

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: 15.08.2017

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	23
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	23
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	24
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	24
2.4 Referenzliste für Modul 2	25

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	23
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab	10
Abbildung 2-2: Verminderung regulatorischer Immunzellen (B_{reg}/T_{reg}) unter der Therapie mit Daratumumab.....	13
Abbildung 2-3: Lyse von $CD138^+$ MM-Zellen.....	19
Abbildung 2-4: Verbesserung der Daratumumab-induzierten ADCC durch Lenalidomid in BM-MNC von Myelom-Patienten	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ADCP	Antikörper-abhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis)
ADPR	Adenosindiphosphat-Ribose (Adenosine Diphosphate Ribose)
AMP	Adenosinmonophosphat (Adenosine Monophosphate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BM-MNC	mononukleäre Zellen des Knochenmarks (Bone Marrow Mononuclear Cells)
BOR	Bortezomib
B _{reg} -Zelle	regulative B-Zelle (regulatory B cell)
bzw.	beziehungsweise
cADPR	zyklische Adenosindiphosphat-Ribose (cyclic Adenosine Diphosphate Ribose)
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
DARA	Daratumumab
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HDAC	Histon-Deacetylase
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMiD	Immunmodulator (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	Inklusive
LEN	Lenalidomid

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
MDSC	myeloide Suppressorzelle (Myeloid-Derived Suppressor Cell)
mg	Milligramm
MM	Multiplres Myelom
M-Proteine	monoklonale Proteine
N1	kleinste Verpackungsgröße
NAADP	Nicotinsäureadenindinukleotidphosphat
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NF- κ B	nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NKT-Zelle	natürliche Killer-T-Zelle (Natural Killer T cell)
PI	Proteasom-Inhibitor
PR	partiellres Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
S	Small
SLAMF7	Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7
sog.	sogenannte
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
T _{reg} -Zelle	regulative T-Zelle (regulatory T cell)
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

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
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; N1: kleinste Packungsgröße; PZN: Pharmazentralnummer			

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

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Krebserkrankung, die zu den häufigsten Tumoren von Knochen und Knochenmark gehört. Sie nimmt ihren Ursprung in den Plasmazellen, die üblicherweise im Knochenmark angesiedelt sind und mit der Produktion von Antikörpern eine wichtige Funktion der Immunabwehr erfüllen. Jede Plasmazelle produziert genau einen spezifischen Antikörper, der gegen ein spezifisches Antigen gerichtet ist. Durch genetische Veränderungen erlangen die betroffenen Plasmazellen die Fähigkeit, sich ungehindert zu vermehren, während gleichzeitig der programmierte Zelltod (Apoptose) dieser Zellen unterbunden wird. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur sogenannten klonalen Evolution, bei der weitere genetische Veränderungen auftreten und so letztlich unterschiedliche Myelomzellklone nebeneinander existieren. Somit handelt es sich bei einem Multiplen Myelom nicht um einen einheitlichen Tumor, sondern um eine Sammlung von Typen desselben Tumors, die unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Unter Therapie werden einige der Subklone vernichtet, andere werden gegen die Therapie resistent, da sie aufgrund ihrer genetischen Ausstattung einen Überlebensvorteil haben. Diese sind letztlich für erneute Rezidive verantwortlich, die zunehmend schwieriger zu therapieren sind.

Die entarteten, bösartigen Plasmazellen (sog. Myelomzellen) breiten sich unkontrolliert im Knochenmark aus und verdrängen andere blutbildende Stammzellen. Für Myelom-Patienten äußert sich dies in Symptomen wie einer Anämie (Erythrozytenmangel) verbunden mit Schwäche, Abgeschlagenheit und Leistungsabfall, Blutungsneigung (Thrombozytenmangel, Thrombozytopenie) sowie einer erhöhten Infektionsanfälligkeit mit wiederkehrenden z. T. schweren bakteriellen und viralen Infektionen durch den Leukozytenmangel (Leukopenie) und Lymphozytenmangel (Lymphopenie) (1). Darüber hinaus produzieren Myelomzellen unkontrolliert den Antikörper der Ursprungszelle sowie Bruchstücke desselben, ohne dass diese eine Funktion für die Immunabwehr haben. Die Ablagerung dieser monoklonalen Proteine (M-Proteine) erfolgt in den Organen und stört dort die Durchblutung und die Organfunktion. Dem Patienten drohen vor allem Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Sehstörungen.

Das M-Protein kann zusätzlich das periphere Nervensystem schädigen. Der genaue Pathomechanismus dieser Myelom-bedingten Polyneuropathie ist bisher noch nicht vollständig verstanden. Sie ist entweder durch toxische Phänomene bedingt oder beruht auf der Ablagerung von Paraproteinen an den Nerven oder den sie versorgenden Gefäßen, wodurch die Reizleitung der Nerven negativ beeinflusst wird. Diese peripheren Neuropathien treten vor allem an den distalen Extremitäten auf und können bei etwa 50% der Myelom-Patienten bereits bei der Diagnose festgestellt werden (2). Sie manifestieren sich gewöhnlich mit eher sensorischen als motorischen Störungen, so dass brennende Schmerzen, Gefühlsstörungen in den Beinen und Gangunsicherheit mit Sturzneigung typische Symptome darstellen (3, 4), die mit deutlichen Einschränkungen des Alltagslebens einhergehen.

