

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Bandstruktur von humanem CD38	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismen von Daratumumab	9
Abbildung 2-3: Verminderung regulatorischer Immunzellen (B_{reg}/T_{reg}) unter der Therapie mit Daratumumab.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis (Antikörper-abhängige zellvermittelte Phagozytose)
ADPR	Adenosindiphosphat-Ribose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B _{reg}	regulatory B-Cell (regulative B-Zelle)
bzw.	beziehungsweise
cADPR	cyclic Adenosine Diphosphoribose (zyklische Adenosindiphosphat-Ribose)
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity (Komplementvermittelte Zytotoxizität)
CS1	Cell-Surface Glycoproteine CD2 Subset 1 (Glykoprotein auf der Zelloberfläche)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
et al.	et alii
EU	Europäische Union
Fc	constant Fragment
HDAC	Histon-Deacetylase
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulator)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
kDa	Kilodalton
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cell (myeloide Suppressorzellen)
mg	Milligramm

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
MM	Multiples Myelom
NAADP	Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells
NKT-Zelle	Natural Killer T-Cell (natürliche Killer-T-Zelle)
PI	Proteasom-Inhibitor
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PZN	Pharmazentralnummer
SLAMF7	Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
T _{reg}	regulatory T-Cell (regulative T-Zelle)
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex®
ATC-Code:	L01XC24

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11564467	EU/1/16/1101/001	100 mg	1 Stück, N1
11564473	EU/1/16/1101/002	400 mg	1 Stück, N1

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.

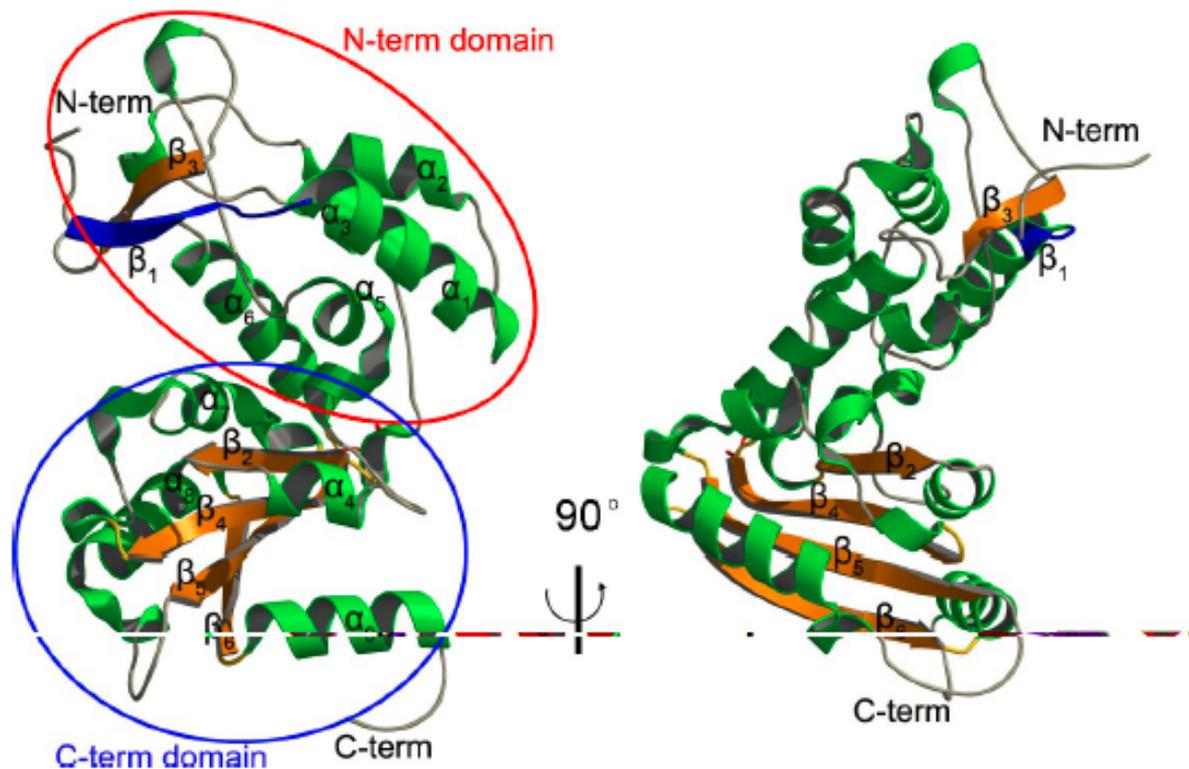
Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung, die ihren Ursprung in den Plasmazellen nimmt. Diese erfüllen mit der Produktion von Antikörpern eine wichtige Funktion der Immunabwehr und sind üblicherweise im Knochenmark angesiedelt. Durch genetische Veränderungen kommt es beim Multiplen Myelom zu einer Vermehrung bösartiger Plasmazellen und dadurch zu schwerwiegenden Symptomen und Veränderungen, u.a. irreversible Nierenschäden, Blutarmut, schwere Infektionen aufgrund der Immunschwäche sowie Knochenauflösung und Frakturen mit starken Schmerzen. Trotz großer medizinisch-wissenschaftlicher Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms bleibt die Erkrankung grundsätzlich unheilbar. Die Krankheits- und Therapielast hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Die meisten Patienten versterben an den Folgen des Multiplen Myeloms.

