



# **BLENREP▼ (Belantamab-Mafodotin)**

---

## **Wichtige Sicherheitsinformationen zur Minimierung des Risikos kornealer Nebenwirkungen**

Schulungsmaterial für den behandelnden  
Ophthalmologen

**OPHTHALMOLOGE**

▼ 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 12.

# 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.

Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem multiplen Myelom, denen Blenrep (Belantamab-Mafodotin) verschrieben wurde, benötigen eine ophthalmologische Untersuchung vor dem Behandlungsbeginn, vor den folgenden drei Behandlungszyklen und je nach klinischer Indikation auch während der Behandlung.<sup>1</sup>

Im Rahmen von klinischen Studien wurden neben anderen unerwünschten Ereignissen (UEs) auch korneale Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Blenrep beobachtet. Dieser Leitfaden soll Ihnen einen Überblick über die möglichen kornealen Nebenwirkungen geben, die in Verbindung mit Blenrep auftreten können. Patienten, für die eine Blenrep Behandlung vorgesehen ist, können von einem Hämato-/Onkologen an Sie überwiesen werden oder Sie für die ophthalmologische Eingangsuntersuchung direkt aufsuchen.

Erhobene Befunde sollten dem hämato-/onkologischen Behandlungsteam unverzüglich mitgeteilt werden, da die Ergebnisse der Augenuntersuchung(en) Einfluss auf die Behandlung des Patienten haben können.

# Inhaltsverzeichnis

Überblick über Blenrep .....	4
Was ist unter einer Keratopathie zu verstehen? .....	5
Beobachtete korneale Nebenwirkungen in der klinischen Studie DREAMM-2 (Studie 205678) .....	6
Leitfaden zum Umgang mit kornealen Nebenwirkungen .....	7
Übersicht Behandlungsablauf und Sicherheitshinweise .....	10
Kontaktinformationen .....	12

# Überblick über Blenrep

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

Das multiple Myelom ist eine durch Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisierte bösartige Blutkrebserkrankung. 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), ein Zelloberflächenprotein, das auf reifen B-Zellen (Plasmazellen) und auf Myelomzellen exprimiert wird. Nach Internalisierung in die Zielzelle wird das Zytotoxikum Mafodotin (mcMMAF) freigesetzt, was die Mikrotubuli-Polymerisation inhibiert, den Zellzyklus attenuiert und schließlich zur Apoptose führt.<sup>1-3</sup>

Der Antikörper-Anteil des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats, sowie der durch das Mafodotin ausgelöste immunogene Zelltod (ICD), begünstigen zudem die Rekrutierung und Aktivierung von Immuneffektorzellen, was zu einer Immunreaktion gegen die Tumorzellen führen kann.<sup>1,2</sup>

Bekanntermaßen kann der zytotoxische Wirkstoff Mafodotin korneale Nebenwirkungen hervorrufen.<sup>3-5</sup> Im Rahmen von nicht-klinischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Blenrep über einen BCMA-unabhängigen Mechanismus in Zellen im gesamten Körper aufgenommen werden kann, darunter auch korneale Epithelzellen. Korneale Nebenwirkungen wurden deshalb in der klinischen Studie erwartet und überwacht.<sup>1</sup>

# Was ist unter einer Keratopathie zu verstehen?

- Es wurden Veränderungen des Hornhautepithels festgestellt, die als Keratopathie bezeichnet und in der Spaltlampenuntersuchung als mikrozysten-ähnliche Epithelveränderungen (sog. MECs, microcyst-like epithelial changes) beschrieben wurden.<sup>4</sup> Diese traten mit und ohne Veränderungen der Sehschärfe, verschwommenem Sehen und Symptome trockener Augen auf.
- Ein korneales Ereignis im Sinne einer Keratopathie war das am häufigsten beschriebene unerwünschte Ereignis und wurde im Rahmen von ophthalmologischen Untersuchungen nachgewiesen bzw. anhand von Symptomen bei den Patienten festgestellt.

Hinweis: Repräsentative Bilder von Spaltlampenuntersuchungen bei Patienten der Zulassungsstudie finden Sie in der Publikation Farooq et al. *Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study*. *Ophthalmol Ther* (2020).