Zudem aktivieren Myelomzellen knochenabbauende Zellen (Osteoklasten), wohingegen die knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) gehemmt und von der Knochenreparatur abgehalten werden. Dies führt zu fokalem erhöhtem Knochenabbau (Osteolyse), welche für den Patienten in Form von Knochenschmerzen spürbar werden und unbehandelt zu pathologischen Spontanfrakturen führen. Durch den Abbau des Knochens wird das in der Knochensubstanz enthaltene Kalzium frei und führt zu einem deutlichen Anstieg des Kalziums im Blut, d. h. zu einer Hyperkalzämie. Mögliche Symptome einer Hyperkalzämie sind Verwirrheitszustände und Psychosen bis hin zu Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen, Antriebslosigkeit und Muskelschwäche.

Das fortschreitende Multiple Myelom führt bei Patienten zu einem hohen Leidensdruck mit einer zunehmenden, deutlichen Einschränkung der Alltagsbewältigung und der Reduzierung der Lebensqualität.

Tumorabwehr durch das Immunsystem

In den letzten Jahren setzt sich zunehmend die Überzeugung durch, dass bösartige Erkrankungen heterogene systemische Erkrankungen mit unzähligen positiven wie negativen Wechselwirkungen zwischen den Krebszellen und der Mikroumgebung des Tumors sind.

Diese Wechselwirkungen sind nach neueren Erkenntnissen insbesondere die Fähigkeit der Krebszellen, der Zerstörung durch das Immunsystem zu entkommen und die Mikroumgebung so zu verändern, dass das Tumorwachstum eher gefördert als unterbunden wird. (5). Darüber hinaus spielt die Interaktion der Myelomzellen mit ihrem Mikromilieu eine essentielle Rolle für die Proliferation und das Überleben der malignen Plasmazelle und kann zur Generierung einer Therapieresistenz beitragen (6). Grundsätzlich obliegt die Zerstörung und Vernichtung fehlerhaft veränderter Zellen dem körpereigenen Immunsystem (Tumorüberwachung) (7). Die Immunreaktion wird durch Oberflächenmoleküle (Antigene) auf den Myelomzellen ausgelöst, die die Tumorzelle als verändert kennzeichnen, sodass das Immunsystem diese als körperfremd erkennt und die Zerstörung einleitet (7). Es besteht eine Balance zwischen der malignen Entartung auf der einen Seite und dem bekämpfenden Immunsystem auf der anderen Seite (8).

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem bei aktiver Myelom-Erkrankung dysfunktional und beeinträchtigt ist (9-11). Myelom-Patienten zeigen eine Immundefizienz, d. h. eine Reduktion der normalen Immunglobuline (Ig) (12), die wichtig für die Kennzeichnung der Tumorzellen als körperfremde Zellen sind. Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) und zytotoxische Cluster of Differentiation (CD)8⁺-T-Zellen, die maßgeblich an der Erkennung und Zerstörung von entarteten Zellen beteiligt sind, können obwohl sie sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut vermehrt nachgewiesen werden, die Krankheitsprogression nicht verhindern, sodass von einer immunsuppressiven Mikroumgebung ausgegangen werden kann (13, 14).

Die sich ausbreitenden Myelomzellen verdrängen die gesunde Blutbildung, was in einem Mangel an immunkompetenten Zellen mündet. Dies schränkt die Aktivität des Immunsystems bei Ausübung seiner Funktion noch weiter ein, sodass eine medikamentöse Unterstützung erforderlich sein kann.

Da eine effektive Immunantwort mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Kontrolle der Erkrankung einhergeht (15), kann mit neuen immuntherapeutischen Behandlungsansätzen, die die Eigenschaften des patienteneigenen Immunsystems nutzen und dieses dazu stimulieren, den Krebs zu bekämpfen, die Chance auf ein langes Gesamtüberleben erhöht werden (16, 17).

Das Oberflächenprotein CD38

Myelomzellen überexprimieren auf der gesamten Zelloberfläche das transmembrane Oberflächenprotein CD38. Die Überexpression erfolgt unabhängig vom Stadium der Erkrankung, Anzahl und Art der Vortherapien oder dem genetischen Risikofaktoren der Erkrankung (18-21).

CD38 kommt normalerweise ebenfalls auf anderen lymphoiden und myeloiden Zellen sowie sonstigen humanen Geweben vor, jedoch in deutlich geringerer Zahl und Dichte (21). Insbesondere pluripotente hämatologische Stammzellen, die sowohl die Blutbildung im Knochenmark als auch ein intaktes Immunsystem (Hämatopoese) gewährleisten, tragen kein CD38 (22).

