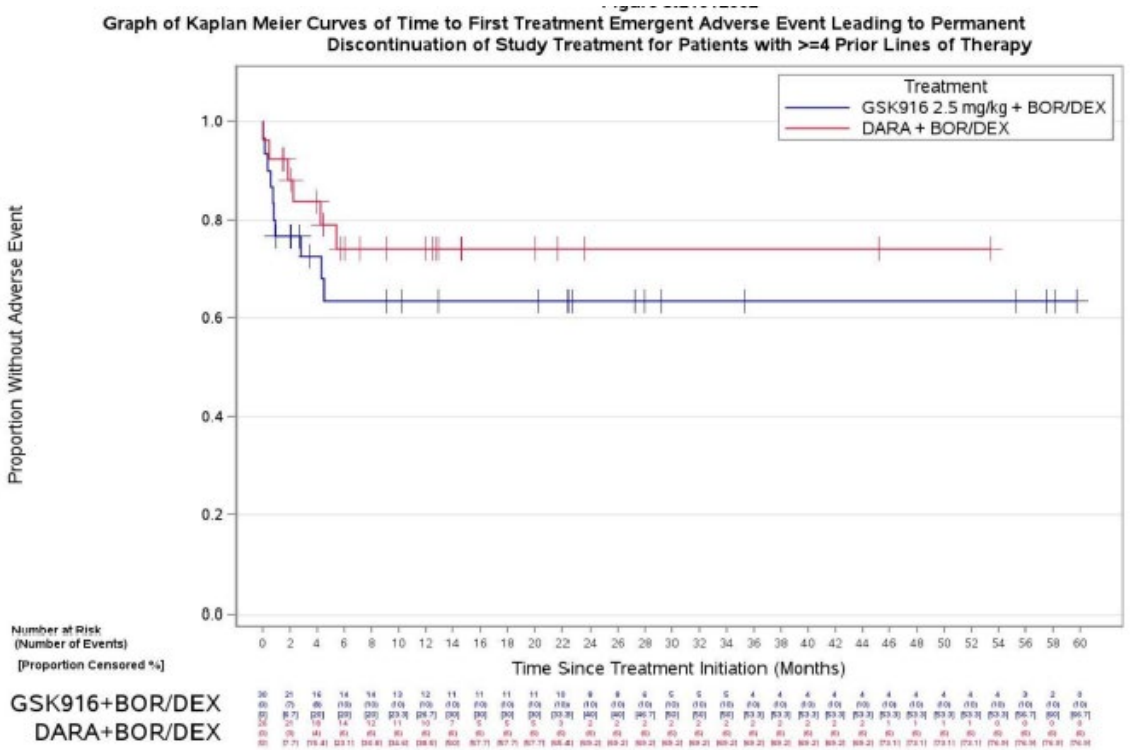

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

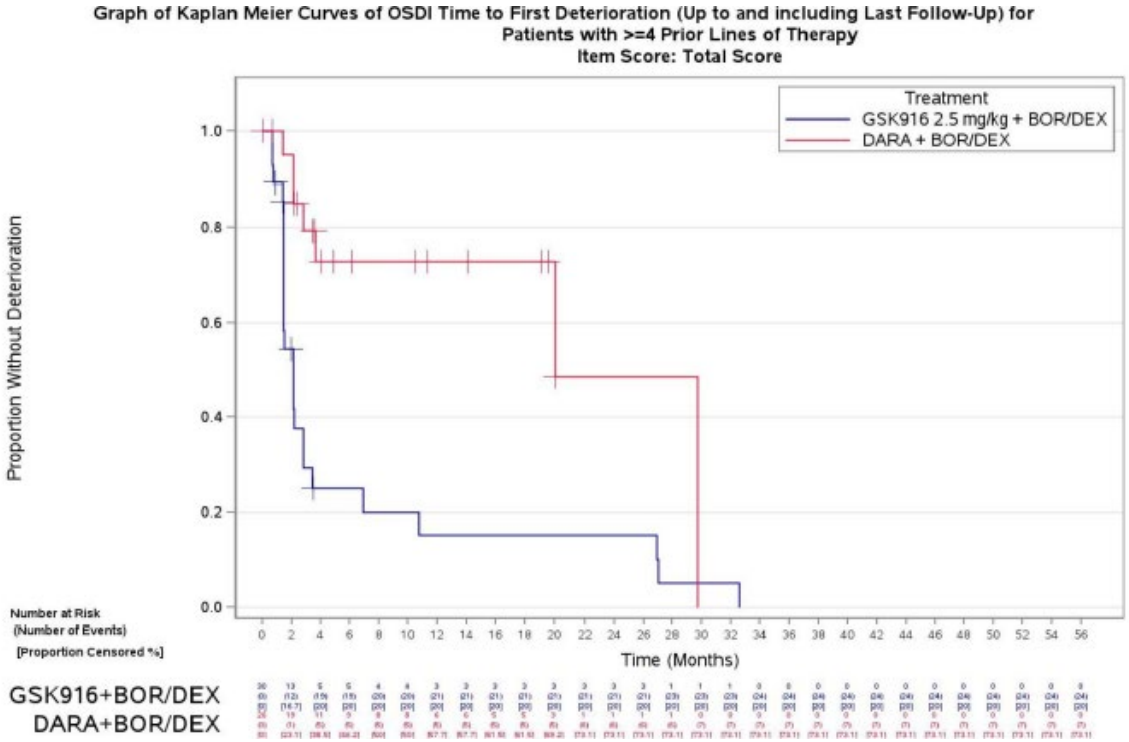

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenreizungen / Augentrockenheit (OSDI – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

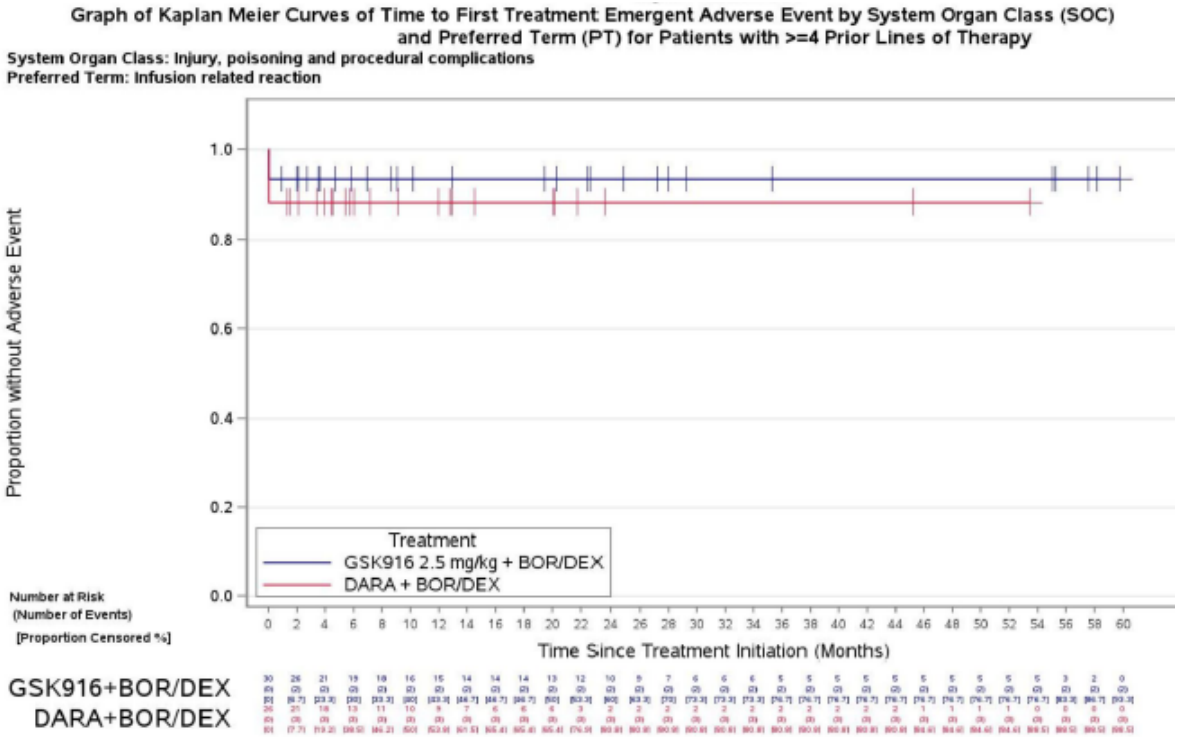

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion [PT, UEs]); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

