

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (Blenrep)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Biologische Bedeutung von BCMA auf Plasmazellen (PC).	10
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-drug conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis (Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose)
APN	Aminopeptidase N
APRIL	A proliferation-inducing factor (ein Proliferation induzierender Faktor)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bAK	Bispezifischer Antikörper
BAFF(-R)	B-Zell aktivierender Faktor(-Rezeptor)
BCMA	B-cell maturation antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
BM	Bone marrow (Knochenmark)
Borte, V	Bortezomib
Car	Carfilzomib
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigen-Rezeptor-T- Zellen
CD	Cluster of Differentiation
CDKN1A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (cyclin-abhängiger Kinase 1A-Inhibitor)
Cys-mcMMAF	Cysteine-maleimidocaproyl monomethyl auristatin-F
Dara	Daratumumab
DC	Dendritic Cell (Dendritische Zelle)
Dex	Dexamethason
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
Elo	Elotuzumab
Erh	Erhaltungstherapie
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	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.
GC	Germinal Center
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HDAC	Histon-Deacetylase
HMGB1	High-Mobility-Group-Protein B1
ICD	Immunogenic cell death (immunogener Zelltod)
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IMiD®	Immunomodulatory Drug (immunmodulierendes Arzneimittel)
Isa	Isatuximab
Ixa	Ixazomib
K	Carfilzomib
Len	Lenalidomid
LN	Lymph node (Lymphknoten)
mAK (CD38)	Monoklonaler Antikörper
Mel	Melphalan
Mf	Melphalan flufenamid
mg	Milligramm
MM	Multiples Myelom
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
ndMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NKT-Zellen	Natürliche Killer-T-Zellen
Pan	Panobinostat
PC	Plasma cells (Plasmazellen)
pDCs	Plasmazytoide dendritische Zellen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PI	Proteasom-Inhibitor
POM; P	Pomalidomid
Pred	Prednison
PZN	Pharmazentralnummer
R	Lenalidomid
SCT	Stem cell transplantation (Stammzelltransplantation)
Sel; S	Selinexor
SLAMF7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7
T	Thalidomid
TACI	Transmembran-Aktivator und Kalzium-modulierender Cyclophilin-Ligand-Interaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
VT	Vorthérapien
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
XPO-1	Exportin-1

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belantamab-Mafodotin
Handelsname:	Blenrep
ATC-Code:	L01FX15

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19454353	EU/1/25/1948/001	70 mg	1 Durchstechflasche
19454347	EU/1/25/1948/002	100 mg	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene maligne Erkrankung, die durch eine Vermehrung von entarteten Plasmazellen im Knochenmark und die Sezernierung

funktionsloser monoklonaler Immunglobuline (M-Proteine) charakterisiert ist (DGHO 2024; Höllein 2023).

Trotz erheblicher Therapiefortschritte in den letzten zwei Dekaden und einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit, bleibt das MM weitestgehend eine unheilbare Erkrankung (Höllein 2023). Mit jedem Rezidiv erreichen weniger Patienten mit MM aufgrund des Krankheitsfortschritts eine weiterführende Therapie (43-71% der MM-Patienten im ersten Rezidiv, 38% im zweiten Rezidiv und 15% im dritten Rezidiv) (Bruno 2020; Fonseca 2020; Raab 2016; Yong 2016). Mit jedem weiteren Rückfall sinkt die Behandlungsrate deutlich, und gleichzeitig verschlechtern sich die Ergebnisse hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechen auf die Therapie. Dies unterstreicht die Notwendigkeit neuer, wirksamer Therapien, die idealerweise bereits im frühen Rezidiv eingesetzt werden, um eine nachhaltige Krankheitskontrolle und ein verbessertes Überleben zu ermöglichen (Bruno 2020; Fonseca 2020). Für vorbehandelte Patienten besteht daher weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen und effektiven Behandlungsoptionen.

