



BLENREP▼ (Belantamab-Mafodotin)

Wichtige Sicherheitsinformationen zur Minimierung des Risikos kornealer Nebenwirkungen

Schulungsmaterial für den behandelnden
Hämatologen/Onkologen

HÄMATOLOGE/ONKOLOGE

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Seite 14.



Einleitung

Diese Informationsbroschüre ist verpflichtender Teil der Zulassung von Blenrep (Belantamab-Mafodotin) und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Belantamab-Mafodotin zu erhöhen.

Mit dieser Informationsbroschüre soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Belantamab-Mafodotin verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Weitere Informationen und Einzelheiten zu Blenrep (Belantamab-Mafodotin) entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

Dieser Leitfaden informiert Sie über mögliche ophthalmologische Nebenwirkungen einer Blenrep (Belantamab-Mafodotin) Therapie und gibt Ihnen Empfehlungen an die Hand, um mittels vorbeugender Maßnahmen und Dosismodifikation das Risiko für korneale Nebenwirkungen zu minimieren.

In der augenärztlichen Untersuchung von Patienten unter Blenrep wurden korneale Nebenwirkungen zumeist in Form einer Keratopathie oder mikrozystenähnlichen epithelialen Veränderungen (sog. MECs, microcyst-like epithelial changes) des Hornhautepithels beobachtet. Diese Befunde an der Hornhaut traten mit oder ohne verschwommenem Sehen, Symptomen trockener Augen oder Veränderung der Sehschärfe auf.

Für weitere Hinweise zum Verträglichkeitsprofil von Blenrep beachten Sie bitte die Fachinformation.¹

Inhaltsverzeichnis

Überblick über Blenrep	5
Was ist unter einer Keratopathie zu verstehen?	6
Beobachtete korneale Nebenwirkungen in der klinischen Studie DREAMM-2	7
Leitfaden zum Umgang mit kornealen Nebenwirkungen	8
Übersicht Behandlungsablauf und Sicherheitshinweise	12
Kontaktinformationen	14

Überblick über Blenrep

Blenrep (Belantamab-Mafodotin) ist ein BCMA-spezifisches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Behandlung des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms.

Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD-38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Blenrep bindet spezifisch an das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, engl. B cell maturation antigen). BCMA ist ein Zelloberflächenprotein, das insbesondere auf reifen B-Zellen (Plasmazellen), einschließlich der Myelomzellen exprimiert wird. Nach Internalisierung in die Zielzelle wird das Zytotoxikum Mafodotin (mcMMAF) freigesetzt, was die Mikrotubuli-Polymerisation inhibiert, den Zellzyklus attenuiert und zur Apoptose der Zielzelle führt.¹⁻³

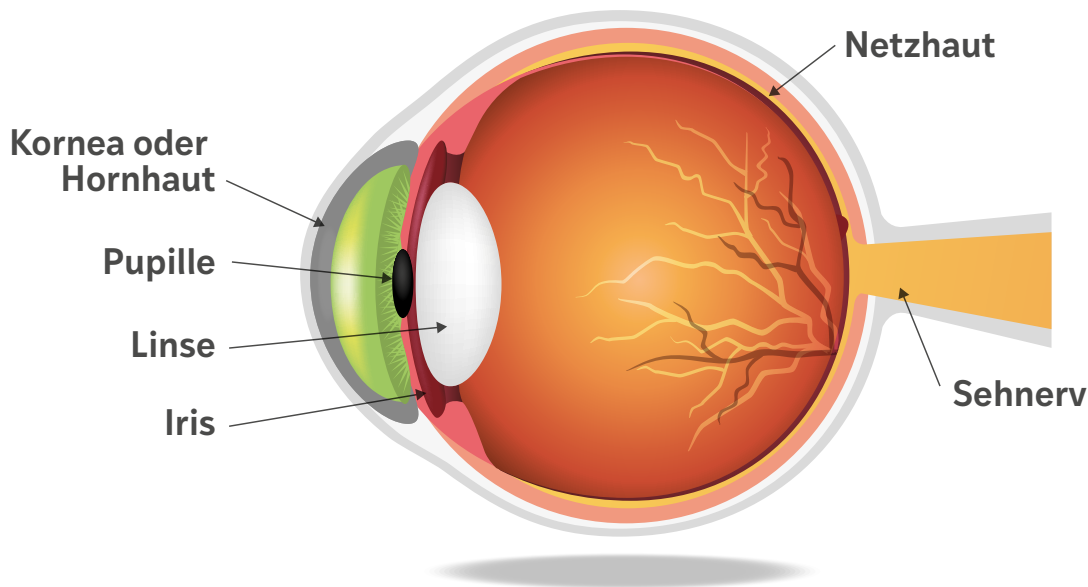
Der Antikörper-Anteil des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats, sowie der durch das Mafodotin ausgelöste immunogene Zelltod (ICD), begünstigen zudem die Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen.^{1,2}

