

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (Blenrep)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.09.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Biologische Bedeutung von BCMA auf Plasmazellen (PC). BCMA wird selektiv während der PC-Differenzierung exprimiert. Der Rezeptor befindet sich auf späten B-Zellen, kurzlebigen, proliferierenden Plasmablasten und langlebigen PCs. BCMA ist nicht für die normale B-Zell Homöostase erforderlich, aber für das Überleben langlebiger PCs. Beim Multiplen Myelom ist die BCMA-Expression auf malignen PCs signifikant erhöht im Vergleich zu normalen PCs (21Cho, et al., 2018).	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
ADCP	Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose
APRIL	A proliferation-inducing factor (ein Proliferation induzierender Faktor)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BAFF	B-Zell aktivierender Faktor
BCMA	B-cell maturation antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
CD	Cluster of Differentiation
CDKN1A	Inhibitor cyclin-abhängiger Kinase 1A
Cys-mcMMAF	Cysteine-maleimidocaproyl monomethyl auristatin-F
DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
GSK	GlaxoSmithKline
HDAC	Histon-Deacetylase
HMGB1	High-Mobility-Group-Protein B1
ICD	Immunogenic cell death (immunogener Zelltod)
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IMiD	Immunmodulator
mAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm
MM	Multiplles Myelom
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NKT-Zellen	Natürliche Killer-T-Zellen
PC	Plasmazellen
pDCs	Plasmazytoide dendritische Zellen
PI	Proteasom-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

SLAMF7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha
WHO	Weltgesundheitsorganisation

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belantamab-Mafodotin
Handelsname:	Blenrep
ATC-Code:	L01XC39

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16625937	EU/1/20/1474/001	100 mg	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine seltene, heterogene maligne Erkrankung, die durch eine Vermehrung von entarteten Plasmazellen im Knochenmark und die Sezernierung funktionsloser monoklonaler Immunglobuline (M-Proteine) charakterisiert ist (¹DGHO, 2018;²Abedinpour, et al., 2017). Die Symptome der Erkrankung werden vor allem durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Zerstörung der Knochen, die hohen monoklonalen Immunglobulinkonzentrationen und einen sekundären Immundefekt verursacht. Trotz erheblicher Therapiefortschritte in der letzten Dekade ist das Multiple Myelom für die überwiegende Mehrzahl der Patienten noch immer eine unheilbare Erkrankung (²Abedinpour, et al., 2017). So kommt es auch nach initial erfolgreicher Therapie zu Rezidiven, da residuale maligne Plasmazellen nicht mehr vom Immunsystem zerstört oder in ihrer Proliferation gehemmt werden können (³Kumar, et al., 2004;⁴Morgan, et al., 2012;⁵Mithraprabhu, et al., 2017). Das rezidierte oder refraktäre Multiple Myelom ist eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, die insbesondere durch folgende Charakteristika gekennzeichnet ist:

- Fortschreitende Organdestruktion (u. a. Verdrängung der gesunden Hämatopoese, Osteolysen, Niereninsuffizienz, Myelom-induzierte Neuropathie) (⁶Dimopoulos, et al., 2010;⁷Laubach, et al., 2011)
- Ausbildung von Weichteilplasmozytomen (extramedulläre Erkrankung) (⁸Short, et al., 2011)
- Fortschreitende Immunsuppression mit Infektneigung (²Abedinpour, et al., 2017;⁹Cook, et al., 1999)
- Zunehmende Aggressivität der Tumorklone begleitet von kürzeren Remissionszeiten (³Kumar, et al., 2004;¹⁰Fakhri, et al., 2016;¹¹Manier, et al., 2017)
- Kumulative Toxizitäten aufgrund der multiplen Therapielinien (z. B. periphere Neuropathie, Myelosuppression) (¹²Mohty, et al., 2012)
- Zunehmende Refraktärität gegenüber etablierten Wirkstoffen verbunden mit einer schlechteren Prognose (³Kumar, et al., 2004;¹³Kumar, et al., 2012;¹⁴Agarwal, et al., 2017;¹⁵Harousseau, et al., 2017;¹⁶Kumar, et al., 2017)