Die bösartig veränderten Plasmazellen (Myelom-Zellen) exprimieren in sehr hoher Dichte und einheitlich auf der gesamten Zelloberfläche das transmembrane Glykoprotein CD38. Diese Überexpression erfolgt sowohl unabhängig vom Stadium der Erkrankung oder erfolgter Vortherapien sowie vom genetischen Risiko der Erkrankung (Deaglio et al., 2001, Lin et al., 2004, Malavasi et al., 2008, Santonocito et al., 2004). Die Expression auf anderen lymphoiden Zellen, myeloiden Zellen und anderen humanen Geweben ist hingegen deutlich geringer (Santonocito et al., 2004). Pluripotente hämatologische Stammzellen, die für die langfristige Funktion der Blutbildung im Knochenmark essentiell sind, tragen kein CD38 (Laubach et al., 2014).

Durch die Gabe eines CD38-Antikörpers wie Daratumumab werden die Myelom-Zellen gezielt angegriffen und vernichtet, der Erkrankungsfortschritt somit zurückgedrängt bzw. aufgehalten, sowie eine nachhaltige Schädigung der Blutbildung verhindert. CD38 stellt somit die ideale Zielstruktur für eine zielgerichtete Immuntherapie des Multiplen Myeloms unter Schonung anderer Zellstrukturen dar (Deaglio et al., 2001, Lin et al., 2004, Malavasi et al., 2008, Santonocito et al., 2004).

Die Zielstruktur CD38

CD38 ist ein 45 kDa Typ II transmembranes Protein, bestehend aus 300 Aminosäuren, mit einem kürzeren intra- und einem größeren extrazellulären Anteil. Die Proteinstruktur wird von sechs Disulfidbrücken stabilisiert (Abbildung 2-1).



Quelle: (Malavasi et al., 2008)

Abbildung 2-1: Bandstruktur von humanem CD38

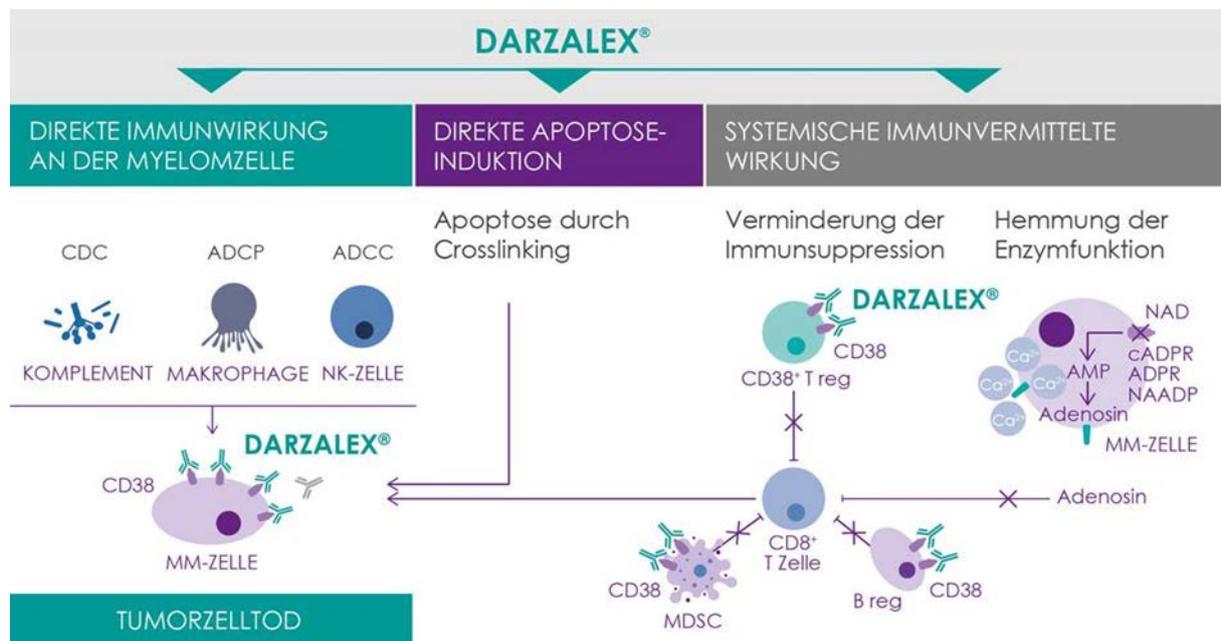
Die physiologischen Funktionen von CD38 sind vielfältig. Als Rezeptor vermittelt es zum einen eine intrazelluläre Signalkaskade und verfügt zum anderen über eine extrazelluläre Enzymfunktion. Die Bindung eines agonistischen Liganden (z.B. CD31) führt zu einem intrazellulären Kalziumanstieg und der Aktivierung von Signalketten in Richtung Zellkern. Dies geschieht durch Phosphorylierung intrazellulärer Substrate und mündet in der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells). Der Signalweg spielt eine wichtige Rolle für das Zellüberleben und die Zellproliferation (Laubach et al., 2014).