Das B-Zell Reifungs-Antigen (B-cell maturation antigen, BCMA)

Das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, B-cell maturation antigen) gehört zur Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptorfamilie und wird physiologisch ausschließlich auf Zellen exprimiert, die sich in den späten Stadien der B-Zell-Reifung befinden. Dazu gehören insbesondere Plasmablasten, langlebige Plasmazellen sowie B-Zellen in den Keimzentren der Tonsillen. Im Gegenteil dazu ist BCMA auf unreifen B-Zellen, naiven und Memory-B-Zellen, CD34+ hämatopoetischen Stammzellen sowie in anderen Geweben nicht nachweisbar (Cho 2018; Tai 2015).

In gesunden Zellen vermittelt BCMA durch Bindung seiner Liganden BAFF (B-Zell aktivierende Faktor) und APRIL Signale, die das Überleben, die Differenzierung und die langfristige Persistenz von Plasmazellen unterstützen (Bossen 2006; Coquery 2012; Darce 2007).

Beim Multiplen Myelom (MM) ist BCMA pathologisch überexprimiert, wobei seine Expression positiv mit der Tumorlast und einer ungünstigeren Prognose korreliert (Cho 2018; Sanchez 2012). Maligne Plasmazellen zeigen eine deutlich höhere BCMA-Expression im Vergleich zu normalen Knochenmarkzellen, und erhöhte Konzentrationen von löslichem BCMA im Serum stehen in Zusammenhang mit einer verkürzten Überlebenszeit.

Diese hohe und selektive Expression auf Myelomzellen bei gleichzeitig minimaler Expression auf gesunden Geweben macht BCMA zu einem idealen therapeutischen Ziel. BCMA-gerichtete Therapien können gezielt maligne Plasmazellen angreifen, während Schäden an gesunden Zellen weitgehend vermieden werden (Lee 2016).

Aufgrund seiner zentralen Rolle in der Pathophysiologie und seiner selektiven Überexpression auf malignen Plasmazellen stellt BCMA ein vielversprechendes Ziel dar, um die Therapie des Multiplen Myeloms noch wirksamer und gleichzeitig spezifischer zu gestalten.

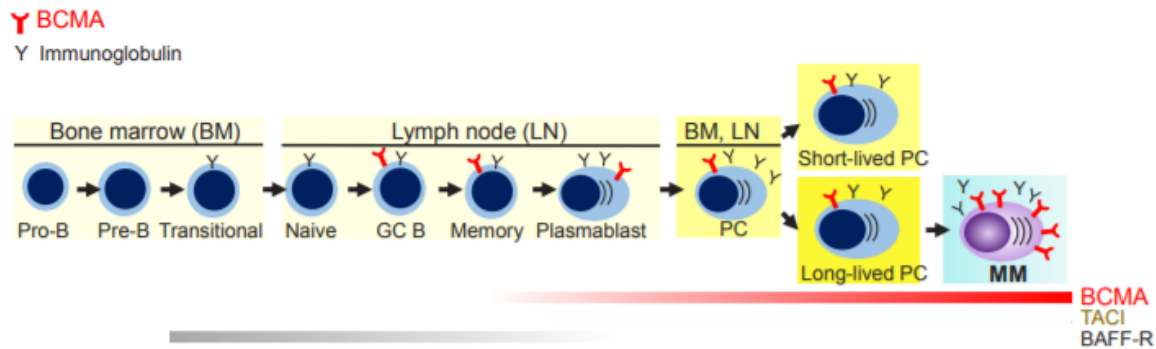


Abbildung 2-1: Biologische Bedeutung von BCMA auf Plasmazellen (PC).

BCMA wird selektiv während der PC-Differenzierung exprimiert. Der Rezeptor befindet sich auf späten B-Zellen, kurzlebigen, proliferierenden Plasmablasten und langlebigen PCs. BCMA ist nicht für die normale B-Zell Homöostase erforderlich, aber für das Überleben langlebiger PCs. Beim Multiplen Myelom ist die BCMA-Expression auf malignen PCs signifikant erhöht im Vergleich zu normalen PCs.