Die beschriebenen Krankheitscharakteristika führen dazu, dass die Behandlung des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms auch nach den Therapiefortschritten der vergangenen Jahre weiterhin eine besondere Herausforderung darstellt. Das Gesamtüberleben von Patienten, die nach Behandlung mit den bisher zugelassenen Therapien rezidivieren, ist sehr kurz (¹⁶Kumar, et al., 2017;¹⁷Chim, et al., 2018;¹⁸Gandhi, et al., 2019). Daher sind

effektive neue Behandlungsoptionen, insbesondere für dieses stark vorbehandelte Kollektiv, notwendig.

Das B-Zell Maturation-Antigen (BCMA)

Das B-Zell Maturation (Reifungs)-Antigen BCMA ist ein Protein, das auf der Oberfläche der malignen Plasmazellen des Multiplen Myeloms exprimiert wird (¹⁹Tai, et al., 2015). BCMA reguliert die Reifung der B-lymphozytären Zellen und ihre Differenzierung in Plasmazellen. Seine normale Funktion beim Menschen besteht darin, auf Bindung von zwei Liganden hin das Überleben und die Proliferation der BCMA-exprimierenden Zellen zu fördern (²⁰Darce, et al., 2007). Die beiden Liganden von BCMA sind der B-Zell aktivierende Faktor (BAFF) und der proliferationsinduzierende Ligand APRIL aus der TNF-Liganden-Familie.

BCMA kommt nur auf reifen B-lymphozytären Zellen vor, weshalb es als Angriffspunkt einer zielgerichteten Anti-Tumortherapie gut geeignet ist. Innerhalb der B-Zell-Reihe beschränkt sich die Expression von BCMA auf Zellen in späteren Stadien der Differenzierung (²¹Cho, et al., 2018; s. Abb. 2.1). Hierzu gehören B-Lymphozyten in den Keimzentren der Tonsillen, Plasmablasten und langlebige Plasmazellen. Die Expression von BCMA ist bei Zellen des Multiplen Myeloms gegenüber normalen Knochenmarkzellen erhöht, wobei erhöhte Serumspiegel von BCMA mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergehen (²¹Cho, et al., 2018; ²²Sanchez, et al., 2012). Auf naiven und Memory B-Zellen, CD34+ hämatopoetischen Stammzellen und anderen Gewebszellen wird BCMA nicht exprimiert (²¹Cho, et al., 2018).

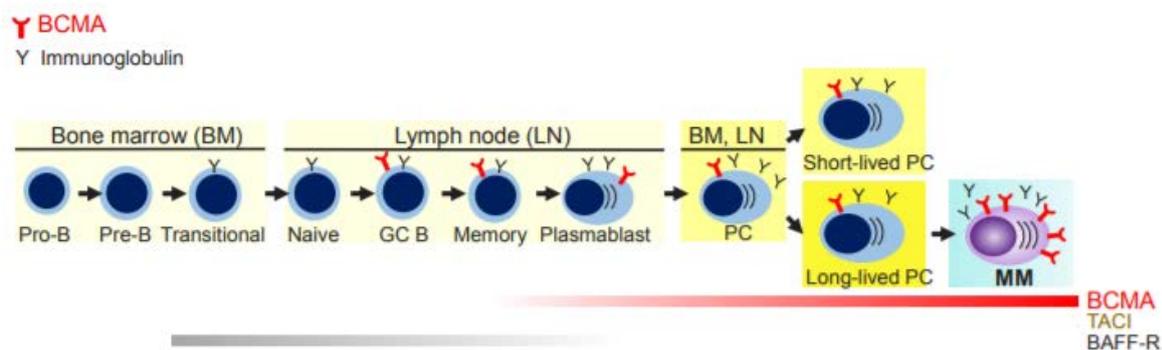


Abbildung 2-1: Biologische Bedeutung von BCMA auf Plasmazellen (PC). BCMA wird selektiv während der PC-Differenzierung exprimiert. Der Rezeptor befindet sich auf späten B-Zellen, kurzlebigen, proliferierenden Plasmablasten und langlebigen PCs. BCMA ist nicht für die normale B-Zell Homöostase erforderlich, aber für das Überleben langlebiger PCs. Beim Multiplen Myelom ist die BCMA-Expression auf malignen PCs signifikant erhöht im Vergleich zu normalen PCs (²¹Cho, et al., 2018).