CD38 besitzt eine enzymatische Funktion, die vom extrazellulär gelegenen Anteil des Proteins wahrgenommen wird. Es katalysiert die Synthese von zyklischer Adenosindiphosphat-Ribose (ADPR) und Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NAADP). Diese beiden Moleküle spielen u.a. eine wichtige Rolle als Signalmoleküle im Kalziumhaushalt.

Neuere Erkenntnisse weisen zusätzlich darauf hin, dass die enzymatische Funktion von CD38 dazu beiträgt, Tumorzellen vor dem Zugriff des Immunsystems zu schützen. CD38 ist in der Lage im Zusammenspiel mit weiteren Enzymen die Produktion von Adenosin im Extrazellulärraum zu bewirken. Die Bindung von Adenosin durch verschiedene Immunzellen mit komplementären Rezeptoren führt zur Hemmung dieser Immunzellen und folglich zu einer verminderten Aktivität gegen die Myelom-Zellen. Somit kann die Inhibition dieser enzymatischen Funktion dazu beitragen, die Myelom-Zellen dem Zugriff des Immunsystems in der „Nische“ des Knochenmarks besser zugänglich zu machen (Chillemi et al., 2014, Laubach et al., 2014, Quarona et al., 2013).

Wirkmechanismus Daratumumab

Daratumumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 κ , welcher spezifisch gegen das in der Zellwand befindliche Oberflächenprotein CD38 auf den Myelom-Zellen gerichtet ist. Daratumumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den extrazellulären Anteil von CD38 (De Weers et al., 2011). Nach der Bindung von Daratumumab an CD38 wird sowohl über eine direkte Wirkung auf der Zelle als auch über substanzspezifische, systemisch immunvermittelte Effekte der Zelltod der Myelom-Zellen hervorgerufen (Krejci et al., 2015) (Abbildung 2-2).



Quelle: modifiziert (Usmani et al., 2015)

Abbildung 2-2: Wirkmechanismen von Daratumumab

Direkte Wirkung auf die Myelom-Zellen

Direkt durch die Bindung von Daratumumab an den CD38-Rezeptor der Myelom-Zelle werden die folgenden Mechanismen ausgelöst:

Komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC)

An CD38 gebundenes Daratumumab aktiviert Bestandteile des Komplementsystems zur Tumorzelle. Dadurch kommt es zur Ausbildung des sogenannten Membranangriffskomplexes, welcher ein Loch in die Zellwand setzt und damit den Zerfall der Myelom-Zelle herbeiführt. Dieser Mechanismus tritt rasch ein und entfaltet in vitro sein Maximum bereits nach einer Stunde (De Weers et al., 2011).

Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC)

In diesem Fall wird durch das an CD38 auf der Myelom-Zelle gebundene Daratumumab eine Immunzelle, z.B. eine natürliche Killer-T-Zelle (Natural Killer T-Cell, NKT-Zelle) angelockt. Diese Zellen können an das freie konstante Fragment (constant Fragment, Fc-Teil) von Daratumumab andocken und in der Folge zytotoxische Proteine ausscheiden (Perforine, Granzyme), welche die Myelom-Zelle zerstören. Die ADCC erreicht in vitro ein Maximum nach vier Stunden (De Weers et al., 2011).

Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis, ADCP)

Makrophagen und andere zur Phagozytose befähigte Immunzellen erkennen die durch die Bindung von Daratumumab markierten Myelom-Zellen und phagozytieren diese. Die Aktivierung der Makrophagenfunktion in Richtung der Daratumumab-markierten Myelom-Zelle lässt sich nach vier Stunden beobachten (Overdijk et al., 2012).

Einleitung einer Apoptose mittels Quervernetzung (Cross-Linking) der CD38-Oberflächenproteine

Durch eine Vernetzung des Fc-Teils von therapeutischen Antikörpern im gebundenen Zustand an die Zielzelle kann ein Signal entstehen, welches den programmierten Zelltod (Apoptose) einleitet. Es wurde gezeigt, dass Daratumumab über Quervernetzung (Cross-Linking) der CD38-Oberflächenmoleküle den Prozess der Apoptose einleiten kann (Jansen et al., 2012).

Zusammengefasst führt die Überexpression von CD38 auf Myelom-Zellen zu einer vermehrten Bindung von Daratumumab. Über diese Bindungen werden Zellen aus dem Blut rekrutiert sowie Enzyme ausgeschüttet, die zur Zerstörung der Myelom-Zelle führen. Weiterhin wird über die Bindung von Daratumumab an CD38 ein Signal an die Zelle vermittelt die Apoptose einzuleiten.