Die Behandlung mit Blenrep kann über BCMA-unabhängige Mechanismen zu Mafodotin-assoziierten Nebenwirkungen führen, insbesondere wurden korneale Nebenwirkungen berichtet.³⁻⁵ Daher erfolgte in den klinischen Studien ein Monitoring ophthalmologischer Ereignisse.¹

Für weitere Hinweise zum Verträglichkeitsprofil von Blenrep beachten Sie bitte die Fachinformation.¹

Was ist unter einer Keratopathie zu verstehen?

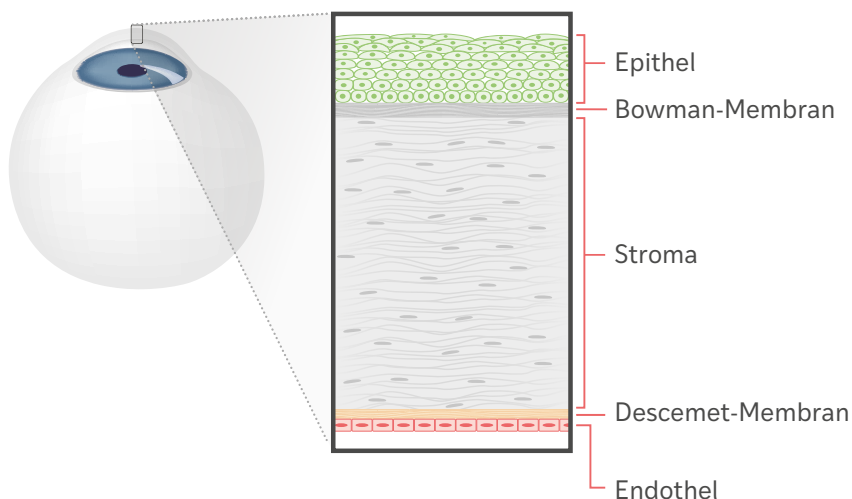
Ein Überblick über das Auge dient dem besseren Verständnis von kornealen Nebenwirkungen



Vereinfachte Darstellung des Auges im Querschnitt.

Die Hornhaut kann sich im Rahmen einer Therapie mit Blenrep verändern.

Die Hornhaut (Kornea) besteht aus 5 Schichten – dem Epithel, der Bowmanschen Schicht, dem Stroma, der Descemetischen Membran und dem Endothel.⁶ Sie ist die transparente Schutzschicht des Auges. Ihre gebogene Form bündelt das ins Auge einfallende Licht, analog zu einer Linse, um eine scharfe und deutliche Sicht zu ermöglichen.⁷



Die sich regenerierenden Zellschichten des kornealen Epithels ermöglichen dessen Reparatur nach einem Trauma, in der Regel ohne Narbenbildung⁶

Was ist unter einer Keratopathie zu verstehen?