GC: germinal center, TACI: transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor

Quelle: (Cho 2018).

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin

Belantamab-Mafodotin (Blenrep) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody-drug conjugate*, ADC), das spezifisch an BCMA bindet. Es besteht aus einem humanisierten monoklonalen Immunglobulin G (IgG)1-Antikörper (mAK), an den mittels eines Linkers eine zytotoxische Substanz, der Tubulininhibitor Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) gebunden ist (Tai 2014; Tai 2015).

Belantamab-Mafodotin bindet mit hoher Affinität an BCMA, konkurriert mit den natürlichen Liganden BAFF und APRIL und hemmt so die intrazellulären Signalwege, die das Überleben und die Proliferation der malignen Zellen aufrechterhalten (GSK 2025b; Tai 2015).

Der zytotoxische Wirkstoffanteil von Belantamab-Mafodotin besteht aus MMAF, einem synthetischen Analogon von Dolastatin 10, welches erstmals aus einer Meeresschnecke isoliert wurde (Pettit 1998).

MMAF ist durch einen Protease-resistenten Maleimidocaproyl-Linker an den Antikörper gebunden (Tai 2014). Nach Bindung des Antikörpers an die Zielzelle wird das komplette ADC von der Zelle internalisiert und zu intrazellulären Lysosomen transportiert. Dort wird die Antikörper-Wirkstoff-Verbindung degradiert, woraufhin der aktive Wirkstoff cys-mcMMAF freigesetzt wird. Die von MMAF vermittelte Inhibition der Tubulinpolymerisation führt zum Zellzyklus Arrest in der G2/M-Phase und schließlich zur Apoptose (GSK 2025b; Paul 2022; Tai 2015). MMAF hemmt somit die Polymerisation von Tubulin und unterbindet auf diese Weise die Mitose (Doronina 2006; Dosio 2011).

Anzumerken ist, dass freies MMAF *in vitro* eine nur geringe zytotoxische Wirkung aufweist, was auf eine geringe Membranpermeabilität zurückgeführt wird. Durch die Bindung an den monoklonalen Antikörper, der MMAF gezielt zu den Myelom-Zellen transportiert, und die anschließende Internalisierung der Antikörper-Wirkstoff-Verbindung wird MMAF im Inneren

der Tumorzellen freigesetzt und kann dort seine zytotoxische Wirkung entfalten (Doronina 2006).

Der monoklonale Antikörper in Belantamab-Mafodotin ist afucosyliert, was die Bindung an FcγRIIIa-Rezeptoren erhöht. Dies führt zur Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen wie z. B. NK-Zellen und Makrophagen, welche die Tumorzellen über eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) angreifen können (Tai 2014; Tai 2015). Der an den Antikörper gebundene Wirkstoff MMAF behindert die ADCC nicht, was sich daran zeigt, dass der ADC eine ADCC in gleichem Ausmaß hervorruft wie der unkonjugierte Antikörper gegen BCMA. In-vitro-Phagozytose-Tests mit kultivierten menschlichen Makrophagen bestätigen sowohl die Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (*Antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP) als zusätzlichen Fc-abhängigen Effektormechanismus von Belantamab Mafodotin als auch die Übereinstimmung zur Eliminierung von MM-Zellen (GSK 2025b; Tai 2015).

Die durch die Wirkung von Belantamab-Mafodotin in den programmierten Zelltod gehenden Tumorzellen wirken ihrerseits als ein immunologischer Stimulus (=immunogener Zelltod, *immunogenic cell death*, ICD): In Reaktion auf MMAF präsentieren die Tumorzellen Calreticulin auf ihrer Oberfläche und setzen Adenosintriphosphat (ATP) und High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1) frei. Dies führt zur Aktivierung von dendritischen Zellen, die ihrerseits die Bildung und Reifung zytotoxischer T-Zellen induzieren. Es wird angenommen, dass dies zur T-Zell-vermittelten Anti-Tumorwirkung und zu einer dauerhaften Immunantwort beiträgt (Bauzon 2019; Cho 2018; Müller 2014; Oca 2019).

