

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (Blenrep)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie DREAMM-7 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-13: Empfohlener Anfangsdosierungsplan für Blenrep in Kombination mit anderen Therapien.....	42
Tabelle 1-14: Dosisreduktionsplan für Blenrep	42
Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
B-Vd	Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen
CBR	Clinical Benefit Rate (Klinische Verbesserungsrate)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CRR	Complete Response Rate (Vollständige Ansprechrate)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cy-Kd	Cyclophosphamid in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
Cy-Vd	Cyclophosphamid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
D-Kd	Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
D-Vd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
EAIR	Expositions-adjustierte Inzidenzraten
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMN	European Myeloma Network
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma Module 20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
EORTC-IL52	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Item Library 52 (Domäne Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions - Visual Analogue Scale
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
E-Vd	Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
hKd	Hochdosiertes Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Ig	Immunglobulin
Kd	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	Multiplres Myelom
MRD	Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung)
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
OR	Overall Response (Gesamtansprechen)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrte)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
Pano-Vd	Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progressionsfreies Überleben bei der nachfolgenden Therapielinie / Progressionsfreies Überleben 2
PGI	Patient Global Impression
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyse
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term nach MedDRA
P-Vd	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
sCR	Stringent Complete Response (Stringentes vollständiges Ansprechen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
S-Vd	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
TTP	Time to Progression (Zeit bis zur Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
Vd	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VGPR	Very Good Partial Response (Sehr gutes partielles Ansprechen)
VGPRR+	Very Good Partial Response or Better Rate (Sehr gute partielle Ansprechrate oder besser)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Anschrift:	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland D24 YK11

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belantamab-Mafodotin
Handelsname:	Blenrep
ATC-Code:	L01FX15
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45204
Pharmazentralnummer (PZN)	19454353 19454347
ICD-10-GM-Code	C90.00 C90.01
Alpha-ID	I21328 C90.00 I31059 C90.01

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Blenrep ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom bei Erwachsenen indiziert, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	23.07.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Blenrep ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom bei Erwachsenen indiziert, die bereits mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.	23.07.2025

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	<u>Für das vorliegende Dossier verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie^c:</u> Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben) • <u>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</u> • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason • Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind oder für Personen mit mind. 2 Vortherapien)

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

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

		• Teclistamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben) • Talquetamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben) • Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason • Selinexor in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit mind. 4 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die auf mind. 2 Immunmodulatoren, mind. 2 Proteasominhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Die Begründung für die dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Modul 3 dargelegt. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

GSK hat für Belantamab-Mafodotin im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) drei Beratungsgespräche (21. Januar 2019, 13. Juli 2023, 02. Dezember 2024) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch genommen (Vorgangsnummern 2018-B-213, 2023-B-138 und 2024-B-243).

Im letzten Beratungsgespräch am 02. Dezember 2024 hat der G-BA folgende zVT für das AWG „Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben“ bestimmt:

Teilpopulation a)

Erwachsene mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die ein bis drei vorhergehende Therapien erhalten haben

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

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

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Teilpopulation b)

Erwachsene mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens vier vorhergehende Therapien erhalten haben

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien.

Die festgelegte zVT im Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 entspricht nach Ansicht von GSK nicht mehr dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse. GSK geht grundsätzlich davon aus, dass die zVT aus dem Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074) auch Grundlage für die zVT-Festlegung für Belantamab-Mafodotin ist. Da der Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel vom 15. Mai 2025 nach dem letzten Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 zwischen G-BA und GSK veröffentlicht wurde, betrachtet GSK den Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel als aktuellen Stand der zVT und weicht daher von der zVT gemäß Beratungsgespräch vom 02. Dezember 2024 in folgenden Punkten ab:

Aufteilung des AWG in zwei Teilpopulationen

Aus Sicht von GSK ist eine Unterteilung des AWG nach der Anzahl der Vortherapien nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht sachgemäß. Gemäß der aktuellen Onkopedia-Leitlinie von Oktober 2024 orientiert sich die Wahl der Therapie an der Art der vorher eingesetzten Therapie und dem bisherigen Verlauf im Sinne von Refraktäritätsstatus. Auch in der aktualisierten europäischen Leitlinie „Practical guidelines in MM. Update 2025“ der European Hematology Association (EHA) und des European Myeloma Network (EMN) basieren die Therapieempfehlungen im Rezidiv ausschließlich auf den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen bzw. der Art und Dauer des Ansprechens. Nach der neuen Leitlinie der EHA und EMN wird Blenrep als neuer Therapiestandard für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom (MM) ab dem ersten Rezidiv empfohlen. Die früher gebräuchliche Unterscheidung nach Anzahl der Therapielinien ist somit nicht mehr Kriterium für die Therapieentscheidung.

Diese Leitlinienempfehlungen stimmen mit den Aussagen der medizinischen Fachgesellschaften überein, welche hierzu in den Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1074) Stellung genommen haben.

Der G-BA hat dies bereits in dem Verfahren zu Ciltacabtagen autoleucel berücksichtigt und eine zVT für das gesamte AWG festgelegt.

GSK geht daher davon aus, dass die Aufteilung der zVT in zwei Teilpopulationen gemäß G-BA-Beratungsgespräch vom Dezember 2024 nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und durch die Festlegung einer zVT gemäß G-BA Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel ersetzt ist.

Demnach wählt GSK in Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen und dem aktuellen Beschluss zu Ciltacabtagen autoleucel eine zVT für das gesamte AWG von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (B-Vd).

Weitere Arzneimittel als zVT-Option

Neben den vom G-BA aufgeführten Therapieoptionen sieht GSK folgende weitere Wirkstoffe als zVT-Option:

Insbesondere die chimäre Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie Ciltacabtagen autoleucel ist als relevante Therapie mit Zulassung im AWG zu nennen. Ciltacabtagen autoleucel hat gemäß G-BA Beschluss vom 15. Mai 2025 einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten. Laut der aktuellen Onkopedia-Leitlinie und der europäischen Leitlinie der EHA und des EMN wird Ciltacabtagen autoleucel auf Basis der vorliegenden Evidenz für den Einsatz im rezidierten oder refraktären Setting empfohlen. Somit sind die Kriterien einer zVT erfüllt.

Des Weiteren sind die bispezifischen, Anti-B-Zell-Reifungs-Antigen (B-Cell Maturation Antigen, BCMA)- und Anti-Cluster of Differentiation (CD)3-gerichteten Antikörper Teclistamab und Elranatamab sowie der bispezifische, Anti-GPRC5D- und Anti-CD3-gerichtete Antikörper Talquetamab im AWG bei Patienten mit mindestens 3 Vortherapien zugelassene Monotherapien mit einem dazugehörigen G-BA Beschluss. Alle 3 bispezifischen Antikörper Elranatamab, Teclistamab und Talquetamab werden von der Onkopedia-Leitlinie für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM empfohlen, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben. Zudem werden Elranatamab, Teclistamab und Talquetamab ebenfalls in der europäischen Leitlinie der EHA und des EMN für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM ab dem dritten Rezidiv empfohlen.