Die physiologischen Funktionen von CD38 als transmembranes Oberflächenprotein mit einem intra- und einem extrazellulären Anteil sind vielfältig und münden sowohl in intrazellulären als auch extrazellulären Effekten.

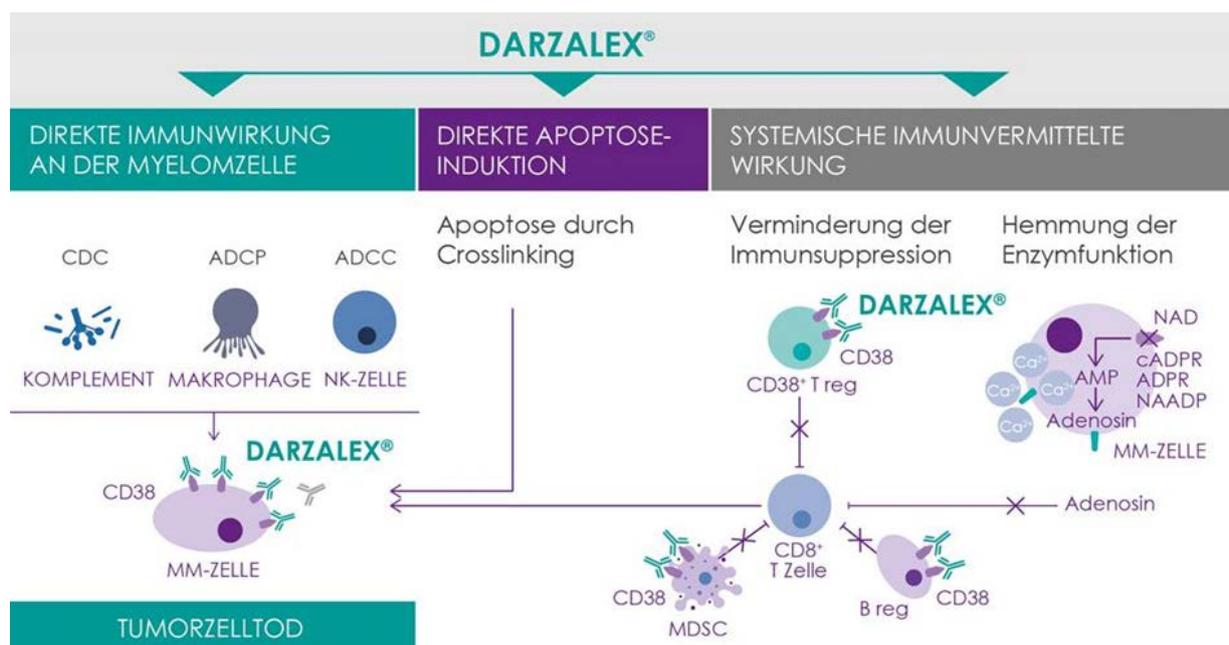
Als Rezeptor vermittelt CD38 eine intrazelluläre Signalkaskade und ist so an Adhäsionsprozessen zwischen zirkulierenden Lymphozyten und endothelialen Zellen beteiligt. Die Bindung eines agonistischen Liganden (z. B. CD31) führt unter anderem zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells; NF-κB). Dieser Signalweg spielt eine wichtige Rolle für das Zellüberleben und die gesteigerte Zellproliferation (22).

CD38 besitzt neben dieser Funktion als Rezeptor auch eine enzymatische Funktion und bewirkt einerseits die Synthese von Signalmolekülen im Kalziumhaushalt (18) und andererseits im Zusammenspiel mit weiteren Enzymen die Produktion von Adenosin im Extrazellulärraum. Adenosin hemmt verschiedene Immunzellen, wodurch es die Myelomzellen vor dem Zugriff des Immunsystems schützt (22-24).

CD38 stellt somit die ideale Struktur für eine zielgerichtete Therapie zur Bekämpfung der Myelomzellen unter Schonung anderer Zellstrukturen dar (18-21).

Wirkmechanismus Daratumumab

Daratumumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 κ , welcher spezifisch gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist, welches auf den Myelomzellen überexprimiert wird. Daratumumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den extrazellulären Anteil von CD38 (25). Nach der Bindung von Daratumumab an CD38 wird über direkte Immunwirkungen, eine direkte Apoptose-Induktion sowie über substanzspezifische, systemische, immunvermittelte Effekte der Zelltod der Myelomzellen hervorgerufen. Dabei ergeben sich sechs unterschiedliche, unabhängige, sich ergänzende Wirkmechanismen von Daratumumab an den Myelomzellen (26) (Abbildung 2-1).