- Bei der Mafodotin-induzierten Keratopathie führen Veränderungen des Hornhautepithels oder mikrozystenähnliche Epithelveränderungen (sog. MECs, microcyst-like epithelial changes) zu einem veränderten Lichteinfall in das Auge.⁴ Dies kann als verschwommenes Sehen, Trockenheitsgefühl der Augen, mit und ohne Verminderung der Sehschärfe vom Patienten wahrgenommen werden.^{1,2}
- Eine korneale Nebenwirkung im Sinne einer Keratopathie war das am häufigsten beschriebene unerwünschte Ereignis in der DREAMM-2 Studie. Eine Keratopathie wird auf Grundlage der ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse, sowie anhand von Patientenberichten charakterisiert.¹

Beobachtete korneale Nebenwirkungen in der klinischen Studie DREAMM-2 (Studie 205678)

Zur Erfassung kornealer Nebenwirkungen dienten die von Patienten gemeldeten Nebenwirkungen und die ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse, einschließlich des bestkorrigierten Visus.

- Beeinträchtigungen der Augen (alle Grade), die bei mindestens 3 % der Patienten in der klinischen Studie aufgetreten sind, umfassten Keratopathie (71 %), verschwommenes Sehen (25 %), trockenes Auge (15 %), Lichtempfindlichkeit (4 %) und Augenreizung (3 %).¹
- Eine Visusverminderung auf Werte $<0,4$ wurde bei 18 % der Patienten beobachtet, ein Visus von $\leq 0,1$ bei 1 % der Patienten.¹
- Die mediane Zeit bis zum Auftreten erster kornealer Nebenwirkungen (\geq Grad 2) betrug 36 Tage (Bereich: 19 bis 143 Tage), die mediane Zeit bis zur vollständigen Zurückbildung kornealer Nebenwirkungen 91 Tage (Bereich: 21 bis 201 Tage).¹
- Hornhautbefunde im Sinne einer Keratopathie führten zu Dosisverzögerungen bei 47 % der Patienten und zu Dosisreduktionen bei 27 % der Patienten.¹
- MECs und damit verbundene Symptome sind auf einen an kornealen Zellen auftretenden, Apoptose induzierenden off-target-Effekt von Belantamab-Mafodotin zurückzuführen.⁸ Nach heutigem Wissensstand scheinen diese nach Therapieabschluss durch Neubildung epithelialer Zellen reversibel zu sein.⁸
- Patienten mit trockenen Augen in der Anamnese waren anfälliger, Veränderungen des Hornhautepithels zu entwickeln.¹

Leitfaden zum Umgang mit kornealen Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Blenrep sind folgende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos kornealer Nebenwirkungen zu beachten:

- Monitoring des Visus und möglicher Veränderungen der Kornea
- Anwendung supportiver Maßnahmen und Befolgen sicherheitsrelevanter Hinweise zur Minimierung des Risikos kornealer Nebenwirkungen
- Modifikation der Behandlung bei Auftreten kornealer Nebenwirkungen, gegebenenfalls mit Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen.

Monitoring des Visus und Veränderungen der Kornea

- Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, dass während der Behandlung mit Blenrep Nebenwirkungen an der Hornhaut auftreten können.¹
- Ophthalmologische Untersuchungen mit Beurteilung der Sehschärfe und der Spaltlampenuntersuchung, sollten vor Behandlungsbeginn, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und, falls klinisch angezeigt, während der Behandlung durchgeführt werden.¹
 - Die Beschreibung der Sehschärfe ist ein Maß für die Fähigkeit des visuellen Systems, feine Unterschiede in der visuellen Umgebung zu erkennen.⁹
 - Der bestkorrigierte Visus bezieht sich auf die Sehschärfe, die mit einer Korrektur (wie z. B. einer Brille) erreicht wird, gemessen auf der Standard-Optotypentafel, monokular oder binokular.⁹
 - Ein „normaler“ Visus-Score von 1 weist auf eine korrekte Funktionalität des Sehapparats hin.
 - Eine Visus von weniger als 1 muss möglicherweise mit einer neu verschriebenen oder aktualisierten Sehhilfe korrigiert werden. Weiterhin kann dies auf das Vorliegen eines pathologischen Zustands des Auges hinweisen.
 - Spaltlampenuntersuchungen liefern detaillierte Informationen über die anatomischen Strukturen des Auges. Sie können helfen, eine Reihe von Erkrankungen zu erkennen, darunter auch eine Keratopathie oder mikrozystenartige Epithelveränderungen der Hornhaut.^{10,11}

