

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: 31.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	22

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	21
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	22

## 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. GC: germinal center, TACI: transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (Cho, et al., 2018).....	9
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin .....	11

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antibody-drug conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis (Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose)
APN	Aminopeptidase N
APRIL	A proliferation-inducing factor (ein Proliferation induzierender Faktor)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bAK	Bispezifischer Antikörper
BAFF(-R)	B-Zell aktivierender Faktor(-Rezeptor)
BCMA	B-cell maturation antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
BM	Bone marrow (Knochenmark)
Borte, V	Bortezomib
Car	Carfilzomib
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigen-Rezeptor-T- Zellen
CD	Cluster of Differentiation
CDKN1A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (cyclin-abhängiger Kinase 1A-Inhibitor)
Cys-mcMMAF	Cysteine-maleimidocaproyl monomethyl auristatin-F
Dara	Daratumumab
DC	Dendritic Cell (Dendritische Zelle)
Dex	Dexamethason
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
Elo	Elotuzumab
Erh	Erhaltungstherapie
GC	Germinal Center
GSK	GlaxoSmithKline
HDAC	Histon-Deacetylase
HMGB1	High-Mobility-Group-Protein B1

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ICD	Immunogenic cell death (immunogener Zelltod)
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IMiD <sup>®</sup>	Immunomodulatory Drug (immunmodulierendes Arzneimittel)
Isa	Isatuximab
Ixa	Ixazomib
K	Carfilzomib
Len	Lenalidomid
LN	Lymph node (Lymphknoten)
mAK (CD38)	Monoklonaler Antikörper
Mel	Melphalan
Mf	Melphalan flufenamid
mg	Milligramm
MM	Multiples Myelom
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
ndMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NKT-Zellen	Natürliche Killer-T-Zellen
Pan	Panobinostat
PC	Plasma cells (Plasmazellen)
pDCs	Plasmazytoide dendritische Zellen
PI	Proteasom-Inhibitor
POM; P	Pomalidomid
Pred	Prednison
PZN	Pharmazentralnummer
R	Lenalidomid
rrMM	Rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom
SCT	autologe Stammzelltransplantation (stem cell transplantation)
Sel; S	Selinexor
SLAMF7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7
T	Thalidomid
TAC1	Transmembran-Aktivator und Kalzium-modulierender Cyclophilin-Ligand-Interaktor

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
VT	Vortherapien
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
XPO-1	Exportin-1

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Belantamab-Mafodotin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>BLENREP</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01FX15</b>

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 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 (<sup>1</sup>DGHO, et al., 2018;<sup>2</sup>Abedinpour, et al., 2017).

Trotz erheblicher Therapiefortschritte in den letzten zwei Dekaden und einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben der Betroffenen, ist das Multiple Myelom für die überwiegende Mehrzahl der Patienten noch immer eine unheilbare Erkrankung (<sup>2</sup>Abedinpour, et al., 2017). Daher besteht insbesondere für stark vorbehandelte Patienten weiterhin ein Bedarf an effektiven neuen Behandlungsoptionen.

#### Das B-Zell Maturation-Antigen (BCMA)

Das B-Zell Reifungs-Antigen (*B-cell maturation antigen*, BCMA) ist ein Protein, das auf der Oberfläche der malignen Plasmazellen des Multiplen Myeloms exprimiert wird (<sup>3</sup>Tai, 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 (<sup>4</sup>Darce, 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-Tumorthherapie gut geeignet ist. Innerhalb der B-Zell-Reihe beschränkt sich die Expression von BCMA auf Zellen in späteren Stadien der Differenzierung (<sup>5</sup>Cho, et al., 2018) (Abbildung 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 (<sup>5</sup>Cho, et al., 2018;<sup>6</sup>Sanchez, et al., 2012). Auf naiven und Memory B-Zellen, CD34+ hämatopoetischen Stammzellen und anderen Gewebszellen wird BCMA nicht exprimiert (<sup>5</sup>Cho, et al., 2018).



---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

---

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 (<sup>10</sup>Doronina, 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 (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) angreifen können (<sup>3</sup>Tai, et al., 2015;<sup>7</sup>Tai, et al., 2014). Der an den Antikörper gebundene Wirkstoff behindert die ADCC nicht, was sich daran zeigt, dass der Antikörper-Wirkstoffkomplex eine ADCC in gleichem Ausmaß hervorruft wie der unkonjugierte Antikörper gegen BCMA (<sup>3</sup>Tai, et al., 2015;<sup>8</sup>GSK, 2018).