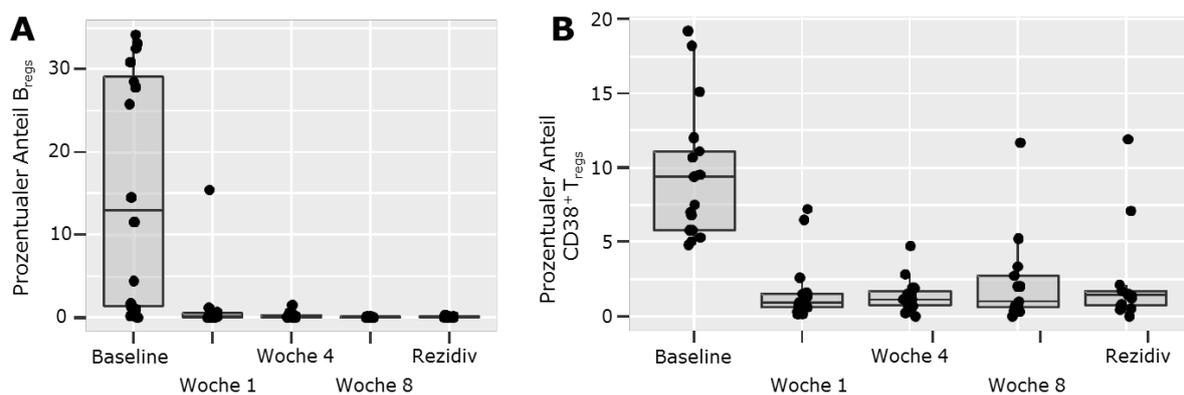
Systemische immunvermittelte Wirkung von Daratumumab

Veränderung des Mikromilieus mit Reaktivierung der Anti-Myelom-Immunkfunktion

CD38 übt eine Reihe enzymatischer Funktionen aus. Neuere Erkenntnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der enzymatischen Funktion von CD38 und der verminderten Immunzellaktivität gegenüber den Myelom-Zellen. Die Bindung von Daratumumab führt zu einer Hemmung der enzymatischen Funktion, dadurch wird die Produktion von Substanzen verhindert, die Immunzellen in der unmittelbaren Umgebung der Myelom-Zelle in ihrer Funktion hemmen. Entscheidend ist hierbei die Unterbrechung des „alternativen“ Produktionsweges für das immunhemmend wirkende Adenosin, bei dem CD38 eine wichtige Rolle spielt (Morandi et al., 2015). Dieser Teil des Wirkmechanismus beeinflusst das Mikromilieu im Knochenmark und verringert die Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer Myelom-Zelle (Laubach et al., 2014).

Unterdrückung immunsupprimierender Zellen führt zur Reaktivierung des Anti-Myelom-Effektes des Immunsystems

Auch regulatorische Immunzellen bilden CD38 aus. Dazu gehören sogenannte regulatorische B- und T-Zellen (B_{reg}/T_{reg}) wie auch myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell, MDSC). Diese Zellen nehmen unter anderem die Aufgabe wahr, das körpereigene Immunsystem in der Reaktion gegen den eigenen Körper zu hemmen. Im Falle einer bösartigen Erkrankung wie dem Multiplen Myelom, trägt dies dazu bei, die Tumorzellen vor dem Zugriff des Immunsystems zu schützen. Sowohl B_{reg} als auch eine CD38-positive Untergruppe der T_{reg} erlangen unter der Therapie mit Daratumumab eine anhaltende Verminderung (Abbildung 2-3) (Krejci et al., 2015).



Quelle: modifiziert (Krejci et al., 2015)

Abbildung 2-3: Verminderung regulatorischer Immunzellen (B_{reg}/T_{reg}) unter der Therapie mit Daratumumab

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Diese Verminderung immununterdrückender regulatoriver Zellen geht mit einer Vermehrung von aktiven Immunzellen wie T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen einher, welche unter der Therapie mit Daratumumab einen signifikanten Anstieg im peripheren Blut und im Knochenmark aufweisen. Dieser Anstieg war bei Patienten mit einem formalen Krankheitsansprechen (mindestens partielles Ansprechen (Partial Response, PR) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)) auf die Daratumumab-Therapie signifikant ausgeprägter als bei fehlendem Ansprechen. In präklinischen Versuchen waren auch myeloide Suppressorzellen für Daratumumab sensitiv und ihre Anzahl verminderte sich (Krejci et al., 2015). Dies legt den Schluss nahe, dass dieser Effekt auch in vivo zur Aktivierung des Immunsystems beitragen kann.

Die synergistisch wirkenden Effekte von Daratumumab machen diesen Antikörper in seiner Wirksamkeit einzigartig und ermöglichen den eigenständigen Einsatz als wirksame Monotherapie. Die Spezifität von CD38 als Zielstruktur auf Myelom-Zellen und die selektive Bindung von Daratumumab als CD38-Antikörper bilden die Grundlage für eine sehr gute Verträglichkeit. Dieser Wirksamkeitsvorteil und das gute Nebenwirkungsprofil ermöglichen auch den Einsatz von Daratumumab in Kombination mit anderen Wirkmechanismen.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen das spezifische Oberflächenmolekül CD38. Myelom-Zellen exprimieren dieses Oberflächenprotein unabhängig von den Vortherapien, dem Erkrankungsstadium oder dem genetischen Risiko. Wenige andere Körperzellen tragen CD38, wobei die Expression jeweils deutlich geringer ausgeprägt ist. Das Erkennen und Attackieren einer Zielstruktur mit hoher Spezifität für die der Krankheit zugrunde liegenden Zellart entspricht der Definition einer zielgerichteten Therapie (National Cancer Institute, 2014). Der zielgerichtete Ansatz ermöglicht einen maximalen therapeutischen Effekt bei bestmöglicher Schonung anderer zellulärer Strukturen.