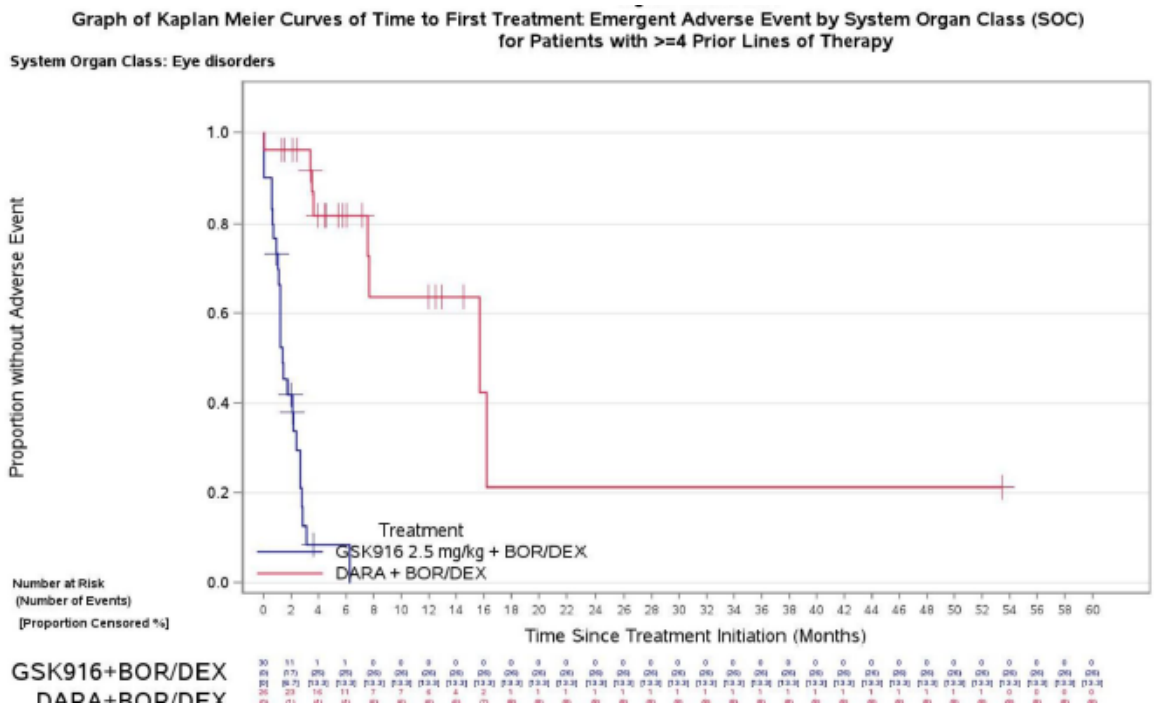

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

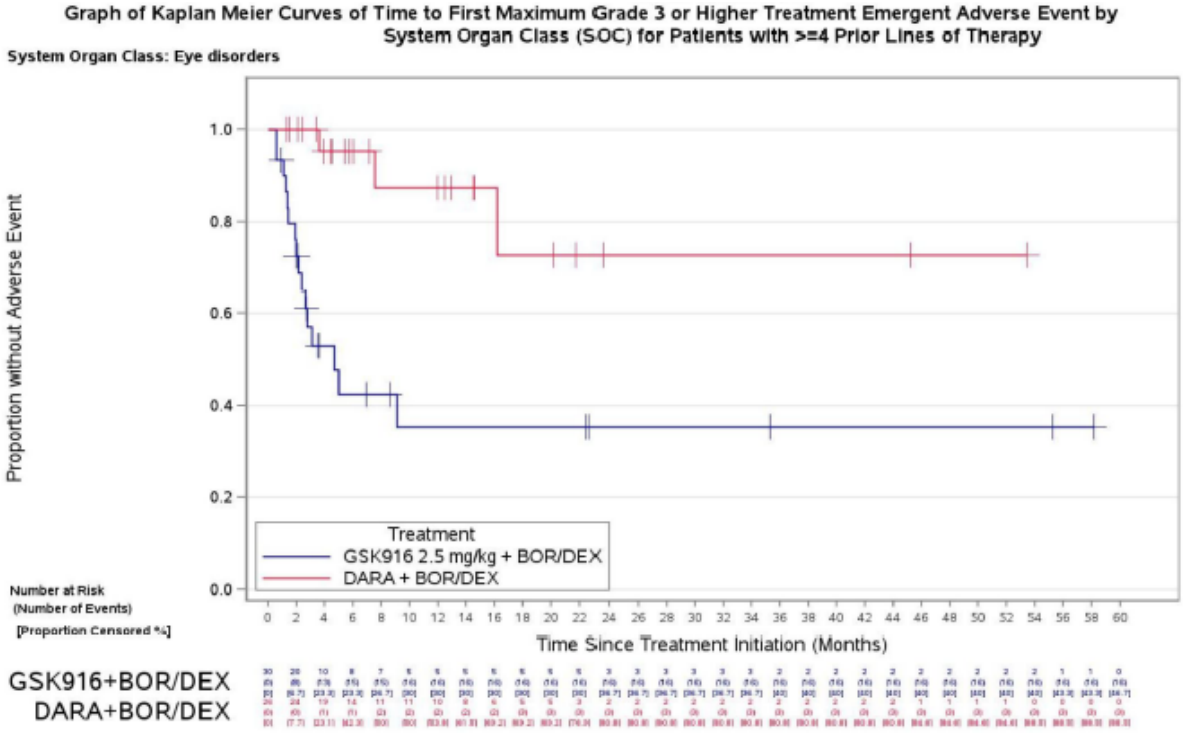

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