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate, (ADC) das spezifisch an das B-Zell Maturation-Antigen (BCMA) bindet. Es besteht aus einem humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper (mAK), an den mittels eines Linkers eine zytotoxische Substanz, der Tubulininhibitor Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) gebunden ist (¹⁹Tai, et al., 2015;²³Tai, et al., 2014).

Belantamab-Mafodotin bindet mit hoher Affinität an BCMA, konkurriert mit den natürlichen Liganden BAFF und APRIL und hemmt so die intrazellulären Signalwege, die das Überleben und die Proliferation der malignen Zellen aufrechterhalten (¹⁹Tai, et al., 2015;²⁴GSK, 2018).

Der zytotoxische Wirkstoffanteil von Belantamab-Mafodotin besteht aus MMAF, einem synthetischen Analogon von Dolastatin 10, welches erstmals aus einer Meeresschnecke isoliert wurde (²⁵Pettit, et al., 1998). MMAF hemmt die Polymerisation von Tubulin und unterbindet auf diese Weise die Mitose (²⁶Doronina, et al., 2006;²⁷Dosio, et al., 2011).

MMAF ist durch einen Protease-resistenten Maleimidocaproyl-Linker an den Antikörper gebunden (²³Tai, et al., 2014). Nach Bindung des Antikörpers an die Zielzelle wird das komplette Antikörper-Wirkstoff-Konjugat von der Zelle internalisiert und zu intrazellulären Lysosomen transportiert. Dort wird die Antikörper-Wirkstoff-Verbindung degradiert, woraufhin der aktive Wirkstoff cys-mcMMAF freigesetzt wird und die Zellteilung hemmt. Dies führt zum Zellzyklus-Arrest in der G2/M-Phase und anschließend zur Apoptose (¹⁹Tai, et al., 2015;²⁴GSK, 2018).

Anzumerken ist, dass freies MMAF in vitro eine nur geringe zytotoxische Wirkung aufweist, was auf eine geringe Permeabilität durch Zellmembranen zurückgeführt wird. Durch die Bindung an den monoklonalen Antikörper, der MMAF gezielt zu den Myelom-Zellen transportiert, und die anschließende Internalisierung der Antikörper-Wirkstoff-Verbindung wird MMAF im Inneren der Tumorzellen freigesetzt und kann dort seine zytotoxische Wirkung entfalten (²⁶Doronina, et al., 2006).

Der monoklonale Antikörper in Belantamab-Mafodotin ist afucosyliert, was die Bindung an FcγRIIIa-Rezeptoren erhöht. Dies führt zur Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen, die Tumorzellen über eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) angreifen können (¹⁹Tai, et al., 2015;²³Tai, et al., 2014). Der an den Antikörper gebundene Wirkstoff behindert die ADCC nicht, der Antikörper-Wirkstoffkomplex rief eine ADCC in gleichem Ausmaß hervor wie der unkonjugierte Antikörper gegen BCMA (¹⁹Tai, et al., 2015;²⁴GSK, 2018).

Die durch die Wirkung von Belantamab-Mafodotin in den programmierten Zelltod gehenden Tumorzellen wirken ihrerseits als ein immunologischer Stimulus (=immunogener Zelltod,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ICD): In Reaktion auf MMAF präsentieren die Tumorzellen Calreticulin auf ihrer Oberfläche und setzen ATP und HMGB1 frei. Dies führt zur Aktivierung von dendritischen Zellen, die ihrerseits die Bildung und Reifung zytotoxischer T-Zellen induzieren. Es wird angenommen, dass dies zur T-Zell-vermittelten Anti-Tumorwirkung und zu einer dauerhaften Immunantwort beiträgt (²¹Cho, et al., 2018; ²⁴GSK, 2018; ²⁸Müller, et al., 2014; ²⁹Bauzon, et al., 2019; ³⁰De Oca, et al., 2019).