Leitfaden zum Umgang mit kornealen Nebenwirkungen

Arzt-Patient-Interaktionen

Folgende Fragen an Ihren Patienten können helfen, korneale Nebenwirkungen besser einzuschätzen:

- Haben Sie eine Vorerkrankung am Auge?
- Haben Sie eine Veränderung der Sehkraft bemerkt?
- Ist Ihr Auge gerötet? Besteht ein Fremdkörpergefühl oder ein Brennen am Auge?
- Sind Sie lichtempfindlicher?
- Haben Sie Augenschmerzen?
- Besteht ein gesteigerter Tränenfluß?
- Wie haben sich die Symptome am Auge seit Ihrer letzten Kontrolle verändert?

Leitfaden zum Umgang mit kornealen Nebenwirkungen

Supportive Maßnahmen und sicherheitsrelevante Hinweise

- Empfehlen Sie Ihrem Patienten die regelmäßige Verwendung **konservierungsmittelfreier Tränenersatzmittel (TEM)**. Diese sollten **mit Beginn der Behandlung und durchgängig bis zum Behandlungsende mindestens 4-mal täglich** angewendet werden.¹
- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bis zum Ende der Behandlung das Tragen von **Kontaktlinsen zu vermeiden**.¹
- Alle Patienten sollten auf **potentielle Beeinträchtigungen im Straßenverkehr und beim Fahren oder Bedienen von Maschinen** hingewiesen werden.¹
- Patienten sollten daran erinnert werden, **bei Seh-/Augensymptomen sofort ihren Hämatologen/Onkologen zu kontaktieren**.¹
- Patienten, die korneale Symptome berichten, sollten **zu einem Augenarzt überwiesen** werden.¹
- Bei Patienten mit **Symptomen trockener Augen** können gemäß den Empfehlungen des Augenarztes zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden.¹

Zur Weitergabe an Ihre Patienten sind folgende Schulungsmaterialien Teil der Zulassung von Blenrep und als zusätzliche risikominimierende Maßnahmen beauftragt:

- Leitfaden für Patienten und betreuende Personen
- Patientenausweis
- Apotheken-Karte für benetzende und feuchtigkeitsspendende Augentropfen

Zur Unterstützung in der Zusammenarbeit mit dem Ophthalmologen und des Austauschs von Untersuchungsbefunden steht Ihnen das Schulungsmaterial „Leitfaden Augenuntersuchung“ zur Verfügung. Bitte tragen Sie die erforderlichen Patientendaten dort ein und stellen Sie sicher, dass der Ophthalmologe den Leitfaden erhält.

Alle Schulungsmaterialien zu Blenrep finden Sie zum Download auf <https://www.gsk-services.de/blenrep/>. Gerne können Sie die Materialien auch in gedruckter Form bei Ihrem zuständigen GSK Außendienst Mitarbeiter oder telefonisch unter 0800 122 33 55 beim GSK Med Info/ Service Center anfordern.

Leitfaden zum Umgang mit kornealen Nebenwirkungen

Modifikation der Behandlung bei Auftreten kornealer Nebenwirkungen

- Der behandelnde Arzt sollte den augenärztlichen Untersuchungsbericht des Patienten vor der Verabreichung heranziehen und die Dosis von Blenrep basierend auf dem höchsten Schweregrad des Befundes für das am schwersten betroffene Auge bestimmen, da beide Augen möglicherweise nicht im gleichen Maße betroffen sind.
- Bei Patienten, bei denen eine Keratopathie mit oder ohne Änderungen der Sehschärfe auftritt, kann je nach Schweregrad der Befunde eine Dosisänderung (Verzögerung und/oder Reduktion) oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle).