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

1. Direkte Hemmung von intrazellulären Signalwegen, die für das Überleben und die Proliferation von Plasmablasten und Plasmazellen wichtig sind. Dies geschieht, indem Belantamab-Mafodotin an BCMA bindet und kompetitiert mit den natürlichen Liganden.
2. Direkte zytotoxische Wirkung von MMAF, welches die Zellteilung der Tumorzellen hemmt und sich teilende Zellen in den programmierten Zelltod treibt.
3. Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und eine Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP). Diese wirkt auch auf sich nicht teilende Tumorzellen.
4. Auslösung einer antitumoralen Immunantwort (immunogener Zelltod, ICD).

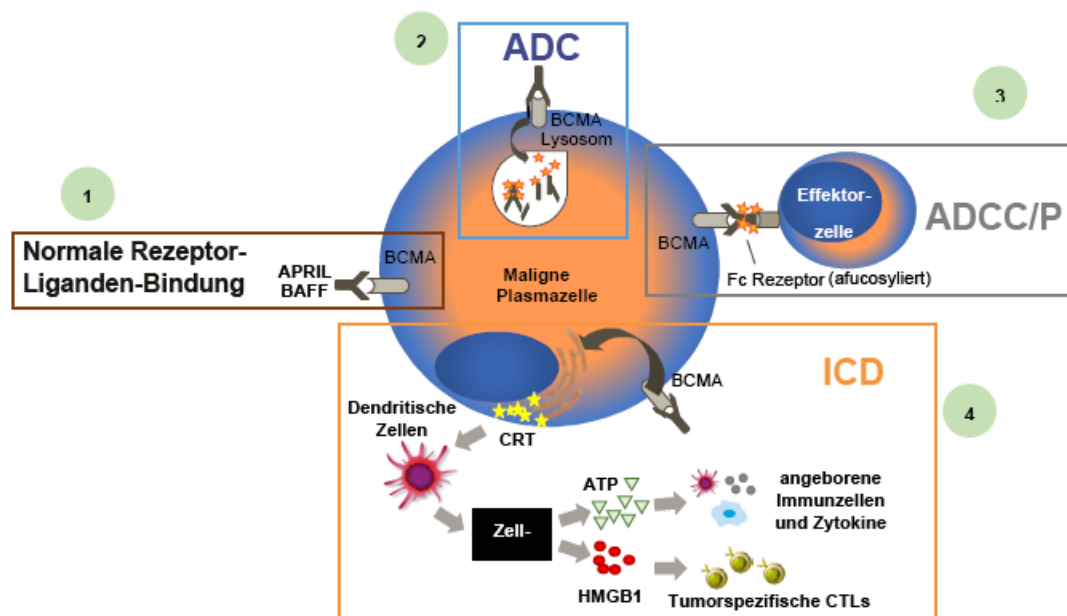


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin

ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; ATP: Adenosintriphosphat; BCMA: B-Zell Maturation-Antigen; CRT: Calreticulin; CTL: Zytotoxische T-Lymphozyten; DC: Dendritische Zelle; HMGB1: High-Mobility Group Box 1; ICD: immunogener Zelltod; MMAF: Monomethylauristatin-F.

Quelle: (GSK 2025b; Tai 2015).

Zusammenfassung

Belantamab-Mafodotin ist in Deutschland in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine Therapie erhalten haben und in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Zulassungen für weitere Anwendungsgebiete bestehen nicht (GSK 2025a).