Zusammengefasst beruht die Anti-Tumorwirkung von Belantamab-Mafodotin auf vier miteinander in Verbindung stehenden Wirkmechanismen (¹⁹Tai, et al., 2015; ²¹Cho, et al., 2018; ²⁸Müller, et al., 2014) (s. Abbildung 2-2).

1. Auf der direkten Hemmung von intrazellulären Signalwegen, die für das Überleben und die Proliferation von Plasmablasten und Plasmazellen wichtig sind. Dies geschieht, indem Belantamab-Mafodotin an BCMA bindet und die natürlichen Liganden verdrängt
2. Auf der direkten zytotoxischen Wirkung von MMAF, welches die Zellteilung der Tumorzellen hemmt und sich teilende Zellen in den programmierten Zelltod treibt
3. Auf einer Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC) und einer Antikörper-abhängigen zellulären Phagozytose (ADCP). Diese wirkt auch auf sich nicht teilende Tumorzellen
4. Durch Auslösen einer antitumoralen Immunantwort (immunogener Zelltod, ICD).

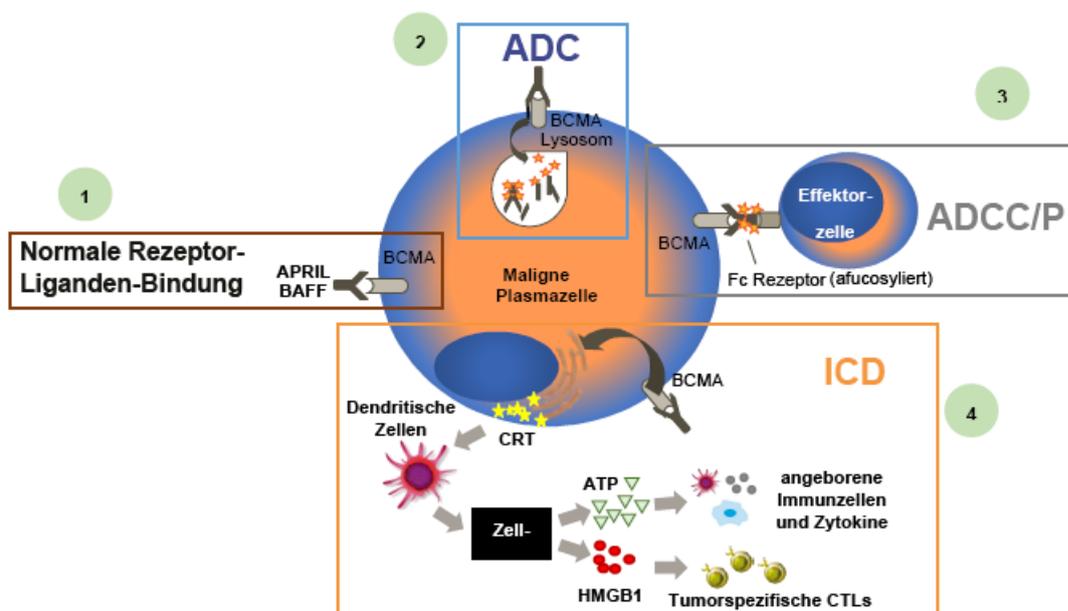


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin

BCMA=B-Zell Maturation-Antigen; ADC=Antikörper-Wirkstoff-Konjugat;
MMAF=Monomethyl-Auristatin-F; ADCC=Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität;
ICD=immunogenic cell death

(¹⁹Tai, et al., 2015;²⁴GSK, 2018).

Belantamab-Mafodotin ist in Deutschland zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Eine Zulassung für weitere Anwendungsgebiete besteht nicht.