Auch Selinexor und Melphalanflufenamid sind im vorliegenden AWG zugelassen und werden in der Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und in der europäischen Leitlinie der EHA und des EMN für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM empfohlen. Zudem liegen 2 G-BA Beschlüsse zu Selinexor vor. Für Melphalanflufenamid ist ein G-BA Beschluss für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM vorliegend, die zuvor mindestens 3 Therapien erhalten haben.

Aus Sicht von GSK sollten diese Therapien basierend auf der Erfüllung der Kriterien einer zVT neben den vom G-BA benannten Wirkstoffen ebenfalls Teil der individualisierten Therapie im Rahmen der zVT sein.

Im vorliegenden Dossier wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd im Vergleich zu dem etablierten und hochwirksamen Therapieregime Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (D-Vd) dargelegt, siehe Abschnitt 1.5.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Kurzzusammenfassung

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

Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (B-Vd) ist eine neue, zugelassene und relevante Therapieoption zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM bei Erwachsenen, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, welche den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet (AWG) deckt. Bei Belantamab-Mafodotin handelt es sich um einen im AWG einzigartigen Wirkmechanismus, der sich in der Kombination B-Vd durch eine geringe Therapiebelastung aufgrund einer patientenindividuellen Therapiegestaltung auszeichnet und zudem schnell und unkompliziert bei Patienten auch im ambulanten Bereich eingesetzt werden kann. Belantamab-Mafodotin wird in der europäischen Leitlinie als einziger Wirkstoff für alle Patienten ab dem ersten Rezidiv, unabhängig von der Vorbehandlung mit Anti-CD38-Antikörpern bzw. Refraktärität, empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin im vorliegenden AWG liegt die randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, Phase-III-Studie DREAMM-7 vor.

Die Studie DREAMM-7 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von B-Vd im Vergleich zu dem etablierten und hochwirksamen Therapieregime Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (D-Vd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Tabelle 1-7 zeigt das Ausmaß des Zusatznutzen von B-Vd vs. D-Vd für patientenrelevante Endpunkte.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie DREAMM-7 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

	B-Vd vs. D-Vd ^a	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	HR = 0,58 [0,43; 0,79] p = 0,00046 Median nicht erreicht ^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
OS ^c	HR = 0,62 [0,46; 0,82] p = 0,00085 Median nicht erreicht vs. 58,3 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS ^d	HR = 0,41 [0,31; 0,53] p < 0,00001 Median: 36,6 vs. 13,4 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS2	HR = 0,59 [0,45; 0,77] p = 0,00011 Median nicht erreicht vs. 33,4 Monate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTP	HR = 0,37 [0,28; 0,49] p < 0,00001 Median: 45,8 vs. 16,0 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
ORR	Inverses RR = 0,86 [0,78; 0,94] p = 0,00146	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	B-Vd vs. D-Vd^a	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
CRR	Inverses RR = 0,49 [0,36; 0,67] p = 0,00001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VGPRR+	Inverses RR = 0,70 [0,60; 0,82] p = 0,00001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
CBR	Inverses RR = 0,88 [0,81; 0,95] p = 0,00209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
DoR	HR = 0,47 [0,35; 0,63] p < 0,00001 Median: 40,8 vs. 17,8 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
DoR (unter Berücksichtigung von Tod aufgrund PD)	HR = 0,41 [0,30; 0,56] p < 0,00001 Median: 45,6 vs. 20,0 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR)	Inverses RR = 0,41 [0,27; 0,63] p = 0,00004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
MRD-Negativitätsrate (sCR/CR/VGPR)	Inverses RR = 0,46 [0,34; 0,63] p < 0,00001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Bildgebung plus MRD-Negativitätsrate	Inverses RR = 0,15 [0,05; 0,42] p = 0,00034	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anhaltende (sustained) MRD-Negativitätsrate	Inverses RR = 0,31 [0,16; 0,59] p = 0,00035	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Kein Zusatznutzen, da keine Daten vorliegen, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.		
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrades	HR = 1,33 [1,11; 1,60] p = 0,00150 Median: 0,1 vs. 0,1 Monate	Kein größerer oder geringerer Zusatznutzen belegt ^c
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR = 1,96 [1,62; 2,39] p < 0,00001 Median: 0,3 vs. 1,0 Monate	
SUE	HR = 1,44 [1,10; 1,88] p = 0,00697 Median: 17,1 vs. 41,4 Monate	
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR = 1,73 [1,21; 2,49] p = 0,00263 Median nicht erreicht ^b	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	B-Vd vs. D-Vd ^a	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
a: Datenschnitt vom 07.10.2024 b: Der Median wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. c: Datenschnitt vom 09.01.2026 d: Datenschnitt vom 02.10.2023 e: Über alle Sicherheitsendpunkte hinweg zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile und dementsprechend inkonsistente Ergebnisse für B-Vd gegenüber D-Vd. Die Ergebnisse zur Sicherheit sind folglich als heterogen und durch das offene Studiendesign als verzerrt zu bewerten. Das Nebenwirkungsprofil von Belantamab-Mafodotin ist bei den behandelnden Ärzten bekannt und gilt durch die angemessenen und patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Regel als handhabbar und reversibel (siehe Modul 4). Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität**Gesamtüberleben**

In der Studie DREAMM-7 zeigte sich sowohl zum Datenschnitt vom 07. Oktober 2024 als auch zum Datenschnitt vom 09. Januar 2026 ein statistisch signifikanter und erheblicher klinisch relevanter Vorteil für das OS unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd. Zum Datenschnitt vom 07 Oktober 2026 waren im B-Vd-Arm nach einer medianen

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

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Konsistent mit der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit im OS zeigte sich auch ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für das PFS unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Therapiekombination D-Vd. Im B-Vd-Arm waren 37% der Patienten und im D-Vd-Arm 63% der Patienten verstorben oder zeigten eine PD. Im Vergleich

zu einer Behandlung mit D-Vd war das Risiko eine PD zu erleiden oder zu versterben unter B-Vd um mehr als die Hälfte mit 59% reduziert (HR [95%-KI]: 0,41 [0,31; 0,53]). Zudem zeigte sich der Vorteil im PFS für den B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm zu jedem analysierten Zeitpunkt (Monat 6, 12 und 18). Das mediane PFS lag im B-Vd-Arm bei 36,6 Monaten und im D-Vd-Arm bei 13,4 Monaten und war damit im B-Vd-Arm etwa 3-mal länger als im D-Vd-Arm. In der zuvor genannten NMA von Richter et al. wurde die überlegene Wirksamkeit und der statistisch signifikante Vorteil des Endpunktes PFS von B-Vd gegenüber allen untersuchten Vergleichstherapien ebenfalls bestätigt. Dabei lag das mediane PFS für B-Vd mit 36,6 Monaten 2- bis 3-mal so hoch wie z.B. für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) (7,1 – 11,1 Monate; Studie CASTOR, ENDEAVOR, OPTIMISMM und BOSTON), Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (P-Vd) (11,2 Monate; Studie OPTIMISMM), Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (S-Vd) (13,93 Monate; Studie BOSTON) und Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) (15,2 – 19,2 Monate; Studie CASTOR und IKEMA) und übertraf auch die Werte für Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (D-Kd) (28,6 Monate; Studie CANDOR) deutlich.