Derzeit sind in der Rezidivtherapie des MM eine Vielzahl weiterer Arzneimittel aus den folgenden Substanzklassen zugelassen, die in ihrer Wirkweise nicht mit Belantamab-Mafodotin vergleichbar sind:

- Die Immunmodulatoren (IMiD®) Lenalidomid, Pomalidomid und Thalidomid
- Die Proteasom-Inhibitoren (PI) Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib
- Der Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor Panobinostat
- Die monoklonalen Antikörper Elotuzumab, Daratumumab und Isatuximab
- Der Exportin 1 (XPO1)-Inhibitor Selinexor

- Die Chimäre Antigen Rezeptor-T- (CAR-T)-Zelltherapie Ciltacabtagen autoleucel
- Die bispezifischen Antikörper Elranatamab, Linvoseltamab, Teclistamab und Talquetamab
- Das Peptid-Wirkstoffkonjugat Melphalanflufenamid (Melflufen)

Darüber hinaus wird eine Reihe von weiteren Substanzen bei der Behandlung des MM eingesetzt, die teilweise nicht spezifisch für das MM zugelassen sind. Dazu gehören in erster Linie die Zytostatika Melphalan und Cyclophosphamid sowie die Glukokortikoide Dexamethason und Prednisolon. Weitere zur Anwendung kommende Zytostatika sind Doxorubicin, auch in pegylierter liposomaler Form, Bendamustin, Vincristin und Carmustin (AWMF 2022; DGHO 2024).

Die Effekte konventioneller monoklonaler Antikörper, wie Daratumumab, Isatuximab oder Elotuzumab beruhen primär auf immunologischen Mechanismen, darunter antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), komplementvermittelte Zytotoxizität (CDC) und Immunzellaktivierung. Diese sind auf ein funktionelles Immunsystem angewiesen, was bei vorbehandelten oder immunkompromittierten Patienten limitiert sein kann (BMS 2023; Johnson & Johnson 2025b; Sanofi 2025).

Belantamab-Mafodotin weist einen multimodalen Wirkmechanismus auf, der sich in mehrfacher Hinsicht grundlegend von den derzeit verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären MM unterscheidet. Es handelt sich um ein ADC, das sowohl in seiner molekularen Struktur als auch in seinem Wirkprinzip von klassischen monoklonalen Antikörpern und immunvermittelten Therapieformen abweicht. Der humanisierte monoklonale Antikörper richtet sich gegen BCMA, ein Transmembranprotein, das verstärkt auf malignen Plasmazellen exprimiert wird. Nach Bindung an BCMA wird der Antikörper-Komplex internalisiert und der zytotoxische Wirkstoff MMAF intrazellulär freigesetzt. MMAF wirkt über die Hemmung der Tubulinpolymerisation, was zum Zellzyklusarrest in der G2/M-Phase und letztlich zur Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) führt. Diese direkte intrazelluläre Wirkweise ist unabhängig von immunvermittelten Mechanismen und macht den Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin innerhalb der aktuellen Therapieoptionen einzigartig.

BCMA ist auch Zielstruktur weiterer neuer Therapien wie bispezifischen Antikörpern (z. B. Teclistamab) und CAR-T-Zelltherapien (Ciltacabtagen Autoleucel). Alle diese Ansätze zielen auf dieselbe Oberflächenstruktur ab, unterscheiden sich jedoch grundlegend im Hinblick auf ihre Wirkmechanismen und Herstellung. Während T-Zell-gerichtete Strategien auf die Funktion und Aktivierbarkeit zytotoxischer T-Zellen angewiesen sind, wirkt Belantamab-Mafodotin unabhängig vom T-Zell-Kompartiment. Unterschiede zwischen BCMA-gerichteten Therapien und genannten neuartigen Therapien bestehen zudem bei der Abhängigkeit vom Immunstatus der Patienten (GSK 2025a; Johnson & Johnson 2025a, 2025c).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In der klinischen Praxis wird daher bei fortgeschrittener Erkrankung und Refraktärität gegenüber etablierten Substanzklassen wie Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren oder HDAC-Inhibitoren häufig ein Wechsel der therapeutischen Klasse angestrebt, um Resistenzmechanismen zu überwinden und neue Wirkprinzipien zu nutzen (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025; Gay 2025). Vor diesem Hintergrund können BCMA-gerichtete Therapieansätze einen bedeutsamen Stellenwert einnehmen.