Die durch die Wirkung von Belantamab-Mafodotin in den programmierten Zelltod gehenden Tumorzellen wirken ihrerseits als ein immunologischer Stimulus [=immunogener Zelltod, *immunogenic cell death* (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 (<sup>5</sup>Cho, et al., 2018;<sup>13</sup>Müller, et al., 2014;<sup>14</sup>Bauzon, et al., 2019;<sup>15</sup>De Oca, et al., 2019).

Zusammengefasst beruht die Anti-Tumorwirkung von Belantamab-Mafodotin auf vier miteinander in Verbindung stehenden Wirkmechanismen (<sup>3</sup>Tai, et al., 2015;<sup>5</sup>Cho, et al., 2018;<sup>13</sup>Müller, et al., 2014) (s. Abbildung 2-1).

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).

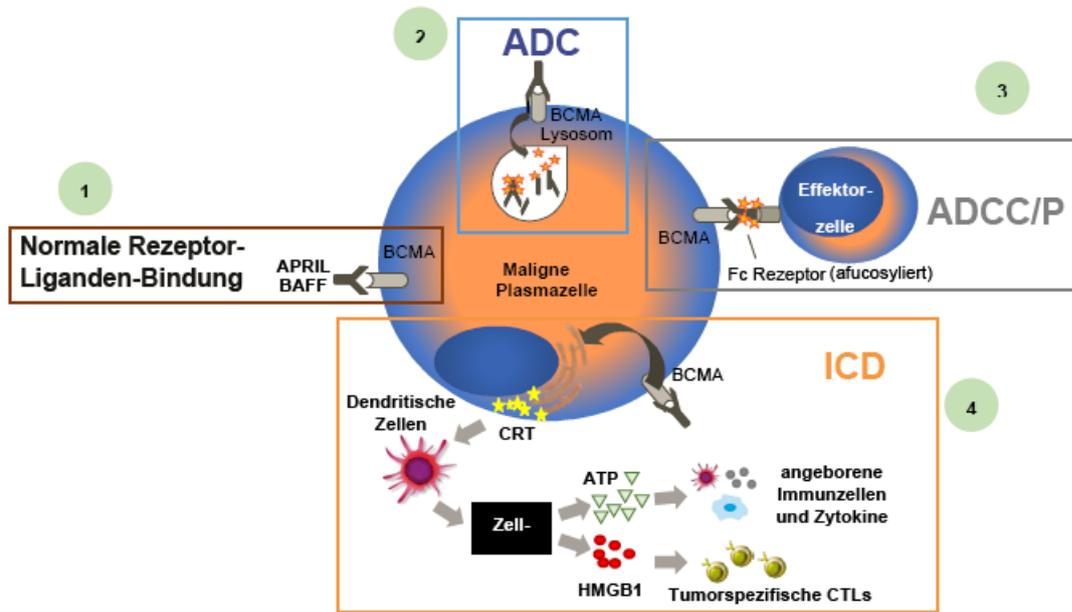


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin

ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; ATP: Adenosin-triphosphat; BCMA: B-Zell Maturation-Antigen; CRT: Calreticulin; CTL: Zytotoxische T-Lymphozyten; DC: Dendritische Zelle; HMGB1: High-Mobility Group Box 1; ICD: immunogener Zelltod; MMAF: Monomethylauristatin-F. (<sup>3</sup>Tai, et al., 2015;<sup>8</sup>GSK, 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 (<sup>16</sup>GSK, 2022).

### Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms

Im Rezidiv ist die autologe Stammzelltransplantation (*stem cell transplantation*, SCT) die Behandlung der Wahl bei transplantationsfähigen Patienten, die in der Erstlinie keine SCT erhalten haben oder die nach erster Transplantation mindestens 18 Monate ohne Progress waren (<sup>17</sup>AWMF, 2022). Bei frühem Rezidiv kann bei fiten Patienten nach der autologen SCT eine allogene SCT erwogen werden. Insgesamt können aber viele Patienten aufgrund ihres Alters und ihres dann schon eingeschränkten Allgemeinzustands im Rezidiv nicht mehr transplantiert werden.

Bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, werden die unten

genannten Medikamente in den früheren Linien in der Regel miteinander kombiniert, wobei in der Erstlinientherapie grundsätzlich eine Drei- oder Vierfachkombination empfohlen wird (<sup>17</sup>AWMF, 2022). Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich in den nachfolgenden Linien 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, deren Verträglichkeit sowie krankheitsspezifische und patientenspezifische Faktoren (<sup>17</sup>AWMF, 2022). Das bedeutet, dass in der Regel ein Substanz- bzw. Substanzklassenwechsel erfolgt. So wird für die erste Rezidivtherapie eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, empfohlen. Bei mehrfach vorbehandelten Patienten kann es in späteren Linien aufgrund von Toxizität notwendig sein, Monotherapien einzusetzen.

Derzeit sind in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms eine Vielzahl weiterer Arzneimittel aus den folgenden Substanzklassen zugelassen, die sich in ihrer Wirkweise nicht mit Belantamab-Mafodotin vergleichen lassen:

- Die Immunmodulatoren (IMiD<sup>®</sup>) Lenalidomid, Pomalidomid und Thalidomid
- Die Proteasom-Inhibitoren (PI) Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib
- Der Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor Panobinostat
- Die monoklonalen Antikörper Elotuzumab, Daratumumab und Isatuximab
- Der Exportin 1 (XPO1)-Inhibitor Selinexor
- Die Chimären Antigen Rezeptor-T- (CAR-T)-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen-Autoleucel
- Der bispezifische Antikörper Teclistamab
- Das Peptid-Wirkstoffkonjugat Melphalan flufenamid (Melflufen)

Darüber hinaus wird eine Reihe von weiteren Substanzen bei der Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt, die teilweise 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.

### **Immunmodulatoren (IMiD<sup>®</sup>s)**

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

hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF- $\alpha$  und IL-6) durch Monozyten (<sup>18</sup>BMS, 2022; <sup>19</sup>BMS, 2021; <sup>20</sup>BMS, 2021).

Damit unterscheidet sich schon allein der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin 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 (<sup>21</sup>Janssen, 2021).

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 (<sup>22</sup>Securia Bio, 2020).

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

### **Monoklonale Antikörper**

Für die Behandlung des rezidierten/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 weiter oben beschrieben, bindet das Antikörper-Konjugat Belantamab-Mafodotin hingegen an BCMA. Jede dieser Zielstrukturen befindet sich auch auf bestimmten anderen Körperzellen. Zusammen mit

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (ADCC) zu vermitteln. In nicht-klinischen 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 (<sup>23</sup>BMS, 2022).

**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 sowie Carfilzomib und Dexamethason zugelassen ist (<sup>24</sup>Janssen, 2022;<sup>25</sup>Sanofi, 2022) Sarclisa).

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

**Der Exportin 1 (XPO1)-Inhibitor Selinexor**

Selinexor ist ein reversibler, kovalenter, selektiver Inhibitor des nukleären Exportproteins Exportin 1 (XPO1). XPO1 ist der Hauptvermittler des Kernexports vieler Proteine. So führt die Hemmung von XPO1 durch Selinexor in Tumorzellen zu einer Akkumulation von Tumorsuppressorproteinen im Kern, zur verringerten Expression bestimmter Onkoproteine,

wie c-myc oder Cyclin D1, zum Zellzyklusstopp und zur Apoptose der Zellen. In der Behandlung des Multiplen Myeloms kann Selinexor ab der zweiten Linie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason eingesetzt werden oder nur mit Dexamethason bei Patienten, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben (<sup>26</sup>Stemline, 2022).

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

### **CAR-T-Zelltherapien**

Bei der CAR-T-Zelltherapie handelt es sich um autologe Immuntherapien, bei denen T-Zellen der Patienten *ex vivo* genetisch modifiziert werden. Derzeit sind für die Behandlung des Multiplen Myeloms zwei CAR-T-Zelltherapien zugelassen, Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagene autoleucel. Beide Präparate enthalten jeweils chimäre T-Zellen, die auf ihrer Oberfläche den Antigenrezeptor gegen BCMA tragen. Die Aktivierung der CAR-T-Zellen durch das BCM-Antigen führt zur Proliferation dieser Zellen und nachfolgend zur zytolytischen Abtötung von BCMA-exprimierenden Zellen (<sup>25</sup>Sanofi, 2022; <sup>27</sup>Janssen, 2022). Beide CAR-T-Präparate sind derzeit als Monotherapie ab der 4. Linie zugelassen für Patienten, die einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben (<sup>25</sup>Sanofi, 2022; <sup>28</sup>BMS, 2022).