Daratumumab entfaltet seine Wirkung über verschiedene, sich ergänzende Mechanismen. Diese vollziehen sich über eine direkte Wirkung an der Myelom-Zelle als auch über systemische, immunvermittelte Effekte (Krejci et al., 2015). In diesem Zusammenspiel der Mechanismen wirkt Daratumumab bereits als Einzelsubstanz und muss nicht mit einer weiteren Substanz kombiniert werden. Die klinische Bestätigung des innovativen Wirkansatzes zeigt sich darin, dass das Ansprechen der Patienten auf eine Daratumumab-Monotherapie unabhängig von vorbestehenden Resistenzen gegen andere Therapeutika ist (Lokhorst et al., 2015, Lonial et al., 2016). Der zielgerichtete Mechanismus und die Möglichkeit der Anwendung als Einzelsubstanz ohne ein weiteres Kombinationsmedikament machen den Einsatz auch bei Patienten mit mehreren Vortherapien und bestehenden krankheits- oder therapieassoziierten Morbiditäten möglich.

Daher kann eine Therapie mit Daratumumab auch in sehr späten Linien zu einer deutlich verlängerten Überlebenszeit führen (Lonial et al., 2016). Gleichzeitig kann Daratumumab aufgrund des unabhängigen Therapieansatzes auch mit anderen Wirkmechanismen kombiniert werden, was derzeit in weiteren Studien untersucht wird.

Wirkmechanismen anderer zugelassener Arzneimittel für das rezidierte Multiple Myelom

Bis zur Verfügbarkeit der ersten immunmodulierenden Substanz (IMiD) Thalidomid und des ersten Proteasom-Inhibitors (PI) Bortezomib war die Therapie des Multiplen Myeloms nur mit klassischen zytotoxischen Substanzen oder einer nebenwirkungsreichen und unzureichend effektiven immunstimulierenden Therapie (z.B. Interferon) möglich (Ludwig et al., 1988). Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde eine Reihe von weiteren Substanzen zugelassen, die sich in unterschiedliche Gruppen bezüglich des Wirkmechanismus einordnen lassen.

Aktuell sind in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms folgende Substanzen in Deutschland zugelassen:

- Proteasom-Inhibitoren (PI) (Bortezomib und Carfilzomib)
- Immunmodulatoren (IMiD) (z.B. Lenalidomid und Pomalidomid)
- Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor (Panobinostat)
- Humanisierte Antikörper (Elotuzumab)
- Humane Antikörper (Daratumumab)

Weiterhin gibt es eine Reihe von Substanzen, die für verschiedene Malignome, jedoch nicht spezifisch für das rezidierte Multiple Myelom, zugelassen sind, jedoch zu dessen Therapie eingesetzt werden. Dazu gehören unspezifische Zytostatika wie z.B. Melphalan, Doxorubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Vincristin, Carmustin und Cyclophosphamid sowie synthetische Glucokortikoide wie z.B. Dexamethason und Prednisolon.

Proteasom-Inhibitoren

Die Funktion des Proteasoms ist der Abbau der mit Ubiquitin markierten Proteine in der Zelle. Viele Proteine, die durch die Proteasomdegradation reguliert werden, sind für die Steuerung von Zellprozessen essentiell, einschließlich des physiologischen Ablaufs des Zellzyklus, der Zellteilung und des Überlebens der Zellen. Die anti-neoplastische Wirkung der Proteasom-Inhibitoren betrifft mehrere verschiedene Zellprozesse einschließlich Veränderung der Zellzyklusprogression, der Induktion des Zelltods (Apoptose), der Expressionshemmung der zellulären Adhäsionsmoleküle, der angiogenen Wachstumsfaktoren sowie des Interleukin-6 (IL-6) und der Änderung des zellulären Mikromilieus (Amgen Europe B.V., 2016, DeMartino and Slaughter, 1999, Mani and Gelmann, 2005, Myung et al., 2001, Wolf and Hilt, 2004). Die verschiedenen Proteasom-Inhibitoren unterscheiden sich in ihre Wirkmechanismen u.a. in der Reversibilität der Bindung und der Bindungsstelle am Proteasom. Diese Unterschiede sind vermutlich auch für die unterschiedlichen Toxizitätsprofile verantwortlich. Bortezomib kann u.a. zu therapielimitierenden Polyneuropathien führen und induziert eine Thrombozytopenie (Janssen-Cilag International N.V., 2016b). Carfilzomib kann u.a. eine Hypertonie bedingen, eine Hypokaliämie induzieren und kardiale und renale Nebenwirkungen aufweisen (Amgen Europe B.V., 2016).