Entsprechend zeigte B-Vd auch beim klinisch und patientenrelevanten Faktor PFS eine überlegene Wirksamkeit. Dies äußerte sich in einer signifikanten Verlängerung des PFS sowie einem deutlichen Rückgang der PD oder Mortalität, was eines der primären Therapieziele darstellt. Angesichts des standardmäßigen Einsatzes von Vierfachkombinationen in der Erstlinientherapie und der damit verbundenen Entstehung von Resistenzen und Refraktäritäten, besteht bereits ab der zweiten Therapielinie ein hoher Bedarf an neuen Wirkmechanismen. Die hohe Wirksamkeit von B-Vd unterstreicht damit die Relevanz der Therapie zur Deckung des großen ungedeckten medizinischen Bedarfs der Erkrankung. Für den Endpunkt PFS zeigte sich somit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Progressionsfreies Überleben 2

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

Zeit bis zur Progression

Auch für den Endpunkt Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP) zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im B-Vd-Arm gegenüber dem D-Vd-Arm. Im B-Vd-Arm zeigten 34% der Patienten und im D-Vd-Arm 59% der Patienten eine PD.

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

Ansprechen

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

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

Das unter B-Vd beobachtete langanhaltende und tiefe Ansprechen im Vergleich zu D-Vd und weiteren verfügbaren Therapien unterstreicht den hohen Therapienutzen von Belantamab-Mafodotin mit dem Potenzial, die Zeit bis zur Folgetherapie zu verlängern. Die NMA von Richter et al. bestätigt zudem den statistisch signifikanten Vorteil beim Ansprechen hinsichtlich der ORR für B-Vd gegenüber den Vergleichstherapien Cyclophosphamid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Cy-Vd), D-Vd, Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib

und Dexamethason (E-Vd), hoch-dosiertes Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (hKd), Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Pano-Vd), S-Vd und Vd. Beispielsweise lag das ORR für Vd in der BOSTON Studie bei 62% und für S-Vd bei 76%. Eine VGPRR+ erreichten in der ENDEAVOR Studie 54% der Patienten unter Kd und 29% der Patienten unter Vd sowie 53% der Patienten unter P-Vd und 18% unter Vd in der OPTIMISMM Studie. Auch unter S-Vd zeigten mit 45% in der BOSTON-Studie ein deutlich geringerer Anteil der Patienten eine VGPRR+ als unter B-Vd in der DREAMM-7 Studie. Eine CR+ erreichten in der ENDEAVOR Studie 13% unter Kd und 6% unter Vd sowie in der BOSTON-Studie 17% unter S-Vd und 10% unter Vd.

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

MRD-Negativitätsrate

Zusätzlich zu den statistisch signifikanten Vorteilen im OS, PFS und Ansprechen zeigte sich auch in den Endpunkten zur MRD-Negativitätsrate ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil mit einer mindestens doppelt so häufigen MRD-Negativität unter B-Vd gegenüber der hochwirksamen Therapiekombination D-Vd. Im B-Vd-Arm lag bei 25% der Patienten und im D-Vd-Arm bei 10% der Patienten eine MRD-Negativität bei einem kompletten Ansprechen (sCR/CR) vor (inverses RR [95%-KI]: 0,41 [0,27; 0,63]). Mit einem Ansprechen von sCR/CR/VGPR zeigten 39% unter B-Vd und 18% der Patienten unter D-Vd eine MRD-Negativität (inverses RR [95%-KI]: 0,46 [0,34; 0,63]). Eine Bildgebung plus MRD-Negativität lag bei 10,7% der Patienten im BVd-Arm und 1,6% der Patienten im D-Vd-Arm vor (inverses RR [95%-KI]: 0,15 [0,05; 0,42]). Hierbei zeigte sich sogar ein dramatischer Effekt: Eine anhaltende (sustained) MRD-Negativität zeigten 14% der Patienten im B-Vd-Arm und 4% der Patienten im D-Vd-Arm (inverses RR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,59]). Der prozentuale Anteil von Patienten, die eine MRD-Negativität (sCR/CR/VGPR) erreichten (B-Vd = 39%), war ebenfalls deutlich höher als bei anderen Therapieoptionen im AWG wie Kd (9,1 - 15,4%; Studie CANDOR und IKEMA), D-Kd (27,9%; Studie CANDOR) oder Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) (33,5%; Studie IKEMA).

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

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

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

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der niedrigen Rücklaufquoten sind die patientenberichteten Endpunkte European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen/-einzelitems, Domäne Krankheitssymptome des EORTC QLQ-MY20 (European Organization for Research and Treatment of Cancer - Item Library 52, EORTC-IL52), European Quality of Life 5 Dimensions - Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS), Patient Global Impression (PGI)-Items nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität geeignet. Insgesamt zeigen die Ergebnisse über den gesamten Studienverlauf jedoch vergleichbare Werte in den jeweiligen Patient-Reported Outcome (PRO)-Endpunkten zu der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd. Demnach führte die Behandlung unter B-Vd zum Erhalt des Gesundheitszustandes und zu keiner Verschlechterung der Symptomatik.