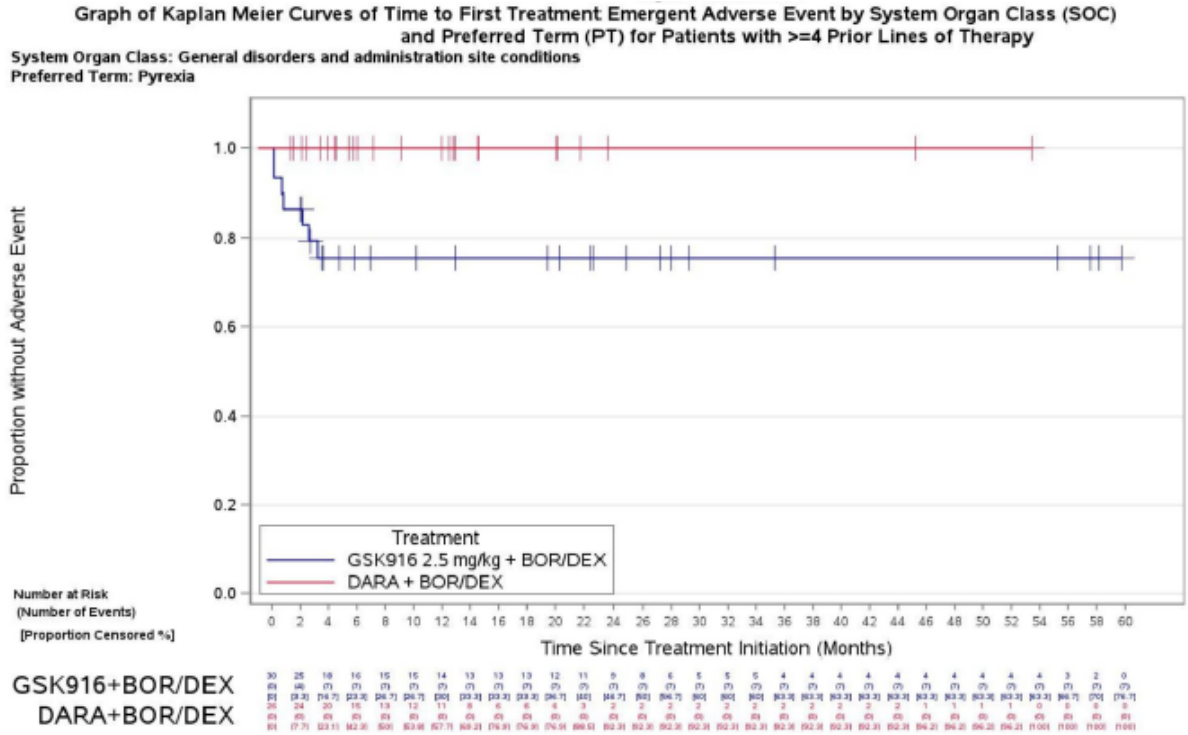

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fieber (PT, UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