Immunmodulatoren

Der Wirkungsmechanismus eines IMiD umfasst anti-neoplastische, anti-angiogene, Erythropoese-stimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. Lenalidomid hemmt im Speziellen zusätzlich die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen wie folgt:

- Förderung der T-Zell-vermittelten und NKT-Zell-vermittelten Immunität,
- Erhöhung der Anzahl von NKT-Zellen,
- Hemmung der Angiogenese durch Blockade der Migration,
- Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen sowie
- Hemmung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. TNF- α und IL-6) durch Monozyten (Celgene Europe Limited, 2015b).

Pomalidomid ist mit Lenalidomid chemisch eng verwandt (Celgene Europe Limited, 2015a). IMiD sind im Rahmen der Zulassung auf die Kombination mit einem Glukokortikoid angewiesen, die insbesondere bei längerfristiger Anwendung zusätzliche Toxizitäten wie Immunsuppression und anabole Stoffwechselwirkung mit sich bringen. Der Wirkmechanismus eines IMiD ist polyfaktoriell und wird nicht als zielgerichtet eingestuft (National Cancer Institute, 2014). IMiD weisen unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auf. Sie können eine prothrombotische Wirkung haben und Thrombosen mit konsekutiven Lungenembolien bedingen. Teilweise ist eine obligatorische Antikoagulation vorgesehen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind u.a. Neutro- und Thrombozytopenie (Celgene Europe Limited, 2015a, Celgene Europe Limited, 2015b).

Histon-Deacetylase-Inhibitor (HDAC-Inhibitor)

Panobinostat ist ein HDAC-Inhibitor. HDACs sind Enzyme, die die Entfernung von Acetylgruppen der Lysinreste von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen katalysieren. Die Hemmung der HDAC-Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, eine epigenetische Modulation, die zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung führt. In vitro verursachte Panobinostat eine Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen, einschließlich des Stillstands des Zellzyklus und/oder der Apoptose einiger transformierter Zellen. In Xenograft-Maus-Modellen zeigte sich bei Behandlung mit Panobinostat ein erhöhter Spiegel acetylierter Histone. Panobinostat zeigt eine stärkere Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen als gegenüber gesunden Zellen (Novartis Europharm Limited, 2016). Panobinostat ist nicht als Monotherapie zugelassen, sondern ausschließlich in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Neben dem Nebenwirkungsprofil von Bortezomib zeigten sich zusätzliche Toxizitäten u.a. in Form von gastrointestinalen und hämatotoxischen Nebenwirkungen (Novartis Europharm Limited, 2016).

Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7)

Elotuzumab ist ein humanisierter IgG1-Antikörper der sich gegen das Oberflächenprotein SLAMF7 (auch als CS1 (Cell-Surface Glycoproteine CD2 Subset 1)) richtet. SLAMF7 ist ein Protein, das auf NKT-Zellen, Plasma- und Myelom-Zellen und in geringerer Dichte auf einigen anderen Zellen des Immunsystems exprimiert wird. Elotuzumab regt durch die Bindung an SLAMF7 auf NKT-Zellen die Funktion der Zellen an. Die Bindung von Elotuzumab an SLAMF7 auf Myelom-Zellen erleichtert die Erkennung durch die NKT-Zellen (Bristol-Meyers Squibb Company, 2016, Lonial et al., 2016). Dieser Mechanismus führt ohne eine weitere aktive Substanz zu keinem relevanten klinischen Effekt für Patienten mit einem Multiplen Myelom. Elotuzumab muss mit mindestens einer weiteren wirksamen Substanz kombiniert werden (Bristol-Meyers Squibb Company, 2016, Zonder et al., 2012). Im Gegensatz zu Elotuzumab ermöglicht der Wirkmechanismus von Daratumumab eine Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom mit einer Monotherapie. Der Wirkmechanismus von Elotuzumab erfordert einen Kombinationspartner, um ein Therapieansprechen zu generieren (Bristol-Meyers Squibb Company, 2016). Als humanisierter Antikörper besteht Elotuzumab teilweise aus körperfremden Proteinanteilen (Maus) mit einem prinzipiell erhöhten Risiko für die Ausbildung von neutralisierenden Antikörpern. Im Gegensatz dazu ist Daratumumab ein humaner monoklonaler Antikörper und das Risiko für eine Immunreaktion gegen körperfremde Proteinanteile ist somit nicht gegeben.

Zytostatika

Grundsätzlich stören klassische Zytostatika Stoffwechselprozesse in sich rasch teilenden Zellen. Alkylierende Substanzen wie Melphalan oder interkalierende Substanzen wie Doxorubicin verursachen strukturelle DNS-Veränderungen, die zur fehlenden Teilungsfähigkeit und zum Zelluntergang führen (Aspen Pharma Trading Limited, 2014, Janssen-Cilag International N.V., 2015). Klassische Zytostatika können in ihrer Wirkung nicht zwischen Tumorzelle und gesunder Zelle des Körpers unterscheiden, gehen häufig mit einer geringen therapeutischen Breite einher und erzeugen relevante Toxizitäten (Scott, 1970). Der Wirkansatz klassischer zytostatischer Therapien ist u.a. mit schweren hämatopoetischen Nebenwirkungen und dem Risiko der Ausbildung von Zweitmalignomen assoziiert.