Derzeit sind in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms Arzneimittel aus den folgenden Substanzklassen zugelassen:

- Immunmodulatoren (IMiD), z. B. Lenalidomid, Pomalidomid und Thalidomid
- Proteasom-Inhibitoren (PI), z. B. Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib
- Der Histon-Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat
- Die monoklonalen Antikörper Elotuzumab, Daratumumab und Isatuximab

Darüber hinaus werden eine Reihe von weiteren Substanzen bei der Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt, die für verschiedene Malignome, jedoch nicht spezifisch für das Multiple Myelom zugelassen sind. Dazu gehören in erster Linie die Zytostatika Melphalan und Cyclophosphamid sowie die Glukokortikoide Dexamethason und Prednisolon. Weitere zur Anwendung kommende Zytostatika sind Doxorubicin, auch in pegylierter liposomaler Form, Bendamustin, Vincristin und Carmustin.

Diese Medikamente werden in den früheren Linien in der Regel miteinander kombiniert, wobei Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel durchgehend wirksamer waren als Zweifachkombinationen (¹DGHO, 2018). Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Rezidivtherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Therapie der vorangegangenen Linien, d.h. die Dauer und Tiefe der Remission sowie deren Verträglichkeit.

Immunmodulatoren (IMiDs)

Der Wirkmechanismus von Immunmodulatoren (hier am Beispiel Lenalidomid) beinhaltet antineoplastische, antiangiogenetische, erythropoesestimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. Im Speziellen hemmt Lenalidomid die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen (einschließlich MM-Plasmazellen und Zellen mit Chromosom-5-Deletionen); es fördert die T-Zell-vermittelte und NK-(Natural Killer)-Zell-vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von NKT-Zellen; es hemmt die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen, und es

hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF- α und IL-6) durch Monozyten (³¹Celgene, 2018).

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin unterscheidet sich in grundsätzlicher Weise vom Wirkmechanismus der Immunmodulatoren.

Proteasom-Inhibitoren (PIs)

Der Wirkmechanismus von Proteasom-Inhibitoren (hier am Beispiel Bortezomib) besteht in der Hemmung der Chymotrypsin-artigen Aktivität des 26S Proteasoms in Säugetierzellen. Das 26S Proteasom ist ein großer Proteinkomplex, der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der Ubiquitin-Degradationsweg spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Metabolisierung bestimmter Proteine, und damit für den Erhalt der Homöostase innerhalb der Zellen. Die Hemmung des 26S Proteasoms verhindert die angestrebte Proteolyse und bewirkt eine Vielzahl von Signalkaskaden innerhalb der Zelle, die letztlich zum Absterben von Krebszellen führen (³²Jansen, 2019).

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin unterscheidet sich in grundsätzlicher Weise vom Wirkmechanismus der Proteasom-Inhibitoren.

Der Histon-Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat

Panobinostat hemmt in nanomolaren Konzentrationen die enzymatische Aktivität von HDACs. Diese katalysieren die Entfernung von Acetylgruppen von den Lysinresten von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen. Die Hemmung der HDAC-Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, eine epigenetische Modulation, die zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung führt. *In vitro* verursachte Panobinostat eine Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen und führte zum Stillstand des Zellzyklus und/oder der Apoptose einiger transformierter Zellen. Die Behandlung von Tumorzellen mit Panobinostat führte zu einem dosisabhängigen Anstieg der Acetylierung der Histone H3 und H4 sowohl *in vitro* als auch in präklinischen Xenograft-Tiermodellen, was auf eine zielgerichtete Hemmung hinweist. Zusätzlich wurde durch die Panobinostat-Exposition eine erhöhte Expression des Tumorsuppressor-Gens p21 CDKN1A (Inhibitor cyclin-abhängiger Kinasen 1/p21) ausgelöst, einem Schlüsselmediator für G1-Arrest und -Differenzierung (³³Novartis, 2019).

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin unterscheidet sich in grundsätzlicher Weise vom Wirkmechanismus von Panobinostat.