Zusammenfassung Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten

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

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

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Dosisanpassungen von Belantamab-Mafodotin

In der Studie DREAMM-7 war es erlaubt, die Dosierung von Belantamab-Mafodotin beim Auftreten von Nebenwirkungen patientenindividuell anzupassen, um den Therapieverlauf optimal zu unterstützen. Die Fachinformation sieht hierfür eine Anfangsdosis von 2,5 mg/kg alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität vor, ohne eine feste Erhaltungsdosierung festzulegen. Wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben, sind bei nahezu allen Patienten während der Behandlung Dosisanpassungen erforderlich, die in Form von Reduktionen oder Intervallverlängerungen erfolgen. Diese Modifikationen gewährleisteten sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit und tragen gleichzeitig zur Reduktion der Therapiebelastung bei. So erhielten die Patienten in der Studie DREAMM-7 im Durchschnitt alle 7,48 Wochen eine Dosierung von 2,19 mg/kg. Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 69% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 88% der Patienten. Die mediane relative Dosisintensität von Belantamab-Mafodotin lag in der Studie DREAMM-7 bei 49%. Trotz dieser Anpassungen zeigte sich, abhängig vom betrachteten Endpunkt, ein vergleichbares oder sogar verbessertes Therapieansprechen, mit einem PFS von 36,6 Monaten, das dem der Gesamtpopulation entspricht. Durch die patientenindividuellen Dosisanpassungen waren die Nebenwirkungen in der Regel handhabbar und reversibel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Verlängerung des OS stellt das wichtigste Therapieziel bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären MM dar. Mit der DREAMM-7 Studie liegt erstmals ein direkter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

In der Studie DREAMM-7 war eine patientenindividuelle Dosisanpassung bei Nebenwirkungen möglich. Die Fachinformation empfiehlt eine Anfangsdosis von 2,5 mg/kg alle 3 Wochen, ohne feste Erhaltungsdosis. Bei fast allen Patienten waren laut Abschnitt 4.2 Dosisreduktionen oder Intervallverlängerungen nötig, um Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten und die Therapiebelastung zu reduzieren. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 2,19 mg/kg alle 7,48 Wochen. Dosisreduktionen traten durchschnittlich bei 69% der Patienten auf, Dosisverzögerungen bei 88% der Patienten. Trotz Anpassungen blieb das Therapieansprechen mit einem PFS von 36,6 Monaten erhalten. Durch die patientenindividuellen Dosisanpassungen waren die Nebenwirkungen in der Regel handhabbar und reversibel.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Belantamab-Mafodotin ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom bei Erwachsenen indiziert, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Belantamab-Mafodotin stellt somit eine Therapieoption für alle Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, unabhängig von der Wahl der Vortherapie oder besonderer Patientencharakteristika, dar. Gemäß der aktuellen europäischen EHA/EMN-Leitlinie werden Kombinationstherapien mit Belantamab-Mafodotin in allen Therapiesituationen empfohlen und können dementsprechend ab dem ersten Rezidiv breit eingesetzt werden. B-Vd wird in der EHA/EMN-Leitlinie zusätzlich als neuer Therapiestandard für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM ab dem ersten Rezidiv empfohlen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Verbesserung des OS und des PFS soll durch ein best- und schnellstmögliches Ansprechen der Therapie erzielt werden und stellt das langfristige Therapieziel dar. Ebenso gehören der bestmögliche Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein günstiges Sicherheitsprofil der eingesetzten Therapien, unter Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren, zu den zentralen Behandlungszielen. In diesem Kontext ist neben der Reduktion krankheitsbedingter Symptome insbesondere eine schnelle Symptomkontrolle und die Vermeidung potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen von entscheidender Bedeutung.

Trotz Therapiefortschritt durch innovative Arzneimittel in den letzten Jahrzehnten bleibt das MM weiterhin eine unheilbare Krankheit. Oftmals kommt es nach der Verabreichung einer erfolgreichen Therapie aufgrund fehlender Eliminierung oder Hemmung der Proliferation residualer maligner Plasmazellen durch das Immunsystem zu einem Rezidiv der Erkrankung.

Im fortgeschrittenen Stadium des MM leiden Patienten oftmals an einer Organdestruktion, der Ausbildung von Weichteilplasmozytomen, fortschreitender Immunsuppression mit Infektneigung sowie einer zunehmenden Aggressivität der Tumorklone. Dies geht einher mit kürzeren Remissionszeiten, kumulativer Toxizität aufgrund multipler Behandlungen und zunehmender Refraktärität gegenüber etablierten Wirkstoffen, was letztlich zu einer schlechteren Prognose führt.

Die Wahrscheinlichkeit aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung zu versterben, steigt mit der Anzahl der Rezidive. Während der Anteil der Patienten, deren Tod auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, vor dem ersten Rezidiv bei 40% liegt, steigt dieser Anteil nach dem ersten Rezidiv auf 50% an. Mit jedem zusätzlichen Rezidiv erhöhen sich die Mortalitätsraten stetig und belaufen sich nach dem zweiten Rezidiv auf insgesamt 72% und nach dem vierten Rezidiv sogar auf insgesamt 84%.

Parallel dazu sinken Ansprechraten und Wirksamkeit verfügbarer Therapien mit zunehmender Zahl an Rezidiven deutlich, sodass der frühzeitige Einsatz wirksamer Therapien zur Verlängerung des OS von besonderer Bedeutung ist.

Im Rezidiv wird in den Leitlinien daher ein Substanzklassenwechsel als geeignete Therapieoption empfohlen. Bei vielen Patienten werden Anti-CD38-Antikörper häufig bereits bei Therapiestart eingesetzt und sollten im Sinne des Substanzklassenwechsels in der nachfolgenden Linie nicht erneut verwendet werden. Besonders BCMA-gerichtete Therapien wie Belantamab-Mafodotin stellen im ersten Rezidiv eine geeignete Therapieform dar, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch keine BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben und somit ein neues therapeutisches Target adressiert werden kann.

Vor diesem Hintergrund besteht insbesondere im rezidierten oder refraktären Stadium ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und praxisnah einsetzbaren Wirkstoffen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Belantamab-Mafodotin

B-Vd ist eine neue, zugelassene und relevante Therapieoption zur Behandlung von rezidiertem oder refraktärem MM bei Erwachsenen, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, welche den therapeutischen Bedarf im AWG deckt.

Insgesamt zeichnet sich Belantamab-Mafodotin durch folgende Merkmale aus:

- Belantamab-Mafodotin ist derzeit das erste und einzig zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC), das sich gezielt gegen BCMA richtet und somit einen einzigartigen Wirkmechanismus im MM aufweist.
- Belantamab-Mafodotin stellt einen BCMA-gerichteten Therapieansatz dar, der bereits im ersten Rezidiv als neues therapeutisches Target genutzt werden kann. Somit steht den Patienten ab dem ersten Rezidiv eine weitere wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