Zwar sind sowohl Belantamab-Mafodotin als auch die genannten CAR-T-Zelltherapien gegen BCMA gerichtet, dennoch unterscheiden sich die beiden Therapien in ihren Wirkmechanismen.

### **Der bispezifische Antikörper Teclistamab**

Teclistamab ist ein bispezifischer Antikörper (bAK), der sowohl an den CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen als auch an das auf Myelomzellen exprimierte BCMA bindet. Mit seinen dualen Bindungsstellen ist Teclistamab in der Lage, CD3<sup>+</sup>-T-Zellen in die Nähe von BCMA<sup>+</sup>-Zellen zu bringen, wodurch es zu einer Aktivierung der T-Zellen und der anschließenden Lyse und dem Tod der BCMA<sup>+</sup>-Zellen kommt. Dieser Effekt tritt unabhängig von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse 1 auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen auf (<sup>29</sup>EMA, 2022). Teclistamab wird als Monotherapie ab der 4. Linie angewendet zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor, und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben (<sup>29</sup>EMA, 2022).

Zwar sind sowohl Belantamab-Mafodotin als auch Teclistamab gegen BCMA gerichtet, die beiden Therapien unterscheiden sich aber in ihrem Wirkmechanismus.

**Melphalan flufenamid (Melflufen)**

Melflufen ist ein Peptid-Wirkstoff-Konjugat, das hauptsächlich durch Aminopeptidase N (APN) aktiviert wird (<sup>30</sup>Mateos, et al., 2020). Dieses Enzym wird in bestimmten Tumoren bis zu 250-fach höher als in gesunden Zellen exprimiert. Das lipophile Melflufen passiert nach Infusion die Zellmembranen und wird dann durch APN gespalten, wodurch das hydrophile Melphalan im Inneren der Zelle freigesetzt und „gefangen“ wird. Dadurch können deutlich höhere intrazelluläre Melphalan-Konzentrationen erreicht werden als mit konventionellem Melphalan.

Melflufen ist in Kombination mit Dexamethason ab der 4. Linie zugelassen für Patienten, die einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben (<sup>31</sup>Oncopptides, 2022). Zudem kann das Präparat auch bei autolog transplantierten Patienten eingesetzt werden, die innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation einen Progress erleiden.

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

Tab.: Übersicht der derzeit für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassenen Therapien (modifiziert nach <sup>17</sup>AWMF, 2022)

Produkt	Zulassung	Mono/Kombi	VT	Nach VT mit
Thalidomid (T)	ndMM ab 65*	+ Mel/Pred (MPT) + Borte/Dex (VTD) + Dara/Borte/Dex (Dara-VTd)	-	
Lenalidomid (R)	ndMM Erh nach SCT	Mono		
	ndMM*	+ Dex (Rd) + Borte/Dex (VRd) + Mel/Pred (RMP)		
	rrMM	+ Dex (Rd)	1	
		+ Car/Dex (KRd)	1	
		+ Ixa/Dex (Ixa-Rd)	1	
+ Dara/Dex (Dara-Rd)		1		
	+ Elo/Dex (Elo-Rd)	1		
Pomalidomid (Pom; P)	rrMM	+ Borte/Dex (PVd)	1	Len
		+ Dara/Dex (Dara-Pd)	1-2	Len + PI
	rrMM	+ Dex (Pd)	2	Len + Borte
		+ Isa/Dex (Isa-Pd)	2	Len + PI
	+ Elo/Dex (Elo-Pd)	2	Len + PI	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Produkt	Zulassung	Mono/Kombi	VT	Nach VT mit
Bortezomib (Borte; V)	rrMM, nach SCT oder *	Mono	1	Borte + IMiD®
		+ peg liposom Doxo	1	
	+ Dex (Vd)	1		
	+ Dara/Dex (Dara-Vd)	1		
+ Sel/Dex (SVd)	1			
rrMM	+ Pan/Dex (Pan-Vd)	2		
ndMM*	+ Mel/Pred (VMP)			
	+ Dara/Mel/Pred (Dara-VMP) + Dara/Thal/Dex (Dara-VTd)			
ndMM, Induktion	+ Dex ± Thal (VD, VTD)			
Carfilzomib (K)	rrMM	+ Dara/Dex (Dara-Kd)	1	
		+ Len/Dex (KRd)	1	
		+ Dex (Kd)	1	
		+ Isa/Dex (Isa-Kd)	1	
Ixazomib (Ixa)	rrMM	+ Len/Dex (Ixa-Rd)	1	
Daratumumab (Dara)	ndMM*	+ Len/Dex (Dara-Rd) + Borte/Mel/Pred (Dara-VMP)		Len + PI  PI + IMiD®
	ndMM, SCT-elig.	+ Borte/Thal/Dex (Dara-VTd)		
	rrMM	+ Len/Dex (Dara-Rd)	1	
		+ Borte/Dex (Dara-Vd) + Pom/Dex (Dara-Pd)	1 1-2	
rrMM	mono	2		
Elotuzumab (Elo)	rrMM	+ Len/Dex (Elo-Rd)	1	Len + PI
	rrMM	+ Pom/Dex (Elo-Pd)	2	
Isatuximab (Isa)	rrMM	+ Pom/Dex (Isa-Pd)	2	Len + PI
	rrMM	+ Car/Dex (Isa-Kd)	1	
Selinexor (Sel; S)	rrMM	+ Borte/Dex (SVd)	1	2 PI + 2 IMiD® s + CD38
		+ Dex (Sd)	4	
Belantamab- Mafodotin	rrMM	mono	4	IMiD® + PI + CD38