Bitte beachten Sie auch die weiterführenden Informationen der Fachinformation.¹

Die empfohlenen Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen an der Hornhaut sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Kategorie ^a	Befunde der augenärztlichen Untersuchung	Empfohlene Dosisanpassung
Leicht	Befund(e) der Hornhautuntersuchung Leichte oberflächliche Keratopathie ^b Änderung des bestkorrigierten Visus Abnahme des Visus um eine Zeile gegenüber dem Ausgangswert	Fortführung der Behandlung mit aktueller Dosis
Moderat	Befund(e) der Hornhautuntersuchung Moderate oberflächliche Keratopathie ^c Änderung des bestkorrigierten Visus Abnahme des Visus um 2 oder 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1)	Unterbrechung der Behandlung bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 1,9 mg/kg KG.
Schwerwiegend	Befund(e) der Hornhautuntersuchung Schwere oberflächliche Keratopathie ^d Epitheldefekt der Hornhaut ^e Änderung des bestkorrigierten Visus Abnahme um mehr als drei Zeilen gegenüber dem Ausgangswert	Unterbrechung der Behandlung bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Bei Verschlechterung der Symptome und fehlendem Ansprechen auf eine angemessene Behandlung sollte ein Abbruch in Erwägung gezogen werden.

^aDie Kategorie des Schweregrads wird durch das am schwersten betroffene Auge definiert, da beide Augen möglicherweise nicht im gleichen Maße betroffen sind. ^bLeichte oberflächliche Keratopathie (dokumentierte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert), mit oder ohne Symptome. ^cModerate oberflächliche Keratopathie – mit oder ohne fleckenartige mikrozystenähnliche Ablagerungen, subepitheliale Trübung (peripher) oder eine neue periphere Stromatrübung. ^dSchwerwiegende oberflächliche Keratopathie mit oder ohne diffuser mikrozystenartiger Ablagerungen an der Hornhaut, subepitheliale Trübung (zentral) oder einer neuen zentralen Stromatrübung. ^eEin Hornhautdefekt kann zu Hornhautgeschwüren führen. Diese sollten umgehend und wie klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden.
KG = Körpergewicht.

Übersicht Behandlungsablauf



**Ophthalmologische
Eingangsuntersuchung**

**1. BLENREP
Infusion**

3 WOCHEN

**2. BLENREP
Infusion**

Behandlung mit BLENREP alle 3 Wo

**Ophthalmologische
Untersuchung vor
der 2. Infusion**

Bitte unterstützen Sie Ihren Patienten bei der Vereinbarung



Patienten sollten ab dem ersten Tag der Behandlung mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel (TEM) anwenden.