Synthetische Glukokortikoide

Steroide oder auch synthetische Glukokortikoide haben eine immunsuppressive, entzündungshemmende und anti-proliferative Wirkung. Die Wirkung entfalten sie unmittelbar am Zellkern über die Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren, die unspezifisch u.a. für die Funktion und Migration von Entzündungszellen verantwortlich sind (Coleman, 1992, ratiopharm GmbH, 2015). Die langfristige Anwendung von Steroiden führt u.a. zu einer diabetogenen Stoffwechsellage, Ausbildung von Magengeschwüren, Muskelschwund und Schwächung des Immunsystems mit erhöhter Rate von opportunistischen Infektionen (ratiopharm GmbH, 2015).

Unterschiede der Wirkmechanismen anderer zugelassener Arzneimittel im Vergleich zu Daratumumab für das rezidierte Multiple Myelom

Daratumumab ist eine zielgerichtete Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms und richtet sich als einzige zugelassene Substanz gegen die Zielstruktur CD38.

Eine Monotherapie mit einem zielgerichteten monoklonalen Antikörper geht mit einer geringeren Toxizität gegenüber Kombinationstherapien einher und ermöglicht somit die Behandlung von Patienten, die sonst schwer für nebenwirkungsreiche Therapieregime zugänglich wären. Von der Monotherapie mit Daratumumab profitieren daher insbesondere Patienten in den hinteren Therapielinien, die aufgrund von Refraktärität und mangelnder Verträglichkeit mit Kombinationen anderer Wirkmechanismen nicht mehr wirksam behandelt werden können.

Gerade stark vorbehandelte Patienten benötigen neue, verträgliche Wirkansätze. Erschöpfte Knochenmarkreserven, fehlende Therapieoptionen und therapieassoziierte Morbiditäten erschweren den Einsatz von Kombinationstherapien und verlangen nach grundsätzlich neuen, spezifischen nebenwirkungsarmen Therapieansätzen.

Daratumumab bietet mit seiner Myelom-spezifischen Zielstruktur und den sich ergänzenden Wirkungsweisen, unabhängig von der Vortherapie und dem genetischen Risiko, einen zielgerichteten Wirkmechanismus.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Als Monotherapie bietet Daratumumab eine hochwirksame Therapieoption des rezidierten Multiplen Myeloms und stellt damit eine bisher nicht existierende Therapieoption für Patienten in den hinteren Therapielinien dar, für die aufgrund weitgehend fehlender Therapiealternativen ein sehr hoher medizinischer Bedarf nach innovativen Therapieansätzen besteht.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (Ja/Nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Daratumumab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Ja	20.05.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. inkl.: inklusive			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet (Tabelle 2-3) stammen aus der Fachinformation von Darzalex[®] (Stand: 06/2016) (Janssen-Cilag International N.V., 2016a).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-
inkl.: inklusive	