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Produkt	Zulassung	Mono/Kombi	VT	Nach VT mit
Melphalan flufenamid (Mf)	rrMM	+ Dex (Mfd)	3	IMiD® + PI + CD38
Teclistamab	rrMM	mono	3	IMiD® + PI + CD38
Panobinostat (Pan)	rrMM	+ Borte/Dex (Pan-Vd)	2	Borte + IMiD®
Idecabtagen vicleucel	rrMM	mono	3	IMiD® + PI + CD38
Ciltacabtagene autoleucel	rrMM	mono	3	IMiD® + PI + CD38

\*wenn keine autologe SCT durchführbar ist;

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 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 (<sup>32</sup>Aspen, 2019;<sup>33</sup>Baxter, 2021).

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 zudem 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 daher in grundsätzlicher Weise vom Wirkmechanismus der Zytostatika.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**Glukokortikoide**

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

**Best Supportive Care**

Best Supportive Care würde einer Behandlungssituation entsprechen, in der kein Einsatz von Belantamab-Mafodotin mehr zu erwarten wäre.

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

Belantamab-Mafodotin ist eine zielgerichtete Therapie des Multiplen Myeloms, die sich wie Teclistamab und die CAR-T-Zelltherapien gegen das Oberflächenantigen BCMA richtet. Dennoch unterscheiden sich alle drei Therapieansätze hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen und ihrer Toxizitätsprofile (<sup>16</sup>GSK, 2022;<sup>27</sup>Janssen, 2022;<sup>28</sup>BMS, 2022;<sup>29</sup>EMA, 2022). 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. Zudem erfolgt die Wirkung von Belantamab-Mafodotin im Gegensatz zu Teclistamab und CAR-T-Zelltherapien T-Zell-unabhängig. Bei letzteren beiden Therapieansätzen ist ein funktioneller T-Zell-Pool entscheidend (<sup>12</sup>Paul, et al., 2022;<sup>34</sup>Wang, et al., 2019).

Alle BCMA-gerichtete Therapien sind derzeit jeweils als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem/refraktärem Multiplem Myelom zugelassen, die mindestens drei bzw. vier (Belantamab-Mafodotin) Therapielinien erhalten haben, darunter mindestens ein Immunmodulator, ein Proteasom-Inhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, und die ein Krankheitsrezidiv bzw. eine nicht mehr ansprechende Erkrankung aufweisen.

**Sequenzielle Gabe mehrerer BCMA-gerichteter Therapien**

Die sequenzielle Gabe von mehreren BCMA-gerichteten Therapien ist im Rahmen von klinischen Daten noch nicht genauer untersucht. Ebenso ist die genaue Ursache für die Resistenz gegen anti-BCMA-gerichtete Therapien nicht geklärt. Vermutet werden die mangelnde Persistenz der CAR-T-Zellen, Erschöpfung des T-Zell-Pools, eine gestörte Immunfunktion, *Escape*-Mechanismen, der Verlust des BCMA-Antigens oder Veränderungen in der Mikroumgebung des Tumors. (<sup>35</sup>Atilla, et al., 2022;<sup>36</sup>Harousseau, et al., 2023). Deshalb wurde im Rahmen einer *post-hoc*-Analyse der DREAMM-1- und DREAMM-2-Studien mit Belantamab-Mafodotin die BCMA-Expression genauer untersucht (<sup>37</sup>Lowther, et al., 2022). Dabei korrelierte das Ansprechen auf Belantamab-Mafodotin nicht mit der BCMA-Expression.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