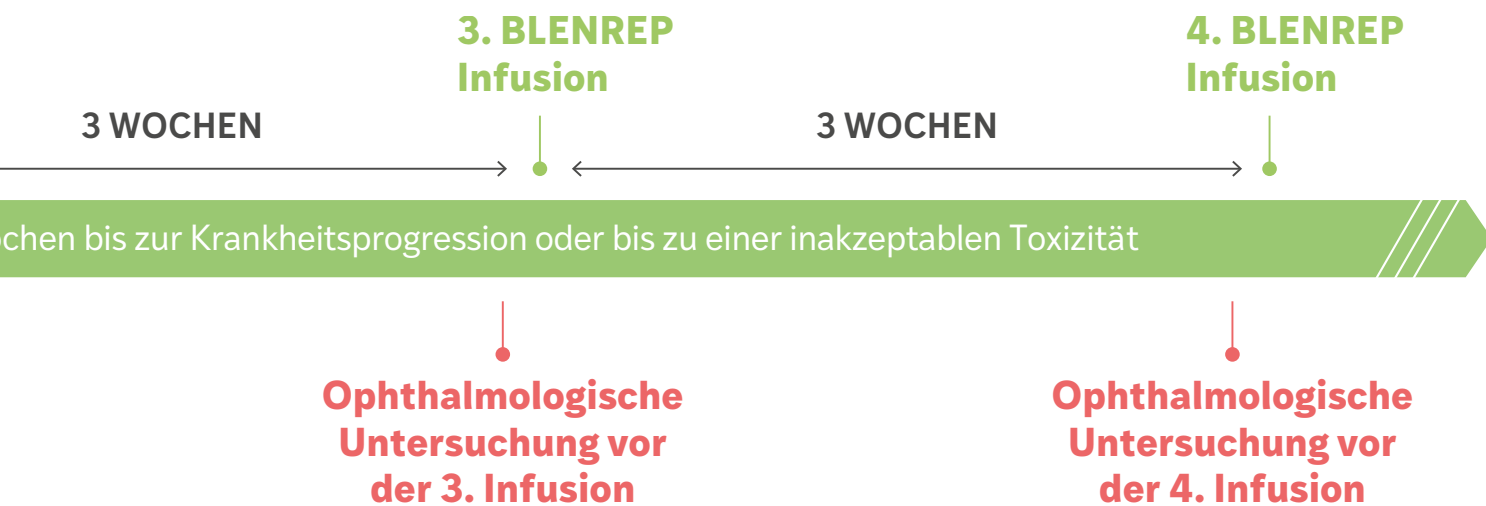
Bei Patienten mit Symptomen trockener Augen können gemäß den Empfehlungen des Augenarztes zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden.



Das Tragen von Kontaktlinsen sollte bis zum Ende der Behandlung vermieden werden.



und Sicherheitshinweise¹



Planung der ophthalmologischen Untersuchungstermine

Bitte beachten Sie über folgende Sicherheitshinweise:

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten, da Blenrep die Sehkraft beeinträchtigen kann.



Patienten sollten unverzüglich ihren behandelnden Hämatologen/Onkologen konsultieren, wenn korneale Nebenwirkungen auftreten. Patienten, die von kornealen Symptomen berichten, sollten an den Augenarzt überwiesen werden.

Kontaktinformationen

Melden von unerwünschten Ereignissen

Die Meldung des Verdachts auf unerwünschte Ereignisse nach der Zulassung von Blenrep ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall eines unerwünschten Ereignisses zu melden an:

Paul-Ehrlich-Institut

Paul Ehrlich-Straße 51–59,
63225 Langen

Tel.: +49 (0) 6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

www.pei.de

oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Tel.: +49 (0) 30 / 400456 500

Fax: +49 (0) 30 / 400456 555

E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de

www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html

oder

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Prinzregentenplatz 9, 81675 München

Tel.: +49 (0) 800 1 22 33 55

Fax: +49 (0) 800 1 22 33 66

www.de.gsk.com/de-de/kontakt-nebenwirkungen-melden/

Medizinische Anfragen

Für medizinische Anfragen erreichen Sie unser Med Info und Service Center telefonisch unter

+49 (0) 800 122 33 55

Zum Download der Fachinformation besuchen Sie <https://www.gsk-arzneimittel.de>.

Referenzen

1. BLENREP Fachinformation
2. Lonial S, et al. Lancet Oncol. 2020;21(2):207–221
3. Trudel S, et al. Blood Cancer J. 2019;9(4):37
4. Eaton JS, et al. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(10):589–604
5. Donaghy H. mAbs. 2016;8(4):659–671
6. Shea C. Anatomy and physiology of the eye. BSM Consulting. 2010–2012
7. WebMD. <https://www.webmd.com/eye-health/cornea-conditions-symptoms-treatments#1>. Aufgerufen Juli 2020
8. Farooq AV, et al. Ophthalmol Ther. 2020;10.1007/s40123-020-00280-8.
9. Levenson JH, et al. Chapter 115 In: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. 1990
10. Elhusseiny AM, et al. Int J Ophthalmol. 2019;12(10):1618–1628
11. Messmer EM. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71–82