Monoklonale Antikörper

Für die Behandlung des rezidivierten / refraktären Multiplen Myeloms sind in Deutschland drei monoklonale Antikörper zugelassen, Elotuzumab, Daratumumab und Isatuximab. Diese Antikörper unterscheiden sich von Belantamab-Mafodotin dadurch, dass sie keine konjugierten Antikörper sind, d.h. dass sie keinen zytostatisch wirksamen Anteil besitzen. Unterschiedlich sind ebenfalls die Strukturen auf der Zelloberfläche von Myelomzellen, gegen die sich die Antikörper richten: Elotuzumab richtet sich gegen das Oberflächenprotein SLAMF7, Daratumumab und Isatuximab erkennen spezifisch die Zielstruktur CD38. Wie oben

beschrieben, bindet das Antikörper-Konjugat Belantamab-Mafodotin hingegen an BCMA. Jede dieser Zielstrukturen befindet sich auch auf bestimmten anderen Körperzellen. Zusammen mit weiteren spezifischen Eigenschaften der einzelnen Antikörper, die im Folgenden beschrieben werden, führt dies zu erheblichen Unterschieden in der Wirkung und in dem Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Antikörper.

Elotuzumab

Elotuzumab ist ein immunaktivierender, humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher spezifisch an der Zielstruktur SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7) bindet. SLAMF7 wird in hohem Maße auf Zellen des Multiplen Myeloms exprimiert. SLAMF7 wird ebenfalls auf Natürlichen Killerzellen, normalen Plasmazellen und anderen Immunzellen einschließlich einigen T-Zell-Untergruppen, Monozyten, B-Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) exprimiert, jedoch nicht im normalen Gewebe oder auf hämatopoetischen Stammzellen. Elotuzumab aktiviert direkt die Natürlichen Killerzellen sowohl über SLAMF7-Bindung als auch über den Fc-Rezeptor, welche die Anti-Myelom-Aktivität *in vitro* verstärkt. Elotuzumab bindet ebenfalls an SLAMF7 der Multiplen Myelomzellen und erleichtert so die Interaktion mit Natürlichen Killerzellen, um die Elimination der Myelomzellen durch antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)) zu vermitteln. In nichtklinischen Modellen zeigte Elotuzumab synergistische Effekte, wenn es in Kombination mit Lenalidomid oder Bortezomib eingesetzt wird. In der klinischen Behandlung muss Elotuzumab mit Lenalidomid/Dexamethason oder Pomalidomid/Dexamethason kombiniert werden (³⁴BMS, 2019).

Daratumumab und Isatuximab

Daratumumab und Isatuximab sind humane monoklonale IgG1-Antikörper, die jeweils an das CD38-Protein binden, das in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des multiplen Myeloms sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Daratumumab und Isatuximab bei malignen Erkrankungen, die CD38 exprimieren, die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose induzieren können. In der klinischen Behandlung des multiplen Myeloms kann Daratumumab sowohl als Einzelsubstanz als auch in Kombination mit anderen Substanzen verabreicht werden, während Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zugelassen ist (³⁵Jansen, 2020; ³⁶EMA, 2020).

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin unterscheidet sich in grundsätzlicher Weise vom Wirkmechanismus der oben genannten monoklonalen Antikörper.

Zytostatika

Zytostatika schädigen sich rasch teilende Zellen und führen dadurch zum Untergang von Tumorzellen, entscheiden im Wirkansatz jedoch nicht zwischen sich teilenden Tumorzellen

und sich teilenden normalen Körperzellen, weshalb sie in der Regel nur eine geringe therapeutische Breite aufweisen und mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Melphalan und Cyclophosphamid beispielsweise sind alkylierende Substanzen, die zur Quervernetzung von zwei DNA-Strängen führen und dadurch die Zellreplikation verhindern (³⁷Aspen, 2019;³⁸Baxter, 2015). Belantamab-Mafodotin enthält zwar ebenfalls einen zytostatisch wirkenden Substanzanteil, dieser wirkt jedoch spezifisch auf das mikrotubuläre System und hemmt auf diese Weise die Zellteilung. Bei Belantamab-Mafodotin ist der zytostatisch wirkende Anteil an einen monoklonalen Antikörper gekoppelt und wirkt dadurch spezifisch auf Zellen, die das Zielantigen auf der Zelloberfläche exprimieren. Diese zielgerichtete Wirkung auf bestimmte Zellen fehlt bei den klassischen Zytostatika. Darüber hinaus induziert Belantamab-Mafodotin, wie oben beschrieben, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität und Phagozytose (ADCC und ADCP), es verursacht über den immunogenen Zelltod (ICD) indirekt eine immunologische Antitumorwirkung und es hemmt durch Bindung direkt die BCMA-vermittelten Signalwege in der Myelomzelle. Diese Wirkmechanismen fehlen bei den klassischen Zytostatika.