---

Ein BCMA-Verlust bei progredienter Erkrankung wurde nur bei sehr wenigen Patienten beobachtet. Deshalb geht man grundsätzlich davon aus, dass die sequenzielle Gabe mehrerer BCMA-gerichteter Therapien möglich und sinnvoll sein könnte. Die klinischen Daten zur sequenziellen Gabe sind bisher nur sehr limitiert (<sup>37</sup>Lowther, et al., 2022). Cohen et al. berichten über die Ergebnisse einer kleinen Kohorte von 20 stark vorbehandelten Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Multiplem Myelom (Kohorte C der CARTITUDE-2-Studie), die zuvor anti-BCMA-Antikörper (ADCs oder bAK) erhielten und mit Cilta-Cel behandelt wurden (<sup>38</sup>Cohen, et al., 2022). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr 11,3 Monaten waren 7 (35%) der Patienten MRD-negativ und die Gesamtansprechrage lag bei 60%. Es traten keine neuen oder unerwarteten Toxizitäten auf. Interessanterweise hatten die meisten Responder auf Cilta-cel zuvor nicht auf ihre anti-BCMA-Therapie angesprochen, was wiederum die unterschiedliche Wirkweise der verschiedenen BCMA-gerichteten Therapien belegt (<sup>38</sup>Cohen, et al., 2022).

Für die Sequenz Belantamab-Mafodotin nach CAR-T-Zelltherapie wurden bisher zwei Fälle berichtet. Beide Patienten sprachen initial auf die Behandlung mit dem ADC an, einer der beiden allerdings nur kurz (<sup>39</sup>Gazeau, et al., 2021).

Eine weitere Kasuistik berichtet den sequenziellen Einsatz zweier BCMA-gerichteter Therapien bei zwei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Multiplem Myelom (<sup>40</sup>Cohen, et al., 2019). Die eine Patientin erhielt zunächst eine CAR-T-Zelltherapie und anschließend Belantamab-Mafodotin, der andere Patient wurde in umgekehrter Reihenfolge behandelt. Beide Patienten sprachen initial auf die Behandlung an und bei beiden konnte auch nach der zweiten BCMA-gerichteten Therapie die Expression des BCMA-Antigens nachgewiesen werden (<sup>40</sup>Cohen, et al., 2019).

Zu der Behandlung mit bAK nach vorheriger Behandlung mit BCMA-gerichteten Therapien, ADC oder CAR-T-Zellen, liegen erste Ergebnisse aus den Studien mit Teclistamab vor (<sup>41</sup>Touzeau, et al., 2022). In der offenen Phase 1/2-Studie MajesTEC-1 wurden in der Kohorte C 25 Patienten mit Teclistamab behandelt, die zuvor refraktär auf eine BCMA-gerichtete Therapie waren. Bei diesen Patienten führte die Behandlung mit Teclistamab zu einer Ansprechrage (ORR) von 40% und einer CR-Rate von 20%. Dabei bestand kein Unterschied zwischen der Art der Vortherapie (ADC oder CAR-T). Das Verträglichkeitsprofil war ähnlich wie das bei BCMA-naiven Patienten (<sup>41</sup>Touzeau, et al., 2022).

Zusammenfassend legen diese ersten Daten nahe, dass eine Sequenz verschiedener BCMA-gerichteter Therapien möglich ist und wirksam sein kann. Damit stellt Belantamab-Mafodotin eine 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 <sup>a</sup>
BLNREP 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 (<sup>16</sup>GSK, 2022).

### 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.

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 (<sup>8</sup>GSK, 2018;<sup>16</sup>GSK, 2022), 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 Medizinische Onkologie; OeGHO, Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; onkopedia. onkopedia leitlinie Multiples Myelom 2018 26.09.2022. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

2. Abedinpour F; Fischer N. Stadieneinteilung. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Multiples Myelom 5 Auflage. Zuckschwerdt Verlag; Zuckschwerdt Verlag; 2017. p. 37-9.