Quelle: modifiziert (27)

ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity; ADCP: Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis; ADPR: Adenosine Diphosphate Ribose; AMP: Adenosine Monophosphate; B_{reg}: regulatory B cell; cADPR: cyclic Adenosine Diphosphate Ribose; CD: Cluster of Differentiation; CDC: Complement-Dependent Cytotoxicity; MDSC: Myeloid-Derived Suppressor Cell; MM: Multiples Myelom; NAADP: Nicotinsäureadeninindinukleotidphosphat; NAD: Nicotinamidadeninindinukleotid; NK-Zelle: natürliche Killer-Zelle, T_{reg}: regulatory T cell

Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

Direkte Immunwirkung an der Myelomzelle

Durch die Überexpression von CD38 auf Myelomzellen kommt es zu einer vermehrten Bindung von Daratumumab an die CD38-Rezeptoren derselben, was folgende direkte Immunwirkungen auslöst:

1. *Komplementvermittelte Zytotoxizität* (Complement-Dependent Cytotoxicity; CDC): Das Komplementsystem wird aktiviert und führt zu der Ausbildung des sog. Membranangriffskomplexes, innerhalb dessen ein Loch in die Zellwand der Myelomzelle gesetzt und damit die Lyse der Myelomzelle eingeleitet wird (25).
2. *Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis; ADCP): Makrophagen und andere zur Phagozytose befähigte Immunzellen erkennen die durch die Bindung von Daratumumab an CD38 markierten Myelomzellen und phagozytieren diese (28).
3. *Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity; ADCC): Immunzellen, z. B. natürliche Killer-T-Zellen (Natural Killer T-cells; NKT) werden angelockt. Diese Immunzellen binden an das freie konstante Fragment von Daratumumab, wodurch der Reiz zur Ausscheidung zytolytischer Proteine, wie z. B. Perforine und Granzyme, ausgelöst wird. Diese Proteine führen zur Perforation der Zellwand und somit ebenfalls zur Lyse der Myelomzellen führen (25). Dieser Mechanismus ist typisch für die Wirkweise monoklonaler Antikörper, die gegen Tumorzell-Antigene gerichtet sind (29).

Direkte Apoptose-Induktion durch Quervernetzung

4. Daratumumab leitet über eine zusätzliche Quervernetzung (Cross-Linking) durch Bindung freien Daratumumabs an die freien konstanten Fragmente von bereits an CD38-Oberflächenmoleküle gebundenen Daratumumabs den Prozess der Apoptose ein (30). Bei anderen monoklonalen Antikörpern konnte dies noch nicht nachgewiesen werden.

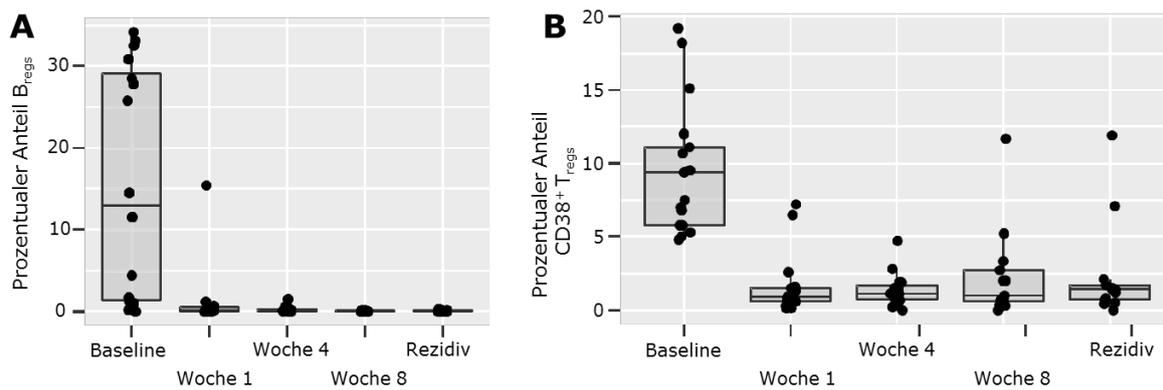
Systemische, immunvermittelte Wirkung

5. *Veränderung des Mikromilieus mit Demaskierung der Myelomzellen*: CD38 ist über einen katalytischen Bereich seines extrazellulären Anteils an der Aufrechterhaltung des extrazellulären Adenosin-Gleichgewichts beteiligt. Aufgrund der Überexpression von CD38 auf Myelomzellen kommt es in der Umgebung der Myelomzelle zu einem deutlichen Anstieg von Adenosin, welches die immunvermittelte Antitumor-Antwort behindert. Die Bindung von Daratumumab führt zu einer Hemmung dieser enzymatischen Funktion von CD38, sodass über eine resultierende Verminderung der Adenosinproduktion die Immunantwort gegen die Myelomzellen nicht länger gehemmt wird (31). Dieser Teil des Wirkmechanismus beeinflusst das Mikromilieu im Knochenmark und verringert die Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer Myelomzelle (22).