BCMA-gerichtete Therapien stellen insgesamt eine neue therapeutische Säule in der Rezidivtherapie des multiplen Myeloms dar. Sie eröffnen Patienten, die auf Standardtherapien wie Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren oder konventionelle monoklonale Antikörper nicht mehr ansprechen, die Möglichkeit eines gezielten molekularen Therapieansatzes (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025; Gay 2025). Durch den T-Zell-unabhängigen Wirkmechanismus führt Belantamab-Mafodotin nicht zur T-Zell-Erschöpfung. Zudem haben sBCMA-Messungen aus verschiedenen DREAMM-Studien gezeigt, dass es zu keinem Verlust des BCMA-Targets durch die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin nach Krankheitsprogress kommt (Hungria 2024). Dadurch eignet sich Belantamab-Mafodotin potenziell frühzeitig für eine breite Patientengruppe, einschließlich solcher mit eingeschränkter Immun- bzw. T-Zell-Funktion und stellt für Patienten mit einem rezidierten und refraktären MM eine wichtige Therapieoption dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Belantamab-Mafodotin 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.	nein	23.07.2025	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen sind der Fachinformation von Belantamab-Mafodotin zu entnehmen (GSK 2025a).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den 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.

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	23.07.2025

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation und der Investigator-Broschüre zu Belantamab-Mafodotin (GSK 2025a), sowie nach Literaturrecherche den zitierten, allgemein zugänglichen Quellen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom 2022* [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
2. Bauzon M., Drake P. M., Barfield R. M. et al. *Maytansine-bearing antibody-drug conjugates induce in vitro hallmarks of immunogenic cell death selectively in antigen-positive target cells*. *Oncoimmunology* 2019; 8(4): e1565859. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1565859>.

3. Bossen C. und Schneider P. *BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling*. Seminars in immunology 2006; 18(5): 263–275.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.04.006>.
4. Bristol Myers Squibb (BMS). *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Juni 2023 2023 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: <https://fi.b-ms.de/Empliciti>.
5. Bruno A. S., Willson J. L., Opalinska J. M. et al. *Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma*. Expert review of hematology 2020; 13(9): 1017–1025. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1800451>.
6. Cho S.-F., Anderson K. C. und Tai Y.-T. *Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy*. Frontiers in immunology 2018; 9(0): 1821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01821>.
7. Coquery C. M. und Erickson L. D. *Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA*. Critical reviews in immunology 2012; 32(4): 287–305.
<https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i4.10>.
8. Darce J. R., Arendt B. K., Wu X. et al. *Regulated expression of BAFF-binding receptors during human B cell differentiation*. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 2007; 179(11): 7276–7286. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7276>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Multiples Myelom - Leitlinie: ICD10: C90.0 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen 2024* [Zugriff: 16.01.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
10. Dimopoulos M. A. und Terpos E. *EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma*. Nature Reviews Clinical Oncology 2025; 0(0): 0. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>.
11. Doronina S. O., Mendelsohn B. A., Bovee T. D. et al. *Enhanced activity of monomethylauristatin F through monoclonal antibody delivery: effects of linker technology on efficacy and toxicity*. Bioconjugate chemistry 2006; 17(1): 114–124.
<https://doi.org/10.1021/bc0502917>.
12. Dosio F., Brusa P. und Cattel L. *Immunotoxins and anticancer drug conjugate assemblies: the role of the linkage between components*. Toxins 2011; 3(7): 848–883.
<https://doi.org/10.3390/toxins3070848>.
13. Fonseca R., Usmani S. Z., Mehra M. et al. *Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. BMC cancer 2020; 20(1): 1087. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07503-y>.
14. Gay F., Zamagni E., Cole C. E. et al. *Clinical outcomes associated with anti-CD38-based retreatment in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic literature review*. Frontiers in oncology 2025; 15(0): 1550644. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1550644>.