- Die Wirksamkeit und Sicherheit von Belantamab-Mafodotin ist klinisch bestätigt:
 - Belantamab-Mafodotin zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil.
 - Patienten erreichen unter Belantamab-Mafodotin ein schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen.
 - Die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter B-Vd sowie in der Gesamtbetrachtung vergleichbarer Werte in den jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 bleiben gegenüber der hochwirksamen Vergleichstherapie D-Vd erhalten.
 - Belantamab-Mafodotin ist ein bekannter Wirkstoff mit einem akzeptierten und für Ärzte vertrauten Sicherheitsprofil.
 - Die augenbezogenen Nebenwirkungen waren in der Regel handhabbar und reversibel mit adäquaten Dosisanpassungen und ausreichendem Nachbeobachtungszeitraum. Dosierung und Behandlungsintervalle konnten in der Studie DREAMM-7 patientenindividuell angepasst werden.
- Im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) zeigte Belantamab-Mafodotin gegenüber verschiedenen Kombinationstherapien der zugrundeliegenden zVT Vorteile bei der klinischen Wirksamkeit.
- Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin zeichnet sich aufgrund der möglichen Dosisanpassungen durch eine geringe Therapiebelastung für Patienten aus: In der Studie DREAMM-7 wurde die Behandlung im Durchschnitt nur alle 7,48 Wochen verabreicht. Nach den ersten 8 Zyklen von Bortezomib und Dexamethason wird Belantamab-Mafodotin fortlaufend als Monotherapie verabreicht, wodurch die Therapiebelastung der Patienten sinkt. Die Dosisanpassungen wurden anhand eines individuellen Dosierungsplans bei Abweichungen hinsichtlich der Verträglichkeit gemäß Studienprotokoll vorgenommen, sodass die Patienten die Behandlung ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit fortsetzen konnten und eine bedarfsorientierte Therapiegestaltung ermöglicht wurde.
- Belantamab-Mafodotin wird von der europäischen Leitlinie der EHA/EMN als neuer Therapiestandard für alle Patienten ab dem ersten Rezidiv unabhängig von der Vorbehandlung mit Anti-CD38-Antikörper bzw. Refraktäritätsstatus empfohlen.
- Belantamab-Mafodotin ist kurzfristig ambulant einsetzbar und benötigt keinen Klinikaufenthalt. Es erfordert keine langen Vorlaufzeiten für das Patientenmanagement und/oder individuelle Herstellungsprozesse, was einen schnellen und unkomplizierten Therapiezugang für MM-Patienten ermöglicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	4.362–6.496
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Erheblich	4.362–6.496
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	88.304,12 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom bei	92.162,85 € – 92.167,16 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben		erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei Therapien erhalten haben und die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	117.405,09 € – 117.407,94 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	133.239,14 € – 133.242,16 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	136.719,99 € – 136.723,29 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	295.091,95 € – 295.095,25 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind oder für Personen mit mind. 2 Vortherapien)	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind oder für Personen mit mind. 2 Vortherapien	163.159,99 € – 163.163,29 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene	231.506,12 € – 231.510,14 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	eine Therapie erhalten haben		Therapie erhalten haben	
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)	Erwachsene mit Multiplem Myelom mit mind. 2 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	99.176,17 € – 99.180,19 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind	38.242,74 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind	79.520,49 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	159.042,55 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben)	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben	44.116,31 € – 83.722,54 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)	Mind. doppelt-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	27.108,61 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)	Mind. doppelt-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind	787,81 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)	Mind. doppelt-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind	27.069,20 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)	Mind. doppelt-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind	4.510,08 € – 8.980,31 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)	Mind. dreifach-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind	136.213,09 € – 136.486,48 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Cyclophosphamid als Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)	Mind. dreifach-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind	590,85 € – 4.801,21 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)	Mind. dreifach-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind	Keine Angabe möglich
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)	Mind. dreifach-refraktäre Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine Triplett- oder	605,15 € 468,25 € - 699,69 € 539,08 € - 805,53 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	eine Therapie erhalten haben		Dublett-Therapie nicht geeignet sind	
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, die auf mindestens einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)	Erwachsene mit Multiplem Myelom mit mind. 3 Vortherapien, die auf mindestens einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	108.138,95 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Ciltacabtagen autoleucel (nur für Personen mit mind. 1 Vortherapie, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)	Erwachsene mit Multiplem Myelom mit mind. 1 Vortherapie, darunter ein Immunmodulator und ein Proteasominhibitor, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die gegenüber Lenalidomid refraktär sind	285.879,68 € – 285.880,01 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Elranatamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)	Erwachsene mit Multiplem Myelom mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	124.089,11 € – 169.456,25 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens	Teclistamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie	Erwachsene mit Multiplem Myelom mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor	111.452,84 € – 147.878,65 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	eine Therapie erhalten haben	eine Krankheitsprogression gezeigt haben)	und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Talquetamab (nur für Personen mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben)	Erwachsene mit Multiplem Myelom mit mind. 3 Vortherapien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasominhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	181.042,50 € – 184.476,20 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben	92.627,67 €
A	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben	Selinexor in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit mind. 4 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die auf mind. 2 Immunmodulatoren, mind. 2 Proteasominhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)	Erwachsene mit Multiplem Myelom mit mind. 4 Vortherapien, die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben und die auf mind. 2 Immunmodulatoren, mind. 2 Proteasominhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind	129.980,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Angaben zu Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, sind wörtlich aus der deutschen Fachinformation für Blenrep entnommen.

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Blenrep ist bei Erwachsenen zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom indiziert in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Blenrep sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

Empfohlene unterstützende Therapiemaßnahmen

Die Patienten sollten vor jeder der ersten 4 Dosen der Behandlung mit Blenrep eine ophthalmologische Untersuchung (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) durch einen Augenarzt durchführen lassen und anschließend falls klinisch angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Die Anwendung von Blenrep soll gemäß dem empfohlenen Zeitplan bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Blenrep wird in Kombination mit anderen Behandlungen angewendet (siehe Tabelle 1-13). Für andere Arzneimittel, die zusammen mit Blenrep angewendet werden, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation und die jeweilige aktuelle Fachinformation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Empfohlener Anfangsdosierungsplan für Blenrep in Kombination mit anderen Therapien

Kombinations-Regime	Empfohlener Anfangsdosierungsplan
Mit Bortezomib und Dexamethason (BVd) ^a (Zyklus-Länge = 3 Wochen)	2,5 mg/kg einmal alle 3 Wochen
Mit Pomalidomid und Dexamethason (BPd) (Zyklus-Länge = 4 Wochen)	Zyklus 1: einmalig 2,5 mg/kg Ab Zyklus 2: 1,9 mg/kg einmal alle 4 Wochen
a: Bortezomib und Dexamethason werden in den ersten 8 Zyklen verabreicht. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

Wenn eine geplante Dosis von Blenrep aus anderen Gründen als Nebenwirkungen versäumt wird, wird empfohlen, die Behandlung mit Blenrep mit Beginn des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortzusetzen.

Wenn eine geplante Dosis von Blenrep aufgrund von Nebenwirkungen versäumt wird, wird empfohlen, die Behandlung mit Blenrep nach Besserung der Nebenwirkungen mit Beginn des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortzusetzen (siehe Tabelle 1-15).

Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sind bei fast allen Patienten erforderlich, um Sicherheit und Verträglichkeit zu gewährleisten. Dosisreduktionsstufen für Blenrep sind in Tabelle 1-14 aufgeführt. Empfohlene Anpassungen zum Nebenwirkungsmanagement sind in Tabelle 1-15 angegeben.

Tabelle 1-14: Dosisreduktionsplan für Blenrep

	Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
Empfohlener Anfangsdosierungsplan	2,5 mg/kg alle 3 Wochen	2,5 mg/kg einmal in Zyklus 1, danach 1,9 mg/kg alle 4 Wochen ab Zyklus 2
Reduzierte Dosisstufe 1	1,9 mg/kg alle 3 Wochen	1,9 mg/kg alle 8 Wochen
Reduzierte Dosisstufe 2	NAa	1,4 mg/kg alle 8 Wochen
a: Es gibt keine reduzierte Dosisstufe 2. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Okuläre Nebenwirkungen

Okuläre Ereignisse wurden basierend auf den Ergebnissen der augenärztlichen Untersuchung bewertet, die eine Kombination aus Befunden der Hornhautuntersuchung und dem bestkorrigierten Visus (best corrected visual acuity, BCVA) umfassen. Die Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung des Patienten sollten vom behandelnden Arzt überprüft und berücksichtigt werden, bevor die Dosis von Blenrep festgelegt wird.

Die Befunde der Hornhautuntersuchung können mit oder ohne Veränderungen des bestkorrigierten Visus (BCVA) einhergehen. Die Schwere der okulären Nebenwirkungen wird durch das am stärksten betroffene Auge definiert, da beide Augen nicht unbedingt im gleichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Maße betroffen sind. Es ist wichtig, dass Ärzte bei der Erwägung von Dosisverzögerungen und -reduktionen nicht nur die Befunde der Hornhautuntersuchung, sondern auch Veränderungen der Sehschärfe und berichtete Symptome berücksichtigen.

Nach Reduktion aufgrund okulärer Nebenwirkungen soll die Dosis nicht wieder erhöht werden. Die Wiedererhöhung der Dosis nach Auftreten nicht-okulärer Nebenwirkungen hat, falls zutreffend, nach klinischem Ermessen zu erfolgen.

Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Empfohlene Dosisanpassungen
Okuläre Nebenwirkungen ^b (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Leicht (Grad 1) <i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Leichte oberflächliche <i>Keratitis punctata</i> mit Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, mit oder ohne Symptome. <i>Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)</i> Abnahme des Visus um 1 Zeile (Snellen-Äquivalent) gegenüber dem Ausgangswert.	Die Behandlung sollte mit der aktuellen Dosierung fortgesetzt werden.
	Moderat (Grad 2) <i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Moderate oberflächliche <i>Keratitis punctata</i>, fleckenartige mikrozystenähnliche Ablagerungen, periphere subepitheliale Trübung oder eine neue periphere Trübung des Hornhautstromas. <i>Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)</i> Abnahme des Visus um 2 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1 (Snellen-Index 20/200)) oder Schwerwiegend (Grad 3) <i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i>	Behandlung unterbrechen, bis eine Verbesserung sowohl der Befunde der Hornhautuntersuchung als auch des bestkorrigierten Visus (BCVA) auf einen Schweregrad von leicht oder besser erreicht ist. Behandlung mit reduzierter Dosisstufe 1 gemäß Tabelle 2 wieder aufnehmen. Wenn für BPd eine Toxizität vor dem Dosierungszyklus 2 festgestellt wird, die Blenrep-Dosis auf 1,9 mg/kg alle 4 Wochen für Zyklus 2 und alle nachfolgenden Zyklen reduzieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Schwerwiegende oberflächliche <i>Keratitis punctata</i>, diffuse mikrozystenähnliche Ablagerungen, die die zentrale Hornhaut betreffen, zentrale subepitheliale Trübung oder eine neue zentrale Trübung des Hornhautstromas. <i>Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)</i> Abnahme des Visus um 3 Zeilen oder mehr gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1 (Snellen-Index 20/200)).	
	Defekt des Hornhautepithels wie Hornhautulzera oder Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA) auf schlechter als 0,1 (Snellen-Index 20/200) (Grad 4) <i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Defekt des Hornhautepithels wie Hornhautulzera.^b <i>Änderung des bestkorrigierten Visus (BCVA)</i> Abnahme des Visus auf schlechter als 0,1 (Snellen-Index 20/200).	Behandlung unterbrechen, bis eine Verbesserung sowohl der Befunde der Hornhautuntersuchung als auch des bestkorrigierten Visus (BCVA) auf einen Schweregrad von leicht oder besser erreicht ist. Die Behandlung mit reduzierter Dosisstufe 1 für BVd bzw. reduzierter Dosisstufe 2 für BPd gemäß Tabelle 1-14 wieder aufnehmen. Bei Verschlechterung der Symptome und fehlendem Ansprechen auf eine angemessene Behandlung sollte ein dauerhafter Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.
Thrombozytopenie ^c (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 3	Ohne Blutung: - Für Patienten mit 2,5 mg/kg, Blenrep auf 1,9 mg/kg reduzieren. Für BVd kann in Erwägung gezogen werden, zur vorherigen Dosis zurückzukehren (falls angemessen), wenn die Thrombozytopenie auf Grad 2 oder besser zurückgeht. - Für Patienten mit 1,9 mg/kg oder niedriger, die gleiche Dosis beibehalten. Mit Blutung: - Behandlung mit Blenrep unterbrechen, bis eine Verbesserung auf Grad 2 oder besser erreicht ist. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhalten haben, Blenrep mit 1,9 mg/kg wieder aufnehmen. Für Patienten mit 1,9 mg/kg oder weniger, die gleiche Dosis wieder aufnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Eine zusätzliche unterstützende Behandlung (z. B. Transfusion) in Erwägung ziehen, wie klinisch angezeigt und gemäß lokaler Praxis.
	Grad 4	Dosierung unterbrechen. Wiederaufnahme erwägen, wenn sich der Zustand auf Grad 3 oder besser erholt hat und nur, wenn zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung keine aktive Blutung vorliegt. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhielten, Blenrep mit 1,9 mg/kg wieder aufnehmen. Für Patienten, die 1,9 mg/kg oder weniger erhielten, die gleiche Dosis wieder aufnehmen.
Infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 2	Die Infusion unterbrechen und unterstützend behandeln. Sobald die Symptome auf Grad 1 oder besser abgeklungen sind, die Infusion mit einer um mindestens 50 % reduzierten Infusionsrate fortsetzen und eine Prämedikation in Erwägung ziehen.
	Grad 3	Die Infusion unterbrechen und unterstützend behandeln. Sobald die Reaktion abgeklungen ist, die Dosierung mit einer langsameren Infusionsrate fortsetzen. Für zukünftige Infusionen eine Prämedikation in Betracht ziehen.
	Grad 4	Blenrep dauerhaft absetzen. Bei anaphylaktischer oder lebensbedrohlicher Infusionsreaktion die Infusion dauerhaft absetzen und geeignete Notfallmaßnahmen einleiten.
Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Grad ≥ 3	Blenrep dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Grad 3	Die Behandlung mit Blenrep unterbrechen, bis eine Verbesserung auf Grad 1 oder besser erreicht ist. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhalten haben, Blenrep mit 1,9 mg/kg wieder aufnehmen. Für Patienten, die 1,9 mg/kg oder weniger erhalten haben, die gleiche Dosis wieder aufnehmen.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von Blenrep in Erwägung ziehen. Bei Fortsetzung der Behandlung Blenrep aussetzen, bis eine Verbesserung auf Grad 1 oder besser erreicht ist. Für Patienten, die zuvor 2,5 mg/kg erhielten, Blenrep mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		1,9 mg/kg fortsetzen. Für Patienten, die 1,9 mg/kg oder weniger erhielten, die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
a: Nicht-okuläre Nebenwirkungen wurden nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft. b: Ein Hornhautdefekt kann zu Hornhautulzera führen. Diese sollten umgehend und wie klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden. Ein Hornhautulkus bedeutet per Definition ein epithelialer Defekt mit darunterliegender stromaler Infiltration. c: Wenn die Thrombozytopenie als krankheitsbedingt angesehen wird, nicht von Blutungen begleitet ist und sich durch Transfusionen auf $> 25 \times 10^9/l$ Thrombozyten erholt, kann die Fortsetzung der Behandlung in der aktuellen Dosierung in Betracht gezogen werden. Alle verwendeten Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Besondere Patientengruppen*Ältere Menschen*