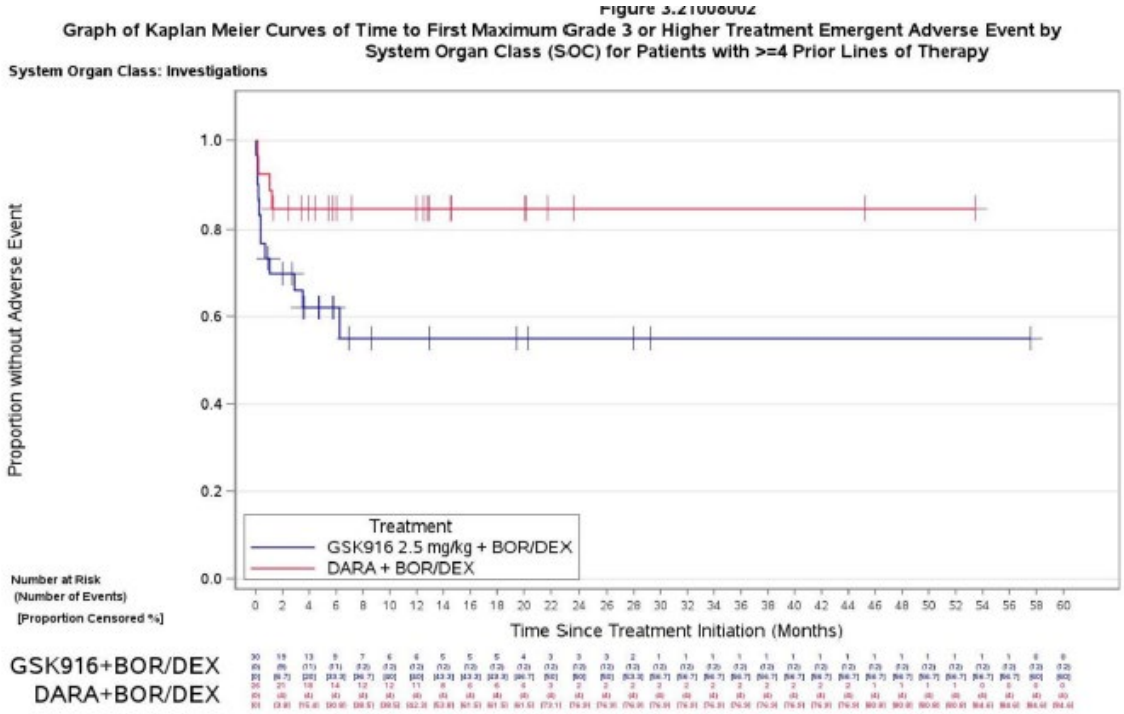

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie DREAMM-7, Patienten mit ≥ 4 Vortherapien (Datenschnitt: 09.01.2026)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ergebnisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

B.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien

Tabelle 14: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
DREAMM-7		
Gesamtrate UEs	212 (100)	220 (100)
Augenerkrankungen	170 (80)	88 (40)
Verschwommenes Sehen	143 (67)	26 (12)
Trockenes Auge	117 (55)	21 (10)
Photophobie	108 (51)	6 (3)
Fremdkörpergefühl im Auge	100 (47)	12 (5)
Augenreizung	98 (46)	14 (6)
Augenschmerzen	72 (34)	9 (4)
Katarakt	50 (24)	26 (12)
Tränensekretion verstärkt	23 (11)	9 (4)
Verminderte Sehschärfe	13 (6)	5 (2)
Sehverschlechterung	20 (9)	4 (2)
Doppeltsehen	12 (6)	1 (< 1)

Tabelle 14: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	164 (77)	140 (64)
Thrombozytopenie	150 (71)	103 (47)
Anämie	44 (21)	59 (27)
Neutropenie	32 (15)	27 (12)
Lymphopenie	23 (11)	21 (10)
Leukopenie	16 (8)	9 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	158 (75)	153 (70)
COVID-19	59 (28)	48 (22)
Infektion der oberen Atemwege	51 (24)	49 (22)
Pneumonie	47 (22)	21 (10)
Bronchitis	23 (11)	16 (7)
Harnwegsinfektion	23 (11)	22 (10)
Nasopharyngitis	16 (8)	7 (3)
Konjunktivitis	12 (6)	3 (1)
Grippe	14 (7)	12 (5)
Atemwegsinfektion	13 (6)	10 (5)
Sinusitis	8 (4)	11 (5)
Infektion der unteren Atemwege	10 (5)	8 (4)
COVID-19-Lungenentzündung	8 (4)	10 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	146 (69)	147 (67)
Periphere sensorische Neuropathie	53 (25)	45 (20)
Periphere Neuropathie	47 (22)	55 (25)
Schwindelgefühl	22 (10)	21 (10)
Kopfschmerzen	20 (9)	18 (8)
Parästhesie	14 (7)	14 (6)
Polyneuropathie	13 (6)	12 (5)
Neuralgie	9 (4)	11 (5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	131 (62)	137 (62)
Diarrhö	75 (35)	73 (33)
Obstipation	43 (20)	54 (25)
Übelkeit	31 (15)	29 (13)
Abdominalschmerz	20 (9)	14 (6)
Erbrechen	16 (8)	27 (12)

Tabelle 14: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
Bauch aufgetrieben	7 (3)	10 (5)
Dyspepsie	6 (3)	10 (5)
Schmerzen Oberbauch	7 (3)	14 (6)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	6 (3)	15 (7)
Untersuchungen	133 (63)	95 (43)
Thrombozytenzahl vermindert	45 (21)	37 (17)
Alaninaminotransferase erhöht	45 (21)	29 (13)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	38 (18)	13 (6)
Aspartataminotransferase erhöht	34 (16)	14 (6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	26 (12)	8 (4)
Gewicht verringert	16 (8)	9 (4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	14 (7)	3 (1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (5)	5 (2)
Leukozytenzahl erniedrigt	8 (4)	12 (5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	9 (4)	13 (6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (3)	15 (7)
Kreatinin im Blut erhöht	7 (3)	12 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	116 (55)	121 (55)
Ermüdung	41 (19)	44 (20)
Fieber	40 (19)	26 (12)
Ödem peripher	27 (13)	21 (10)
Asthenie	20 (9)	21 (10)
Periphere Schwellung	4 (2)	10 (5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	89 (42)	94 (43)
Hypokaliämie	27 (13)	22 (10)
Appetit vermindert	23 (11)	22 (10)
Hyperglykämie	14 (7)	27 (12)
Eisenmangel	11 (5)	4 (2)
Hypokalzämie	8 (4)	16 (7)
Hypophosphatämie	4 (2)	11 (5)
Hypomagnesiämie	4 (2)	10 (5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	77 (36)	102 (46)