<https://doi.org/10.1007/s40123-020-00280-8>

# 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 %).<sup>1</sup>
- Ein verminderter Visus von schlechter als 0,4 auf dem besser sehenden Auge wurde bei 18 % der Patienten und ein Visus von 0,1 oder schlechter auf dem besser sehenden Auge bei 1 % der Patienten berichtet.<sup>1</sup>
- Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Befunden an der Hornhaut mit  $\geq$  Grad 2 betrug 36 Tage (Bereich: 19 bis 143 Tage). Die mediane Zeit bis zur Rückbildung dieser Befunde an der Hornhaut betrug 91 Tage (Bereich: 21 bis 201 Tage).<sup>1</sup>
- Hornhautbefunde im Sinne einer Keratopathie führten zu Dosisverzögerungen bei 47 % der Patienten und zu Dosisreduktionen bei 27 % der Patienten.<sup>1</sup>
- MECs und damit verbundene Symptome sind auf einen an kornealen Zellen auftretenden, Apoptose induzierenden off-target-Effekt von Belantamab-Mafodotin zurückzuführen.<sup>6</sup> Nach heutigem Wissensstand scheinen diese nach Therapieabschluss durch Neubildung epithelialer Zellen reversibel zu sein.<sup>6</sup>
- Patienten mit trockenen Augen in der Anamnese waren anfälliger, Veränderungen des Hornhautepithels zu entwickeln.<sup>1</sup>
- Im Rahmen einer Sub-Studie wurde die Gabe von steroidhaltigen Augentropfen zusätzlich zu den Tränenersatzmitteln geprüft. Diese zeigten keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich des Auftretens kornealer Nebenwirkungen.<sup>2</sup>

# 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 Dosisanpassungen und/oder Dosisunterbrechungen

## Monitoring des Visus und Veränderungen der Kornea

- Ophthalmologische Untersuchungen mit der Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung, sollten vor Behandlungsbeginn, vor den folgenden drei Behandlungszyklen und, falls klinisch angezeigt, während der Behandlung durchgeführt werden.<sup>1</sup>
- Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, dass während der Behandlung mit Blenrep korneale Nebenwirkungen auftreten können.<sup>1</sup>

Untersuchung	Eingangsuntersuchung vor Zyklus 1	Untersuchungen vor den Zyklen 2–4*
Bestkorrigierter Visus	✓	✓
Spaltlampenuntersuchung (mit Schwerpunkt auf Kornea und Linse, inklusive Fluorescein-Färbung)	✓	✓

\*und ggf. bei zusätzlichen Untersuchungen, falls klinisch angezeigt.

Für weitere Details zu den Untersuchungsanforderungen, zur Dokumentation der Untersuchungsbefunde und zur Erleichterung des Austauschs mit dem Hämatologen/Onkologen steht Ihnen das Schulungsmaterial „Leitfaden Augenuntersuchung“ zur Verfügung.

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 AD-Mitarbeiter oder telefonisch unter der 0800 122 33 55 beim GSK Med Info/ Service Center anfordern.

# Leitfaden zum Umgang mit kornealen Ereignissen

## 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.<sup>1</sup>
- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bis zum Ende der Behandlung **das Tragen von Kontaktlinsen zu vermeiden**.<sup>1</sup>
- Alle Patienten sollten auf **potentielle Beeinträchtigungen im Straßenverkehr und beim Fahren oder Bedienen von Maschinen** hingewiesen werden.<sup>1</sup>
- Patienten sollten daran erinnert werden, **bei Seh-/Augensymptomen sofort ihren Hämatologen/Onkologen zu kontaktieren**.<sup>1</sup>
- Bei Patienten mit **Symptomen trockener Augen** können nach Ihrem Ermessen zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden.<sup>1</sup>



# Leitfaden zum Umgang mit kornealen Ereignissen

## 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.
- 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.<sup>1</sup>**

Die empfohlenen Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen an der Hornhaut sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.<sup>1</sup>

Kategorie <sup>a</sup>	Befunde der augenärztlichen Untersuchung	Empfohlene Dosisanpassung
<b>Leicht</b>	<b>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</b> Leichte oberflächliche Keratopathie <sup>b</sup> <b>Änderung des bestkorrigierten Visus</b> Abnahme des Visus um eine Zeile gegenüber dem Ausgangswert	Fortführung der Behandlung mit aktueller Dosis
<b>Moderat</b>	<b>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</b> Moderate oberflächliche Keratopathie <sup>c</sup> <b>Änderung des bestkorrigierten Visus</b> 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.
<b>Schwerwiegend</b>	<b>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</b> Schwere oberflächliche Keratopathie <sup>d</sup> Epitheldefekt der Hornhaut <sup>e</sup> <b>Änderung des bestkorrigierten Visus</b> 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.