Für Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (eGFR 60-89 ml/min), moderater (eGFR 30-59 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, nicht dialysepflichtig) oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 15 ml/min, dialysepflichtig) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung empfohlen (Gesamtbilirubin größer als die obere Normgrenze [ULN] bis $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ und beliebige Aspartat-Transaminase [AST] oder Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$ mit $\text{AST} > \text{ULN}$). Es gibt begrenzte Daten bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ bis $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ und beliebiger AST-Wert) oder bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 3,0 \times \text{ULN}$ und beliebiger AST-Wert), um eine Dosierungsempfehlung zu unterstützen; Blenrep sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen jegliche potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Körpergewicht

Blenrep wird basierend auf dem aktuellen Körpergewicht zu Beginn der Behandlung dosiert und wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von 37 bis 170 kg untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Änderungen des Körpergewichts um $> 10\%$ während der Behandlung, ist die Dosis basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung neu zu berechnen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Blenrep in der pädiatrischen Population zur Behandlung von rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom.

Art der Anwendung

Blenrep ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt und wird über eine intravenöse Infusionspumpe mit einem Infusionsset aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreicht. Im Falle einer infusionsbedingten Reaktion (infusion-related reaction, IRR) kann die Verabreichungszeit über 30 Minuten hinaus verlängert werden, vorausgesetzt, die gesamte Verwendungszeit, einschließlich der Vorbereitung und Verabreichung der Dosis, überschreitet nicht die zulässige Dauer von 6 Stunden.

Blenrep darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Blenrep muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Eine Filtration der verdünnten Lösung ist nicht erforderlich. Wenn die verdünnte Lösung jedoch gefiltert wird, wird ein 0,2-µm- oder 0,22-µm-Filter aus Polyethersulfon (PES) empfohlen.

Hinweise zur Verdünnung, zu Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels, zur Handhabung und Entsorgung der Durchstechflaschen, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Okuläre Nebenwirkungen (z. B. verschwommenes Sehen, trockenes Auge, Augenreizungen und Photophobie) wurden bei der Anwendung von Blenrep berichtet. Die am häufigsten berichteten Befunde bei der Hornhautuntersuchung umfassen oberflächliche *Keratitis punctata*, mikrozystenähnliche epitheliale Veränderungen und Trübung, mit oder ohne Veränderungen der Sehschärfe oder Symptome. Klinisch relevante Veränderungen der Sehschärfe können mit vorübergehenden Schwierigkeiten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen verbunden sein (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, vorübergehend Aktivitäten wie das Fahren oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, wenn visuelle Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.7 der Fachinformation), und

jede Veränderung des Sehvermögens umgehend zu melden. Eine regelmäßige augenärztliche Überwachung wird empfohlen.

Ärzte sollten die Patienten auch ermutigen, sie über jegliche okulären Symptome zu informieren. Augenuntersuchungen, einschließlich der Beurteilung der Sehschärfe und der Spaltlampenuntersuchung, sollten vor jeder der ersten 4 Dosen von Blenrep und während der Behandlung wie klinisch indiziert durchgeführt werden.

Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel anzuwenden. Patienten sollten bis zum Ende der Behandlung keine Kontaktlinsen tragen. Verbandkontaktlinsen können unter der Anleitung eines Augenarztes verwendet werden.

Patienten, die Befunde bei der Hornhautuntersuchung (Keratopathien wie oberflächliche *Keratitis punctata* oder mikrozystenähnliche Ablagerungen) mit oder ohne Veränderungen der Sehschärfe aufweisen, können eine Dosisanpassung (Verzögerung und/oder Reduktion) oder eine Behandlungsunterbrechung je nach Schweregrad der Befunde benötigen (siehe Tabelle 1-15).

Fälle mit Veränderungen im subbasalen Nervenplexus der Hornhaut (z. B. Nervenfaserfragmentierung und Verlust von Nervenfasern), die zu einer Hypästhesie der Hornhaut führen, sowie Fälle von Hornhautgeschwüren (ulzerative und infektiöse Keratitis) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese sollten umgehend und soweit klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden. Die Behandlung mit Blenrep sollte unterbrochen werden, bis das Hornhautulkus abgeheilt ist (siehe Tabelle 1-15).

Thrombozytopenie

Thrombozytopenische Ereignisse (Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl) wurden bei der Anwendung von Blenrep berichtet. Eine Thrombozytopenie kann zu schwerwiegenden Blutungsereignissen führen, einschließlich gastrointestinaler und intrakranieller Blutungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Das große Blutbild (complete blood counts, CBC) mit Differentialblutbild und einschließlich Thrombozytenzahlen sollte während der gesamten Behandlung häufig überwacht werden. Patienten mit Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie oder solche, die gleichzeitig mit Antikoagulanzen behandelt werden, benötigen möglicherweise häufigere Überwachung und können mit einer Dosisverzögerung oder Dosisreduktion behandelt werden (siehe Tabelle 1-15). Eine unterstützende Therapie (z. B. Thrombozytentransfusionen) kann gemäß der üblichen medizinischen Praxis erfolgen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) wurden bei der Anwendung von Blenrep berichtet. Die meisten IRRs waren Grad 1 oder 2 und klangen am selben Tag ab (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Tritt während der Verabreichung eine infusionsbedingte Reaktion des Grades 2 oder höher auf, ist je nach Schweregrad der Symptome die Infusionsrate zu reduzieren oder die Infusion zu stoppen. Eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten und die

Infusion mit einer geringeren Rate fortzusetzen, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Wenn eine IRR des Grades 2 oder höher auftritt, ist eine Prämedikation für nachfolgende Infusionen in Erwägung zu ziehen (siehe Tabelle 1-15).

Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Blenrep beobachtet. Eine Untersuchung von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden ungeklärten pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe) muss durchgeführt werden, um eine mögliche Pneumonitis auszuschließen. Im Falle einer vermuteten oder bestätigten Pneumonitis Grad 3 oder höher wird empfohlen, Blenrep abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) kann bei Patienten auftreten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln, einschließlich Blenrep, behandelt werden, und kann in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen. Patienten mit Nachweis einer positiven HBV-Serologie müssen gemäß den klinischen Richtlinien auf klinische und laborchemische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Blenrep eine HBV-Reaktivierung entwickeln, muss die Behandlung mit Blenrep ausgesetzt und die Patienten gemäß den klinischen Richtlinien behandelt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (E 433), das allergische Reaktionen hervorrufen kann. Jede 70-mg-Durchstechflasche enthält 0,28 mg Polysorbat 80 (E 433) in 1,4 ml entnehmbarer rekonstituierter Lösung, und jede 100-mg-Durchstechflasche enthält 0,4 mg Polysorbat 80 (E 433) in 2 ml entnehmbarer rekonstituierter Lösung.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf verfügbaren *In-vitro*-Daten und klinischen Daten besteht bei Belantamab-Mafodotin ein geringes Risiko für pharmakokinetische oder pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen. Klinische pharmakokinetische Bewertungen von Belantamab-Mafodotin in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid und/oder Dexamethason zeigten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Belantamab-Mafodotin und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Frauen

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Therapie mit Blenrep überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Blenrep und bis mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Männer

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Blenrep und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Belantamab-Mafodotin bei Schwangeren vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus der zytotoxischen Komponente Monomethyl-Auristatin F (MMAF) kann Belantamab-Mafodotin bei Anwendung bei Schwangeren embryo-fötalen Schaden verursachen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass menschliche Immunglobuline (IgG) die Plazentaschranke überwinden, daher hat Belantamab-Mafodotin als IgG das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden.

Die Anwendung von Blenrep während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt die potenziellen Risiken für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie eindeutig über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Belantamab-Mafodotin in die Muttermilch übergeht. Immunglobulin G (IgG) ist in kleinen Mengen in der Muttermilch vorhanden. Da Belantamab-Mafodotin ein humanisierter IgG monoklonaler Antikörper ist und basierend auf dem Wirkmechanismus, kann es möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen oder Säuglingen von behandelten Müttern verursachen.

Blenrep darf während der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen ist mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Blenrep zu vermeiden.

Fertilität

Basierend auf den Ergebnissen bei Tieren und dem Wirkmechanismus kann Belantamab-Mafodotin die Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern mit reproduktivem Potenzial beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Daher sollten Ärzte Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die mit Blenrep behandelt werden und in der Zukunft Kinder wünschen, bezüglich der Erhaltung der Fruchtbarkeit beraten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Blenrep hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Blenrep beim Fahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, da Blenrep aufgrund seines Einflusses auf die Sehschärfe und anderer okulärer Nebenwirkungen das Sehvermögen beeinträchtigen und ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformationen).

Überdosierung

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Belantamab-Mafodotin. Bei Verdacht auf Überdosierung müssen die Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die rekonstituierte Lösung kann bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) oder bis zu 4 Stunden in einem Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, kann die verdünnte Lösung vor der Anwendung bis zu 24 Stunden in einem Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen lassen.

Die verdünnte Infusionslösung kann bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) maximal 6 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) aufbewahrt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsicht ist bei der Handhabung und Zubereitung von Blenrep geboten. Die Verfahren zur angemessenen Handhabung und Entsorgung von Krebsarzneimitteln sind zu befolgen.

Zubereitung der Infusionslösung

Blenrep ist ein zytotoxisches Krebsarzneimittel. Angemessene Verfahren zur Handhabung sind zu befolgen. Zur Rekonstitution und Verdünnung der Dosierungslösung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

Die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der benötigten Lösung und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen sind auf Grundlage des aktuellen Körpergewichts (in kg) des Patienten zu berechnen.

Rekonstitution

1. Die Durchstechflasche(n) mit Blenrep aus dem Kühlschrank nehmen und dieser/n etwa 10 Minuten ermöglichen, Raumtemperatur anzunehmen.
2. Jede 70-mg-Durchstechflasche mit 1,4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um eine Konzentration von 50 mg/ml zu erhalten. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, damit sich das Pulver besser auflöst. Nicht schütteln.
3. Jede 100-mg-Durchstechflasche mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um eine Konzentration von 50 mg/ml zu erhalten. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, damit sich das Pulver besser auflöst. Nicht schütteln.
4. Die rekonstituierte Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen hin überprüfen. Die rekonstituierte Lösung sollte eine klare bis opaleszierende, farblose bis gelb-braune Flüssigkeit sein. Die rekonstituierte Lösung verwerfen, wenn Fremdpartikel festgestellt werden, bei denen es sich nicht um durchsichtige bis weiße, eiweißartige Partikel handelt.

Verdünnung

1. Das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus den einzelnen Durchstechflaschen entnehmen.
2. Die benötigte Menge von Blenrep in den Infusionsbeutel geben, der 250 ml 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Überkopfdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,2 mg/ml und 2 mg/ml betragen. Nicht schütteln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3. Jegliche nicht verwendete rekonstituierte Lösung von Blenrep, die in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, entsorgen.

Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen lassen. Die verdünnte Lösung kann bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) maximal 6 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) aufbewahrt werden.

Anwendung

1. Die verdünnte Lösung ausschließlich durch intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten mit einem Infusionsset aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin verabreichen. Falls die Verabreichungszeit über 30 Minuten hinaus verlängert werden sollte, ist darauf zu achten, die zulässige Verwendungsdauer von 6 Stunden, welche die Vorbereitung und Verabreichung der Dosis einschließt, nicht zu überschreiten.
2. Eine Filtration der verdünnten Lösung ist nicht erforderlich. Wird die verdünnte Lösung jedoch gefiltert, wird ein 0,2-µm- oder 0,22-µm-Filter aus Polyethersulfon (PES) empfohlen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.