Tabelle 14: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
Rückenschmerzen	24 (11)	38 (17)
Arthralgie	22 (10)	30 (14)
Schmerz in einer Extremität	13 (6)	26 (12)
Knochenschmerzen	12 (6)	11 (5)
Muskelspasmen	10 (5)	8 (4)
Brustschmerzen die Skelett-muskulatur betreffend	4 (2)	13 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	63 (30)	81 (37)
Husten	30 (14)	36 (16)
Dyspnoe	10 (5)	19 (9)
Schmerzen im Oropharynx	3 (1)	10 (5)
Psychiatrische Erkrankungen	51 (24)	62 (28)
Schlaflosigkeit	33 (16)	46 (21)
Gefäßerkrankungen	51 (24)	39 (18)
Hypertonie	28 (13)	18 (8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44 (21)	79 (36)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	6 (3)	40 (18)
Sturz	4 (2)	11 (5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (19)	46 (21)
Ausschlag	5 (2)	12 (5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (19)	24 (11)
Proteinurie	12 (6)	0 (0)
Herzerkrankungen	28 (13)	17 (8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (9)	14 (6)
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (8)	8 (4)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (5)	4 (2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (3)	18 (8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU (Modul 4 [Addendum]) übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 15: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason N = 220**
DREAMM-7		
Gesamtrate SUE	119 (56)	84 (38)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (5)	6 (3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (34)	42 (19)
Pneumonie	29 (14)	9 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (9)	9 (4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (7)	14 (6)
Pyrexia	11 (5)	10 (5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (7)	15 (7)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU (Modul 4 [Addendum]) übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 16: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
DREAMM-7		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3)	201 (95)	175 (80)
Augenerkrankungen	85 (40)	15 (7)
Verschwommenes Sehen	47 (22)	3 (1)
Katarakt	17 (8)	8 (4)
Trockenes Auge	16 (8)	0 (0)
Augenreizung	12 (6)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	132 (62)	96 (44)
Thrombozytopenie	119 (56)	74 (34)
Anämie	17 (8)	20 (9)
Neutropenie	26 (12)	15 (7)
Lymphopenie	12 (6)	15 (7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (34)	43 (20)
Pneumonie	29 (14)	9 (4)
COVID-19	12 (6)	8 (4)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (11)	25 (11)
Periphere Neuropathie	3 (1)	10 (5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (14)	20 (9)
Diarrhö	10 (5)	8 (4)
Untersuchungen	72 (34)	40 (18)
Thrombozytenzahl vermindert	36 (17)	23 (10)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	23 (11)	4 (2)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (6)	4 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (8)	17 (8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (9)	26 (12)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (4)	13 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (3)	13 (6)
Gefäßerkrankungen	16 (8)	11 (5)
Hypertonie	11 (5)	6 (3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (8)	17 (8)
Herzerkrankungen	11 (5)	2 (< 1)

Tabelle 16: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU (Modul 4 [Addendum]) übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
Sod[a] **PT[a]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
DREAMM-7		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	70 (33)	41 (19)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (11)	23 (10)
Periphere Neuropathie	6 (3)	11 (5)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (5)	5 (2)
Polyneuropathie	6 (3)	5 (2)
Neuralgie	0 (0)	2 (< 1)
Autonome Neuropathie	1 (< 1)	0 (0)
Intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (< 1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (8)	10 (5)
Pneumonie	9 (4)	0 (0)
COVID-19	3 (1)	3 (1)
COVID-19 Pneumonie	2 (< 1)	4 (2)
Sepsis	1 (< 1)	3 (1)
Septischer Schock	1 (< 1)	1 (< 1)
Coronavirus-Lungenentzündung	1 (< 1)	0 (0)

Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
Sod[a] **PT[a]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
Pneumonie grippal	1 (< 1)	0 (0)
Sepsis durch Staphylokokken	1 (< 1)	0 (0)
Augenerkrankungen	7 (3)	1 (< 1)
Verschwommenes Sehen	5 (2)	0 (0)
Subkapsuläre Katarakt	0 (0)	1 (< 1)
Fremdkörpergefühl im Auge	1 (< 1)	0 (0)
Sehbeeinträchtigung	1 (< 1)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1)	1 (< 1)
Thrombozytopenie	2 (< 1)	0 (0)
Anämie	1 (< 1)	0 (0)
Blutungsstörung	0 (0)	1 (< 1)
Untersuchungen	6 (3)	1 (< 1)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (< 1)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (< 1)	0 (0)
Leberfunktionstest erhöht	1 (< 1)	0 (0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (< 1)	0 (0)
SARS-CoV-2 Test positiv	0 (0)	1 (< 1)
Urin-Albumin / Kreatinin-Verhältnis erhöht	1 (< 1)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (2)	1 (< 1)
Myelodysplastisches Syndrom	2 (< 1)	0 (0)
Glioblastom	1 (< 1)	0 (0)
Intestinales Adenokarzinom	1 (< 1)	0 (0)
Prostatakarzinom	0 (0)	1 (< 1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1)	3 (1)
Obstipation	0 (0)	1 (< 1)
Magenulkus	0 (0)	1 (< 1)
Gastritis	0 (0)	1 (< 1)
Erosive Gastritis	1 (< 1)	0 (0)
Gastrointestinal Blutung	1 (< 1)	0 (0)
Mesenteriale Gefäßthrombose	1 (< 1)	0 (0)

Tabelle 17: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
Sod[a] **PT[a]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 212**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 220**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1)	1 (< 1)
Dyspnoe	2 (< 1)	1 (< 1)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (< 1)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	2 (< 1)
Depression	0 (0)	1 (< 1)
Stimmungsschwankungen	0 (0)	1 (< 1)
Schlechte Schlafqualität	0 (0)	1 (< 1)
Gefäßerkrankungen	2 (< 1)	1 (< 1)
Orthostatische Hypotonie	2 (< 1)	1 (< 1)
Herzerkrankungen	1 (< 1)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (< 1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (< 1)	1 (< 1)
Subdurales Hämatom	1 (< 1)	0 (0)
Toxizität gegenüber verschiedenen Wirkstoffen	1 (< 1)	0 (0)
Falsches Produkt verabreicht	0 (0)	1 (< 1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (< 1)
Hyperhidrose	0 (0)	1 (< 1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (< 1)	1 (< 1)
Nephrolithiasis	0 (0)	1 (< 1)
Proteinurie	1 (< 1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (< 1)	0 (0)
Asthenie	1 (< 1)	0 (0)
Periphere Schwellung	1 (< 1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (< 1)	0 (0)
Hyperglykämie	1 (< 1)	0 (0)

a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU (Modul 4 [Addendum]) übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

B.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien

Tabelle 18: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
DREAMM-7		
Gesamtrate UEs	30 (100)	26 (100)
Augenerkrankungen	26 (87)	8 (31)
Verschwommenes Sehen	21 (70)	1 (4)
Trockenes Auge	15(50)	0 (0)
Photophobie	12 (40)	0 (0)
Fremdkörpergefühl im Auge	12 (40)	1 (4)
Augenreizung	12 (40)	1 (4)
Augenschmerzen	10 (33)	0 (0)
Sehverschlechterung	6 (20)	0 (0)
Tränensekretion verstärkt	4 (13)	0 (0)
Keratopathie	3 (10)	0 (0)
Katarakt	2 (7)	4 (15)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (77)	21 (81)
Thrombozytopenie	20 (67)	20 (77)
Anämie	7 (23)	9 (35)
Neutropenie	4 (13)	1 (4)
Lymphopenie	1 (3)	4 (15)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (60)	15 (58)
Infektion der oberen Atemwege	9 (30)	6 (23)
Pneumonie	5 (17)	3 (12)
COVID-19	4 (13)	4 (15)
Atemwegsinfektion	4 (13)	1 (4)
Bronchitis	3 (10)	1 (4)
Konjunktivitis	3 (10)	0 (0)
Sinusitis	3 (10)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (63)	13 (50)
Periphere sensorische Neuropathie	8 (27)	6 (23)
Kopfschmerzen	5 (17)	0 (0)
Periphere Neuropathie	3 (10)	2 (8)
Schwindel	3 (10)	1 (4)

Tabelle 18: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (67)	11 (42)
Diarrhö	9 (30)	6 (23)
Übelkeit	8 (27)	2 (8)
Obstipation	6 (20)	2 (8)
Abdominale Distension	4 (13)	0 (0)
Untersuchungen	15 (50)	7 (27)
Thrombozytenzahl vermindert	7 (23)	3 (12)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (13)	1 (4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	4 (13)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (10)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3 (10)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (10)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (60)	9 (35)
Ermüdung	9 (30)	4 (15)
Fieber	7 (23)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (30)	14 (54)
Appetit vermindert	4 (13)	0 (0)
Hyperurikämie	3 (10)	2 (8)
Hypokaliämie	2 (7)	5 (19)
Hyperkalzämie	1 (3)	3 (12)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (33)	7 (27)
Rückenschmerzen	3 (10)	1 (4)
Muskelspasmen	3 (10)	0 (0)
Knochenschmerzen	1 (3)	3 (12)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (50)	8 (31)
Husten	5 (17)	2 (8)
Dyspnoe	5 (17)	4 (15)
Epistaxis	4 (13)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (27)	5 (19)
Schlaflosigkeit	7 (23)	4 (15)
Gefäßerkrankungen	9 (30)	6 (23)
Hypertonie	6 (20)	3 (12)