6. *Immunstimulation gegen Myelomzellen*: In einem funktionierenden Immunsystem wird beständig ein Ausgleich zwischen unterdrückenden Faktoren und stimulierenden Mechanismen hergestellt, um eine Überreaktion oder Autoimmunreaktion zu verhindern, aber gleichzeitig bei Bedarf eine rasche und spezifische Immunreaktion auslösen zu können (Immunbalance). In dieser Balance unterdrücken die regulatorischen B- und T-(B_{reg}- und T_{reg}-)Zellen, früher Suppressor-T- und Suppressor-B-Zellen genannt, sowie myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell; MDSC) u. a. überschießende Reaktionen, vor allem gegen körpereigene Zellen (32). Im Falle einer bösartigen Erkrankung wie dem Multiplen Myelom ist die Balance zwischen immunsuppressiven und immunstimulierenden Mechanismen gestört, das Immunsystem in seiner Aktivität gebremst, so dass der Tumor der Kontrolle des Immunsystems entkommt und fortschreitend wächst (8).

Die immunsuppressiv wirkenden T_{reg}-, B_{reg}-Zellen und MDSC exprimieren CD38, wenn auch in geringeren Mengen als Myelomzellen, und werden ebenfalls von Daratumumab markiert und in der Folge zerstört. Die Zahlen an sowohl B_{reg}- als auch einer CD38-positiven Untergruppe der T_{reg}-Zellen werden unter der Therapie mit Daratumumab *in vivo* anhaltend reduziert (Abbildung 2-2) (26). Dies legt den Schluss nahe, dass dieser Effekt zur Aktivierung des Immunsystems beiträgt. Durch die Abnahme der Zahl an suppressiv wirkenden Zellen kommt es zu einer Enthemmung und somit Stimulation des Immunsystems, welches dann wieder gegen die Myelomzellen aktiv werden kann. Es ist nachgewiesen, dass die Reduktion der mit Daratumumab gekennzeichneten, immununterdrückenden B_{reg}- und T_{reg}-Zellen und MDSC mit einem signifikanten Anstieg der aktiven Immunzellen wie T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen im peripheren Blut und im Knochenmark einhergeht. Insbesondere war dieser Anstieg bei Patienten mit einem formalen Krankheitsansprechen (mindestens partielles Ansprechen (Partial Response; PR) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)) auf Daratumumab signifikant ausgeprägter als bei fehlendem Ansprechen (26).

Zusammenfassend führen die immunvermittelten systemischen Wirkungen neben einer Beeinflussung der Mikroumgebung gemeinsam zu einer Enthemmung des Immunsystems, v. a. der CD8⁺-T-Zellen, die so verstärkt wieder gegen Myelomzellen aktiv werden können.



Quelle: modifiziert (26)

B_{reg}: regulative B-Zelle (regulatory B cell); CD: Cluster of Differentiation; T_{reg}: regulative T-Zelle (regulatory T cell)

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

Zusammenfassung Wirkmechanismus Daratumumab

Daratumumab bindet als humaner monoklonaler Antikörper spezifisch an CD38, das als transmembranes Oberflächenprotein in besonders hoher Dichte auf den Myelomzellen exprimiert wird. Durch sechs unterschiedliche, unabhängige, sich ergänzende Wirkweisen führt die Bindung von Daratumumab dazu, dass die Myelomzellen auf mehreren Wegen angegriffen werden (26). Die Bindung von Daratumumab an CD38 bewirkt:

1. *Eine komplementvermittelte Zytotoxizität*
2. *Eine antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose*
3. *Eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität*
4. *Eine direkte Apoptose-Induktion durch Quervernetzung*
5. *Veränderung des Mikromilieus mit Demaskierung der Myelomzellen*
6. *Immunstimulation gegen Myelomzellen*

CD38 als spezifische Zielstruktur auf Myelomzellen und die selektive Bindung von Daratumumab bilden die Grundlage für dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die synergistisch wirkenden Effekte von Daratumumab ermöglichen daher sowohl den eigenständigen Einsatz als wirksame Monotherapie nach mehreren Vortherapien als auch als Bestandteil einer Kombinationstherapie ab dem ersten Rezidiv.

Aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus hat Daratumumab von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) bei zwei Gelegenheiten eine Breakthrough Designation für die Behandlung des rezidierten Myeloms erhalten (33), und hat sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit den derzeitigen Standardregimen starke Wirksamkeit bewiesen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Zugelassene Wirkstoffe in den Anwendungsgebieten

Zum heutigen Zeitpunkt sind in den zu bewertenden Anwendungsgebieten von Daratumumab die folgenden Arzneimittel mit verschiedenen zielgerichteten Wirkmechanismen zugelassen:

- Humaner monoklonaler Antikörper gegen CD38 (Daratumumab)
- Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor (Panobinostat)
- Proteasom-Inhibitoren ((PI) Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib)
- Immunmodulatoren (Lenalidomid, Pomalidomid)
- Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen (Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7) SLAMF7 (Elotuzumab)

Weiterhin gibt es eine Reihe von Substanzen, die bei Krebserkrankungen unterschiedlicher Art eingesetzt werden. Obwohl sie nicht spezifisch für das rezidierte Multiple Myelom zugelassen sind, werden sie zu dessen Therapie verwendet. Dazu gehören unspezifische Zytostatika sowie synthetische Glukokortikoide.