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

4. 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.
5. Cho S-F; Anderson KC; Tai Y-T. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 1821.
6. 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.
7. 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. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014; 123(20): 3128-38.
8. GSK, GlaxoSmithKline. GSK2857916 Investigators Brochure. 2018 27.04.2018.
9. 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.
10. Doronina SO; Mendelsohn BA; Bovee TD; Cerveny 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.
11. Dosio F; Brusa P; Cattel L. Immunotoxins and anticancer drug conjugate assemblies: the role of the linkage between components. *Toxins*. 2011; 3(7): 848-83.
12. Paul B; Rodriguez C; Usmani SZ. BCMA-Targeted Biologic Therapies: The Next Standard of Care in Multiple Myeloma Therapy. *Drugs*. 2022; 82(6): 613-31.
13. 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 Antibody–Drug Conjugates Potentiate Tumor-Specific Immune Responses. *Cancer immunology research*. 2014; 2(8): 741-55.

14. 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.
15. 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.
16. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation für BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 23.09.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.
17. AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Kurzversion 1.0 - Februar 2022. [www.awmf.org](http://www.awmf.org): 2022 13.04.2022.
18. BMS, Bristol Myers Squibb. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020619>.
19. BMS, Bristol Myers Squibb. Fachinformation THALIDOMID BMS® 50 mg Hartkapseln 2021 22.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011019>.
20. BMS, Bristol Myers Squibb. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln 2021 15.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845>.
21. Janssen, Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2021 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008387>.
22. Securia Bio. Fachinformation Farydak® Hartkapseln 2020 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020810>.
23. BMS, Bristol Myers Squibb. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Janssen, Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021068>.
25. Sanofi, Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022995>.
26. Stemline, Stemline Therapeutics B.V. Fachinformation NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten 2022 24.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023843>.
27. Janssen, Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation CARVYKTI® Infusionsdispersion 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023772>.
28. BMS, Bristol Myers Squibb. Fachinformation ABECMA® 260 – 500 × 106 Zellen Infusionsdispersion 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023472>.
29. EMA, European Medicines Agency. Teclistimab - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2022 24.02.2023. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220823156764/anx\\_156764\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220823156764/anx_156764_de.pdf).
30. Mateos M-V; Cavo M; Blade J; Dimopoulos MA; Suzuki K; Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020; 395(10218): 132-41.
31. Oncopeptides. Fachinformation Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023886>.
32. Aspen. Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten 2019 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003174>.
33. Baxter, Baxter Oncology. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2021 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020223>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Wang M; Pruteanu I; Cohen AD; Garfall AL; Tian L; Lacey SF, et al. Response to anti-BCMA CAR T cell therapy correlates with T cell exhaustion and activation status in T cells at baseline in myeloma. *Blood*. 2019; 134: 1909.
35. Atilla PA; Atilla E. Resistance against anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells: Recent advances and coping strategies. *Translational Oncology*. 2022; 22: 101459.
36. Harousseau J-L; Mohty M. Sequencing anti-BCMA therapies in myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2023; 141(3): 211-2.
37. Lowther DE; Houseman EA; Han G; Kleanthous E; Knoblock D; Zhou X, et al. No Evidence of BCMA expression loss or systemic immune impairment after treatment with the BCMA-targeted Antibody-Drug Conjugate (ADC) Belantamab Mafodotin (Belamaf) in the DREAMM-1 and DREAMM-2 trials of patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 611-3.
38. Cohen AD; Mateos M-V; Cohen YC; Rodriguez-Otero P; Paiva B; van de Donk NW, et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive MM after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood*. 2022.
39. Gazeau N; Beauvais D; Yakoub-Agha I; Mitra S; Campbell TB; Facon T, et al. Effective anti-BCMA retreatment in multiple myeloma. *Blood Advances*. 2021; 5(15): 3016-20.
40. Cohen AD; Garfall AL; Dogan A; Lacey SF; Martin C; Lendvai N, et al. Serial treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with different BCMA-targeting therapies. *Blood advances*. 2019; 3(16): 2487.
41. Touzeau C; Perrot A; Hulin C; Manier S; Macro M; Caillot D, et al. Daratumumab carfilzomib lenalidomide and dexamethasone as induction therapy in high-risk, transplant-eligible patients with newly diagnosed myeloma: Results of the phase 2 study IFM 2018-04. *American Society of Clinical Oncology*; 2022.