<sup>a</sup>Die Kategorie des Schweregrads wird durch das am schwersten betroffene Auge definiert, da beide Augen möglicherweise nicht im gleichen Maße betroffen sind. <sup>b</sup>Leichte oberflächliche Keratopathie (dokumentierte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert), mit oder ohne Symptome. <sup>c</sup>Moderate oberflächliche Keratopathie – mit oder ohne fleckenartige mikrozystenähnliche Ablagerungen, subepitheliale Trübung (peripher) oder eine neue periphere Stromatrübung. <sup>d</sup>Schwerwiegende oberflächliche Keratopathie mit oder ohne diffuser mikrozystenartiger Ablagerungen an der Hornhaut, subepitheliale Trübung (zentral) oder einer neuen zentralen Stromatrübung. <sup>e</sup>Ein 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 Wochen

**Ophthalmologische  
Untersuchung vor  
der 2. Infusion**



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

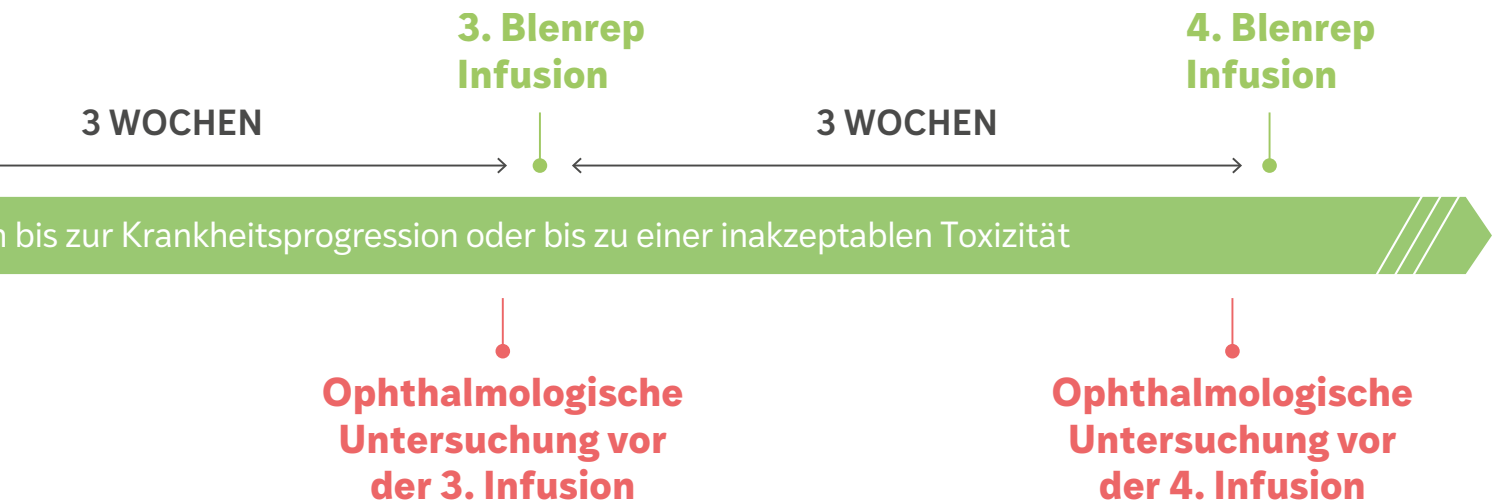
Bei Patienten mit Symptomen trockener Augen können nach Ihrem Ermessen zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden.

**Informieren Sie Ihre Blenrep-Patienten**



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

# und Sicherheitshinweise



## en 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](mailto:Pharmakovigilanz@akdae.de)  
[www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html](http://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/](http://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. Farooq AV, et al. *Ophthalmol Ther.* 2020;10.1007/s40123-020-00280-8.

Copyright © 2020 GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe. Blenrep ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe.