Trotz großer medizinisch-wissenschaftlicher Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms sind Rezidive bei nahezu allen Patienten unvermeidbar (34), welche weitergehender Therapien bedürfen, um eine Krankheitskontrolle aufrecht zu erhalten. Typischerweise wird die Erkrankung mit jedem Rückfall aggressiver und schwerer zu behandeln und führt somit zu einer fortschreitenden Erkrankung, die gegenüber den verwendeten Substanzen resistent wird (34). Dies verschlechtert nicht nur die Länge der Überlebensdauer und die Prognose der Patienten, sondern die daraus resultierende Krankheits- und Therapielast hat erhebliche Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (35). In der Rezidivsituation hängt die Auswahl der Therapie von verschiedenen Parametern wie Alter, Gesundheitszustand, Komorbiditäten, dem Typ des Myeloms sowie Wirksamkeit und Art der Vortherapie ab (36). Entsprechend engt sich mit fortschreitender Erkrankung, zunehmendem Alter und Anzahl der Vortherapien die Therapieauswahl deutlich ein.

Insgesamt gilt das Multiple Myelom als grundsätzlich unheilbar und die meisten Patienten versterben an den Folgen der Erkrankung. Gut verträgliche Substanzen mit neuartigen Wirkmechanismen zur Behandlung des Multiplen Myeloms, die sich gut mit anderen Wirkmechanismen kombinieren lassen, sind deshalb entscheidend, um Resistenzen zu überwinden. Somit könnte die Rezidivrate gesenkt und letztlich die langfristige Prognose für Myelom-Patienten verbessern werden, im besten Fall bis hin zu einer funktionellen Heilung. Insbesondere die neuen Therapieansätze, die auf die Steigerung der Immunantwort abzielen, können die Chance auf ein langes Gesamtüberleben erhöhen. So ist eine effektive Immunantwort mit Langzeitüberleben und einer Kontrolle der Erkrankung assoziiert (15).

Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe

Der Wirkmechanismus von Daratumumab unterscheidet sich wesentlich von der Wirkweise der weiteren zugelassenen Substanzklassen:

Proteasom-Inhibitoren

Proteasome sind innerhalb des Ubiquitin-Proteasom-Pfads verantwortlich für die Degradierung der Mehrzahl der regulatorischen Proteine in menschlichen Zellen. Diese regulatorischen Proteine steuern u.a. den physiologischen Ablauf des Zellzyklus, die Zellteilung, die Apoptose oder die Reparatur beschädigter Desoxyribonukleinsäure (DNS) und sind deshalb maßgeblich für die zelluläre Homöostase (37) und das Überleben der Zellen. Eine abweichende oder gesteigerte Degradierung dieser Proteine kann zu beschleunigter und unkontrollierter Zellteilung führen und somit die Krebsentstehung oder das Fortschreiten maligner Erkrankungen wie des Multiplen Myeloms fördern. Die Unterdrückung der Proteasomaktivität führt zu Wachstumsstillstand und Zelltod aufgrund der Induktion einer apoptotischen Kaskade als ein Ergebnis der raschen Akkumulation der Proteine in der Zelle (37). Krebszellen weisen generell eine höhere Proteasomaktivität als normale Zellen auf und reagieren empfindlicher auf proapoptische Effekte der Proteasominhibition (38). Dies macht das Proteasom zu einem geeigneten therapeutischen Ziel in der Onkologie und zu einer wichtigen Stütze in der Myelombehandlung (37, 39-43).

Der Wirkmechanismus der Proteasominhibitoren teilt sich auf in

- Veränderungen der Zellzyklusprogression und Induktion des Zelltods (Apoptose),
- Expressionshemmung zellulärer Adhäsionsmoleküle, angiogener Wachstumsfaktoren und des Interleukin-6 (IL-6) sowie
- Änderung des zellulären Mikromilieus.

Der Zusammenhang zwischen Proteasom-Funktion, Gen-Transkription und potentieller Krebstherapie ist bisher am besten für die Transkription von NF- κ B verstanden.

Derzeit sind drei PI auf dem deutschen Markt zugelassen (Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib), die sich in ihrer Applikationsform und ihren Wirkmechanismen u. a. in der Reversibilität der Bindung und der Bindungsstelle am Proteasom, unterscheiden. Diese Unterschiede sind vermutlich für die unterschiedlichen Wirksamkeits- und Toxizitätsprofile verantwortlich.