15. GlaxoSmithKline (GSK). *Fachinformation für Blenrep 70 mg/ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*; Stand Juli 2025 [unveröffentlicht]. 2025a.
16. GlaxoSmithKline (GSK). *GSK2857916 Investigators Brochure*. 22.05.2025; Data on file [unveröffentlicht]. 2025b.
17. Höllein A., Straka C N., Fischer N et al. (Hrsg.) 2023. *Stadieneinteilung und Prognose; Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Multiples Myelom*; S. 51-58, 6. Aufl.: Zuckschwerdt Verlag. München.
18. Hungria V., Robak P., Hus M. et al. *Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 2024; 391(5): 393–407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405090>.
19. Johnson & Johnson. *Fachinformation CARVYTI® 3,2 × 106 – 1 × 108 Zellen Infusionsdispersion*. Stand: September 2025 2025a [Zugriff: 12.01.2026]. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0070.pdf>.
20. Johnson & Johnson. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2025 2025b [Zugriff: 12.01.2026]. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0063.pdf>.
21. Johnson & Johnson. *Fachinformation TECVAYLI® 10 mg/ml Injektionslösung, 90 mg/ml Injektionslösung*. Stand: Juni 2025 2025c [Zugriff: 12.01.2026]. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0071.pdf>.
22. Lee L., Bounds D., Paterson J. et al. *Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma*. British journal of haematology 2016; 174(6): 911–922. <https://doi.org/10.1111/bjh.14145>.
23. Müller P., Martin K., Theurich S. et al. *Microtubule-depolymerizing agents used in antibody-drug conjugates induce antitumor immunity by stimulation of dendritic cells*. Cancer immunology research 2014; 2(8): 741–755. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0198>.
24. Oca M., Bhattacharya S., Vitali N. et al. *The anti-BCMA antibody-drug conjugate GSK2857916 drives immunogenic cell death and immune-mediated anti-tumor responses, and in combination with an OX40 agonist potentiates in vivo activity: PF558*. HemaSphere 2019; 3(S1): 231. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000560524.63281.bc>.
25. Paul B., Rodriguez C. und Usmani S. Z. *BCMA-Targeted Biologic Therapies: The Next Standard of Care in Multiple Myeloma Therapy*. Drugs 2022; 82(6): 613–631. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01697-0>.
26. Pettit G. R., Srirangam J. K., Barkoczy J. et al. *Antineoplastic agents 365. Dolastatin 10 SAR probes*. Anti-cancer drug design 1998; 13(4): 243–277.
27. Raab M. S., Cavo M., Delforge M. et al. *Multiple myeloma: practice patterns across Europe*. British journal of haematology 2016; 175(1): 66–76. <https://doi.org/10.1111/bjh.14193>.

28. Sanchez E., Li M., Kitto A. et al. *Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival*. British journal of haematology 2012; 158(6): 727–738. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x>.
29. Sanofi Winthrop Industrie (Sanofi). *Fachinformation SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Juli 2025 2025 [Zugriff: 16.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022995/sarclisa-r-20-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
30. Tai Y.-T. und Anderson K. C. *Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma*. Immunotherapy 2015; 7(11): 1187–1199. <https://doi.org/10.2217/imt.15.77>.
31. Tai Y.-T., Mayes P. A., Acharya C. et al. *Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma*. Blood 2014; 123(20): 3128–3138. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-535088>.
32. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. British journal of haematology 2016; 175(2): 252–264. <https://doi.org/10.1111/bjh.14213>.