Tabelle 18: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (23)	3 (12)
Prellung	3 (10)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (7)	3 (12)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (23)	1 (4)
Ausschlag	3 (10)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (17)	3 (12)
Proteinurie	3 (10)	0 (0)
Herzerkrankungen	5 (17)	2 (8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (10)	0 (0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU (Modul 4 [Addendum]) übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 19: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
DREAMM-7		
Gesamtrate SUE	13 (43)	13 (50)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (10)	2 (8)
Anämie	1 (3)	2 (8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (20)	6 (23)
COVID-19	2 (7)	2 (8)
Pneumonie	1 (3)	2 (8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (7)	2 (8)
Hyperkalzämie	0 (0)	2 (8)
Hyponatriämie	2 (7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (13)	1 (4)
Gefäßerkrankungen	2 (7)	1 (4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (7)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (7)	1 (4)

a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU (Modul 4 [Addendum]) übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
DREAMM-7		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3)	30 (100)	23 (88)
Augenerkrankungen	16 (53)	3 (12)
Verschwommenes Sehen	10 (33)	0 (0)
Sehverschlechterung	4 (13)	0 (0)
Trockenes Auge	2 (7)	0 (0)
Augenschmerzen	2 (7)	0 (0)
Keratopathie	2 (7)	0 (0)
Ulzerative Keratitis	2 (7)	0 (0)
Katarakt	1 (3)	2 (8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (67)	14 (54)
Thrombozytopenie	16 (53)	13 (50)
Anämie	5 (17)	6 (23)
Neutropenie	4 (13)	1 (4)
Lymphopenie	1 (3)	3 (12)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (27)	6 (23)
COVID-19	2 (7)	3 (12)
Pneumonie	2 (7)	1 (4)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (7)	2 (8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (7)	2 (8)
Diarrhö	1 (3)	2 (8)
Untersuchungen	12 (40)	4 (15)
Thrombozytenzahl vermindert	7/30 (23)	3/26 (12)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2/30 (7)	0/26 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	2 (7)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (10)	1 (4)
Asthenie	2 (7)	1 (4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (7)	6 (23)
Hypokaliämie	0 (0)	2 (8)
Hyperkalzämie	0 (0)	2 (8)
Hyponatriämie	2 (7)	0 (0)

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ Grad 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (8)
Knochenschmerzen	0 (0)	2 (8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (13)	2 (8)
Gefäßerkrankungen	6 (20)	4 (15)
Hypertonie	5 (17)	2 (8)
Orthostasesyndrom	1 (3)	2 (8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (7)	1 (4)
Proteinurie	2 (7)	0 (0)
Herzerkrankungen	4 (13)	1 (4)

a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme des pU (Modul 4 [Addendum]) übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
DREAMM-7		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (33)	6 (23)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (13)	2 (8)
Periphere sensorische Neuropathie	3 (10)	1 (4)
Demenz	0 (0)	1 (4)
Neuralgie	1 (3)	0 (0)
Periphere motorische Neuropathie	0 (0)	1 (4)
Polyneuropathie	1 (3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (3)	2 (8)
COVID-19	0 (0)	1 (4)
COVID-19 Pneumonie	0 (0)	1 (4)
Sepsis	1 (3)	0 (0)
Augenerkrankungen	3 (10)	0 (0)
Augenschmerzen	1 (3)	0 (0)
Keratopathie	1 (3)	0 (0)
Okuläre Hypertension	1 (3)	0 (0)
Ulzerative Keratitis	1 (3)	0 (0)
Verschwommenes Sehen	1 (3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (10)	2 (8)
Thrombozytopenie	3 (10)	2 (8)
Anämie	0 (0)	1 (4)
Untersuchungen	1 (3)	0 (0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (4)
Diarrhoe	0 (0)	1 (4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (4)
Dyspnoe	0 (0)	1 (4)
Gefäßerkrankungen	1 (3)	0 (0)
Hypertonie	1 (3)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (3)	0 (0)
Herzinsuffizienz, kongestiv	1 (3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3)	0 (0)
Proteinurie	1 (3)	0 (0)

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason vs. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason (Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Belantamab-Mafodotin + Bortezomib + Dexamethason** **N = 30**	**Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason** **N = 26**
a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Vortherapien; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		