Bortezomib bindet an die 26S-Untereinheit des Proteasoms und hemmt diese reversibel. Es ist der einzige PI, der als Monosubstanz zugelassen wurde. Es kann u. a. zu therapielimitierenden Polyneuropathien und Thrombozytopenien führen (44). Velcade[®] ist sowohl zur intravenösen als auch subkutanen Applikation zugelassen. Letztere geht mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil und einer deutlich niedrigeren Rate an therapielimitierenden Polyneuropathien bei vergleichbarer Wirksamkeit einher. (45).

Carfilzomib bindet irreversibel an die 20S-Untereinheit des Proteasoms. Carfilzomib ist bis jetzt nur in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason nach einer Vortherapie zugelassen. Es kann u.a. eine Hypertonie bedingen, eine Hypokaliämie induzieren und kardiale und renale Nebenwirkungen aufweisen (39). Carfilzomib ist derzeit ausschließlich in einer intravenösen Darreichungsform verfügbar.

Ixazomib ist der einzige verfügbare orale PI und wurde im November 2016 zugelassen, sodass bisher nur begrenzte Erfahrungen außerhalb von Studien gesammelt werden konnten. Er bindet reversibel ebenfalls an die 20S-Untereinheit des Proteasoms und kann u. a. hämatotoxische Nebenwirkungen entfalten, sodass Dosisanpassungen notwendig werden können (46). Ixazomib ist bis jetzt ausschließlich in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen.

Immunmodulatoren (Immunomodulatory Drug; IMiD)

Der Wirkmechanismus eines IMiD wie Lenalidomid oder Pomalidomid ist polyfaktoriell und wird nicht als zielgerichtet eingestuft (47). Er umfasst antineoplastische, antiangiogene, Erythropoese-stimulierende und immunmodulierende Eigenschaften wie folgt:

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

Lenalidomid ist Kombinationspartner vieler in der Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms zugelassener Kombinationsregime. Neben den typischen Wirkungen der IMiD hemmt Lenalidomid im Speziellen die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen, einschließlich Myelomzellen und Zellen mit Chromosom-5-Deletionen.

Pomalidomid ist mit Lenalidomid chemisch eng verwandt (48). Es besitzt eine direkt gegen das Myelom gerichtete, tumorizide Wirkung, hat immunmodulierende Eigenschaften und hemmt die durch Stromazellen vermittelte Unterstützung des Tumorwachstums beim Multiplen Myelom. Insbesondere hemmt Pomalidomid die Proliferation und induziert die Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Darüber hinaus wirkt Pomalidomid synergistisch mit Dexamethason zur Induktion der Tumorzellapoptose (48).

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. IMiD weisen unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auf. Sie können eine prothrombotische Wirkung haben und so Thrombosen mit konsekutiven Lungenembolien bedingen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind u. a. eine Neutro- und Thrombozytopenie (48, 49). In der jüngeren Vergangenheit wurde über Fälle von Hepatitis-B- und Herpes-Zoster-Virus-Reaktivierung mit zum Teil schweren Verläufen bis hin zum Tod im Zusammenhang mit der Behandlung mit Lenalidomid berichtet. Alle IMiD unterliegen wegen der möglichen teratogenen Nebenwirkungen einer zusätzlichen Überwachung.

HDAC-Inhibitor

Panobinostat ist ein HDAC-Inhibitor. Die Hemmung der HDAC-Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen. Dies wiederum führt zum Stillstand des Zellzyklus und/oder zur Apoptose. Panobinostat weist gegenüber Tumorzellen eine stärkere Zytotoxizität als gegenüber gesunden Zellen auf (50). Panobinostat ist nicht als Monotherapie zugelassen, sondern ausschließlich in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Panobinostat fügt den Nebenwirkungsprofilen der Kombinationspartner Bortezomib und Dexamethason vor allem verstärkte gastrointestinale und hämatotoxische Nebenwirkungen hinzu (50).

Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen SLAMF7

Elotuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper IgG1, der sich gegen das Oberflächenprotein SLAMF7 richtet. SLAMF7 ist ein Protein, das auf NK-Zellen, Plasma- und Myelomzellen und in geringerer Dichte auf einigen anderen Zellen des Immunsystems exprimiert wird. Elotuzumab hat einen zweifachen Wirkmechanismus. Es regt durch die Bindung an SLAMF7 auf NK-Zellen die Funktion dieser Zellen an. Die Bindung von Elotuzumab an SLAMF7 auf Myelomzellen führt zu einer NK-Zellen vermittelten Antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizität (51). Dieser begrenzte Mechanismus über die NK-Zellen führt ohne die Hinzunahme einer weiteren aktiven Substanz zu keiner relevanten Reduktion der Myelomzellen und somit keinem klinischen Effekt für Patienten mit Multiplem Myelom. Elotuzumab muss deshalb mit mindestens einer weiteren wirksamen Substanz kombiniert werden, um ein Therapieansprechen zu generieren (51, 52). Als humanisierter monoklonaler Antikörper besteht Elotuzumab teilweise aus körperfremden Proteinanteilen (Maus) mit einem prinzipiell erhöhten Risiko für die Ausbildung von neutralisierenden Antikörpern.