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin unterscheidet sich in grundsätzlicher Weise vom Wirkmechanismus der Zytostatika.

Glukokortikoide

Glukokortikoide haben eine immunsuppressive, entzündungshemmende und anti-proliferative Wirkung und unterscheiden sich damit in ihrem Wirkmechanismus grundlegend vom Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin.

Unterschiede der Wirkmechanismen anderer Arzneimittel im Vergleich zu Belantamab-Mafodotin für das rezidierte / refraktäre Multiple Myelom

Belantamab-Mafodotin ist eine zielgerichtete Therapie des Multiplen Myeloms, die sich als einzige zugelassene Substanz gegen das Oberflächenantigen BCMA richtet. Belantamab-Mafodotin ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit dem Zytostatikum MMAF konjugiert ist. MMAF wird so gezielt zu den Zellen des Multiplen Myeloms transportiert, im Innern der Myelomzellen freigesetzt und führt durch die zytotoxische Wirkung zum programmierten Zelltod. Dieser Wirkmechanismus ist einzigartig unter den derzeit zugelassenen Arzneimitteln für das rezidierte / refraktäre Multiple Myelom.

Als Monotherapie ist Belantamab-Mafodotin bei Patienten mit Multiplem Myelom, die nach einer Behandlung mit Immunmodulatoren, Proteasom-Inhibitoren und einem monoklonalen Antikörper gegen CD38 ein Krankheitsrezidiv bzw. eine nicht mehr ansprechende Erkrankung aufweisen, hoch wirksam. Damit stellt Belantamab-Mafodotin eine neue Therapieoption für Patienten dar, für die wegen weitgehend fehlender Therapiealternativen ein hoher Bedarf für neue Therapien besteht.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
BLENREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	ja	25.08.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen sind der Fachinformation Blenrep entnommen (³⁹GSK, 2020).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation und der Investigator Broschüre zu Belantamab-Mafodotin (²⁴GSK, 2018;³⁹GSK, 2020), den Fachinformationen der genannten Präparate sowie nach Literaturrecherche den zitierten, allgemein zugänglichen Quellen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Multiples Myelom - Leitlinie (onkopedia leitlinien) 2018 28.07.2020. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

2. Abedinpour F; Odtermann H; Fischer N. Klinik. In: München T, et al., editors. Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.

3. Kumar SK; Therneau TM; Gertz MA; Lacy MQ; Dispenzieri A; Rajkumar SV, et al., editors. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings; 2004: Elsevier.
4. Morgan GJ; Walker BA; Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nature Reviews Cancer. 2012; 12(5): 335-48.
5. Mithraprabhu S; Khong T; Ramachandran M; Chow A; Klarica D; Mai L, et al. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma. Leukemia. 2017; 31(8): 1695-705.
6. Dimopoulos MA; Terpos E; Chanan-Khan A; Leung N; Ludwig H; Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. Journal of clinical oncology. 2010; 28(33): 4976-84.
7. Laubach J; Richardson P; Anderson K. Multiple Myeloma. Annual Review of Medicine. 2011; 62(1): 249-64.
8. Short KD; Rajkumar SV; Larson D; Buadi F; Hayman S; Dispenzieri A, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. Leukemia. 2011; 25(6): 906-8.
9. Cook G; Campbell J. Immune regulation in multiple myeloma: the host–tumour conflict. Blood reviews. 1999; 13(3): 151-62.
10. Fakhri B; Vij R. Clonal evolution in multiple myeloma. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2016; 16: S130-S4.
11. Manier S; Salem KZ; Park J; Landau DA; Getz G; Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. Nature reviews Clinical oncology. 2017; 14(2): 100.
12. Mohty B; El-Cheikh J; Yakoub-Agha I; Avet-Loiseau H; Moreau P; Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and ‘retreatment’ approaches in the era of novel agents. Leukemia. 2012; 26(1): 73-85.
13. Kumar SK; Lee JH; Lahuerta JJ; Morgan G; Richardson PG; Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and

bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012; 26(1): 149-57.