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Anhaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation von Darzalex[®] (Janssen-Cilag International N.V., 2016a) sowie internen Quellen. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der aktuellen Leitlinie zum Multiplen Myelom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013) sowie den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Amgen Europe B.V. 2016. *Fachinformation Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.* (Stand: 02/2016).
2. Aspen Pharma Trading Limited. 2014. *Fachinformation Alkeran® 50 mg i.v.* (Stand: 07/2014).
3. Bristol-Meyers Squibb Company. 2016. *Fachinformation Emlipiti® 300mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* (Stand: 05/2016).
4. Celgene Europe Limited. 2015a. *Fachinformation Imnovid® Hartkapseln.* (Stand: 11/2015).
5. Celgene Europe Limited. 2015b. *Fachinformation Revlimid® Hartkapseln.* (Stand: 06/2015).
6. Chillemi, A., Zaccarello, G., Quarona, V., Lazzaretti, M., Martella, E., Giuliani, N., et al. 2014. *CD38 and Bone Marrow Microenvironment.* *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition).* 19, 152-162.
7. Coleman, R. E. 1992. *Glucocorticoids in Cancer Therapy.* *Biotherapy.* 4, 37-44.
8. De Weers, M., Tai, Y. T., van der Veer, M. S., Bakker, J. M., Vink, T., Jacobs, D. C., et al. 2011. *Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors.* *The Journal of Immunology.* 186, 1840-1848.
9. Deaglio, S., Mehta, K. & Malavasi, F. 2001. *Human CD38: A (R)Evolutionary Story of Enzymes and Receptors.* *Leukemia Research.* 25, 1-12.
10. DeMartino, G. N. & Slaughter, C. A. 1999. *The Proteasome, a Novel Protease Regulated by Multiple Mechanisms.* *The Journal of Biological Chemistry.* 274, 22123-22126.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2013. *Multiple Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* (Stand: 09/2013).
12. Jansen, J. H. M., Boross, P., Overdijk, M. B., Lammerts van Bueren, J. J. & Parren, P. W. H. I. 2012. *Daratumumab, a Human CD38 Antibody Induces Apoptosis of Myeloma Tumor Cells Via Fc Receptor-Mediated Crosslinking.* 54th ASH® Annual Meeting & Exposition, December 8-11, 2012, Atlanta, Georgia, USA. unpublished data.
13. Janssen-Cilag International N.V. 2015. *Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* (Stand: 04/2015).
14. Janssen-Cilag International N.V. 2016a. *Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* (Stand: 06/2016).
15. Janssen-Cilag International N.V. 2016b. *Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.* (Stand: 01/2016).
16. Krejcik, J., Casneul, T., Nijhof, I., Verbist, B., Bald, J., Plesner, T., et al. 2015. *Immunomodulatory Effects and Adaptive Immune Response to Daratumumab in Multiple Myeloma.* 57th ASH® Annual Meeting & Exposition, December 5-8, 2015, Orlando, Florida, USA. unpublished data.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Laubach, J. P., Tai, Y. T., Richardson, P. G. & Anderson, K. C. 2014. *Daratumumab Granted Breakthrough Drug Status*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 23, 445-452.
18. Lin, P., Owens, R., Tricot, G. & Wilson, C. S. 2004. *Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis of 306 Cases of Multiple Myeloma*. American Journal of Clinical Pathology. 121, 482-488.
19. Lokhorst, H. M., Plesner, T., Laubach, J. P., Nahi, H., Gimsing, P., Hansson, M., et al. 2015. *Targeting CD38 With Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma*. The New England Journal of Medicine. 373, 1207-1219.
20. Lonial, S., Weiss, B. M., Usmani, S. Z., Singhal, S., Chari, A., Bahlis, N. J., et al. 2016. *Daratumumab Monotherapy in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma (SIRIUS): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial*. The Lancet.
21. Ludwig, H., Scheithauer, W., Kuhrer, I., Kuzmits, R., Gisslinger, G., Linkesch, W., et al. 1988. *Interferon Therapy in Multiple Myeloma*. Onkologie. 11, 192-196.
22. Malavasi, F., Deaglio, S., Funaro, A., Ferrero, E., Horenstein, A. L., Ortolan, E., et al. 2008. *Evolution and Function of the ADP Ribosyl Cyclase/CD38 Gene Family in Physiology and Pathology*. Physiological Reviews. 88, 841-886.
23. Mani, A. & Gelmann, E. P. 2005. *The Ubiquitin-Proteasome Pathway and Its Role in Cancer*. Journal of Clinical Oncology. 23, 4776-4789.
24. Morandi, F., Morandi, B., Horenstein, A. L., Chillemi, A., Quarona, V., Zaccarello, G., et al. 2015. *A Non-Canonical Adenosinergic Pathway Led by CD38 in Human Melanoma Cells Induces Suppression of T Cell Proliferation*. Oncotarget. 6, 25602-25618.
25. Myung, J., Kim, K. B. & Crews, C. M. 2001. *The Ubiquitin-Proteasome Pathway and Proteasome Inhibitors*. Medicinal Research Reviews. 21, 245-273.
26. National Cancer Institute. 2014. *Targeted Cancer Therapies* [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet#q1> [Accessed April 28th 2016]
27. Novartis Europharm Limited. 2016. *Fachinformation Farydak® Hartkapseln. (Stand: 02/2016)*.
28. Overdijk, M. B., Verploegen, S., Marijn, B., van Egmond, M., Groen, R. W. J., Martens, A. C. M., et al. 2012. *Phagocytosis is a Mechanism of Action for Daratumumab*. 54th ASH® Annual Meeting & Exposition, December, 8-11, 2012, Atlanta, Georgia, USA. unpublished data.
29. Quarona, V., Zaccarello, G., Chillemi, A., Brunetti, E., Singh, V. K., Ferrero, E., et al. 2013. *CD38 and CD157: A Long Journey From Activation Markers to Multifunctional Molecules*. Cytometry Part B: Clinical Cytometry. 84, 207-217.
30. ratiopharm GmbH. 2015. *Fachinformation Dexamethason-ratiopharm® 4 mg/8 mg Tabletten. (Stand: 07/2015)*.
31. Santonocito, A. M., Consoli, U., Bagnato, S., Milone, G., Palumbo, G. A., Di Raimondo, F., et al. 2004. *Flow Cytometric Detection of Aneuploid CD38⁽⁺⁺⁾ Plasmacells and CD19⁽⁺⁾ B-Lymphocytes in Bone Marrow, Peripheral Blood and PBSC Harvest in Multiple Myeloma Patients*. Leukemia Research. 28, 469-477.
32. Scott, R. B. 1970. *Cancer Chemotherapy - The First Twenty-Five Years*. British Medical Journal. 4, 259-265.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Usmani, S. Z., Weiss, B. M., Bahlis, N. J., Belch, A., Lonial, S., Lokhorst, H. M., et al. 2015. *Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients With Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. 57th ASH[®] Annual Meeting & Exposition, Orlando, Florida, USA. unpublished data.
34. Wolf, D. H. & Hilt, W. 2004. *The Proteasome: A Proteolytic Nanomachine of Cell Regulation and Waste Disposal*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1695, 19-31.
35. Zonder, J. A., Mohrbacher, A. F., Singhal, S., van Rhee, F., Bensinger, W. I., Ding, H., et al. 2012. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of Elotuzumab in Patients With Advanced Multiple Myeloma*. *Blood*. 120, 552-559.