14. Agarwal A; Chow E; Bhutani M; Voorhees PM; Friend R; Usmani SZ. Practical considerations in managing relapsed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017; 17(2): 69-77.

15. Harousseau JL; Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood*. 2017; 130(8): 963-73.

16. Kumar S; Dimopoulos M; Kastritis E; Terpos E; Nahi H; Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017; 31(11): 2443-8.

17. Chim C; Kumar SK; Orlowski R; Cook G; Richardson P; Gertz M, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *J Leukemia*. 2018; 32(2): 252-62.

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

19. Tai Y-T; Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *J Immunotherapy*. 2015; 7(11): 1187-99.

20. Darce JR; Arendt BK; Wu X; Jelinek DF. Regulated expression of BAFF-binding receptors during human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*. 2007; 179(11): 7276-86.

21. Cho S-F; Anderson KC; Tai Y-T. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *J Frontiers in immunology*. 2018; 9: 1821.

22. Sanchez E; Li M; Kitto A; Li J; Wang CS; Kirk DT, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *British journal of haematology*. 2012; 158(6): 727-38.

23. Tai Y-T; Mayes PA; Acharya C; Zhong MY; Cea M; Cagnetta A, et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *J Blood*. 2014; 123(20): 3128-38.

24. GSK, GlaxoSmithKline. GSK2857916 Investigator's Brochure. 2018 27.04.2018.
25. Pettit GR; Srirangam JK; Barkoczy J; Williams MD; Boyd MR; Hamel E, et al. Antineoplastic agents 365. Dolastatin 10 SAR probes. *Anti-cancer drug design*. 1998; 13(4): 243-77.
26. Doronina SO; Mendelsohn BA; Bovee TD; Cervený CG; Alley SC; Meyer DL, et al. Enhanced activity of monomethylauristatin F through monoclonal antibody delivery: effects of linker technology on efficacy and toxicity. *Bioconjugate chemistry*. 2006; 17(1): 114-24.
27. Dosio F; Brusa P; Cattel L. Immunotoxins and anticancer drug conjugate assemblies: the role of the linkage between components. *J Toxins*. 2011; 3(7): 848-83.
28. Müller P; Martin K; Theurich S; Schreiner J; Savic S; Terszowski G, et al. Microtubule-depolymerizing agents used in antibody–drug conjugates induce antitumor immunity by stimulation of dendritic cells. *Cancer immunology research*. 2014; 2(8): 741-55.
29. Bauzon M; Drake PM; Barfield RM; Cornali BM; Rupniewski I; Rabuka D. Maytansine-bearing antibody-drug conjugates induce in vitro hallmarks of immunogenic cell death selectively in antigen-positive target cells. *Oncoimmunology*. 2019; 8(4): e1565859.
30. De Oca RM; Bhattacharya S; Vitali N; Patel K; Kaczynski H; Shi H, et al. PF558 THE ANTI-BCMA ANTIBODY-DRUG CONJUGATE GSK2857916 DRIVES IMMUNOGENIC CELL DEATH AND IMMUNE-MEDIATED ANTI-TUMOR RESPONSES, AND IN COMBINATION WITH AN OX40 AGONIST POTENTIATES IN VIVO ACTIVITY. *HemaSphere*. 2019; 3(S1): 231.
31. Celgene, Celgene Europe B.V. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln 2018 29.06.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020619>.
32. Jansen, Jansen-Cilag International NV. Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2019 18.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008387>.
33. Novartis, Novartis Europharm Limited. Fachinformation Farydak® Hartkapseln 2019 29.06.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020810>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. BMS, Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2019 29.06.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>.

35. Jansen, Jansen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 29.06.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021068>.

36. EMA, European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) Sarclisa 2020 29.06.2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>.

37. Aspen, Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten 2019 07.07.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003174>.

38. Baxter, Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan 2015 07.07.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>.

39. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation B LENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 31.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.