Zytostatika

Grundsätzlich stören klassische Zytostatika Zellteilungsprozesse 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 (53, 54). Klassische Zytostatika können in ihrer Wirkung nicht zwischen Tumorzelle und gesunden Zellen unterscheiden, gehen häufig mit einer geringen therapeutischen Breite einher und erzeugen relevante Toxizitäten (55). 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 antiproliferative Wirkung. Sie haben darüber hinaus membranstabilisierende Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel. Die Wirkung entfalten sie unmittelbar am Zellkern über die Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren und Aktivierung von Kortikoid-sensitiven Genen, die unspezifisch u. a. für die Funktion und Migration von Entzündungszellen verantwortlich sind (56). Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u.a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert (57).

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 (57).

Unterschiede im Wirkmechanismus von Daratumumab im Vergleich zu den anderen in Deutschland bereits zugelassenen Arzneimitteln

Mit Daratumumab steht eine zielgerichtete Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms zur Verfügung, welche sich als einziger zugelassener monoklonaler Antikörper gegen die Zielstruktur CD38 richtet. Die Wirkung von Daratumumab beruht auf einer Kombination von direkten zielgerichteten Mechanismen zur Bekämpfung der Myelomzellen sowie substanzspezifischen, systemischen Effekten zur Stimulation des Immunsystems, was es zu einer immunaktivierenden bzw. immunonkologischen Substanz macht (26).

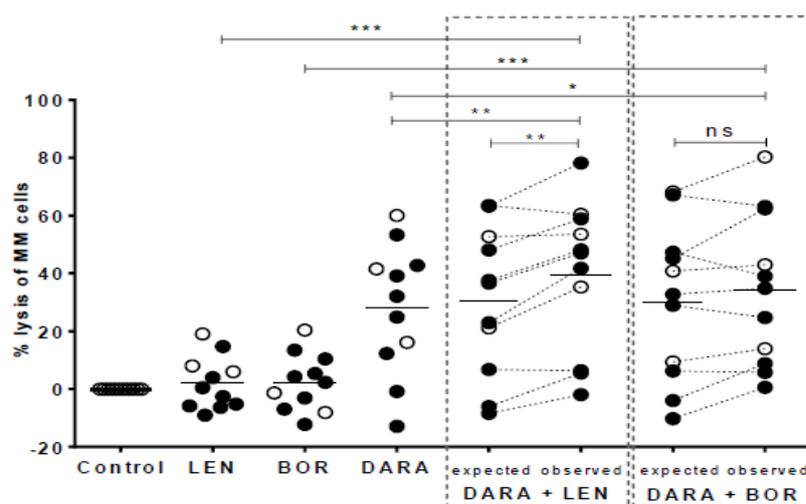
Daratumumab in Kombination Anwendungsgebiet A*Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason*

Eine sinnvolle Kombination mit Daratumumab stellt die Hinzunahme von Bortezomib und Dexamethason dar, weil sich die direkten Immunwirkungen an der Myelomzelle, bestehend aus CDC, ADCP und ADCC, die direkte Apoptose-Induktion sowie die systemische immunvermittelte Wirkung von Daratumumab ideal zu der Apoptoseeinleitung durch die Proteasominhibition durch Bortezomib und zum antiproliferativen Wirkmechanismus von Dexamethason addieren.

Die Hemmung der CD38-Rezeptor-vermittelten Signalkaskade über den Transkriptionsfaktor NF- κ B durch Daratumumab als monoklonalem Antikörper gegen CD38 verstärkt synergistisch die antitumorale Wirkung von Bortezomib.

Die Hemmung der enzymatischen Funktion von CD38 durch Bindung von Daratumumab führt zu einer Verminderung der Adenosinproduktion im Extrazellularraum und dadurch zu einer Reaktivierung der Immunantwort gegen die Myelomzellen (31). Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer Myelomzelle verringert (22). Dieser Wirkmechanismus wirkt additiv zu der Wirkungsweise von Bortezomib. Dies konnte sogar in präklinischen Untersuchungen an mononukleären Zellen des Knochenmarks (Bone Marrow Mononuclear Cells, BM-MNC) gezeigt werden, die refraktär gegenüber Bortezomib waren (58) (Abbildung 2-3).

Synthetische Glukokortikoide als typischer Partner in Kombinationstherapien besitzen eine immunsuppressive, entzündungshemmende und antiproliferative Wirkung. Die Wirkung entfalten sie u. a. ebenfalls unmittelbar am Zellkern über die Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren und die Aktivierung von kortikoidsensitiven Genen (56).



Quelle: (58)

BOR: Bortezomib; DARA: Daratumumab; LEN: Lenalidomid; MM: Multiples Myelom

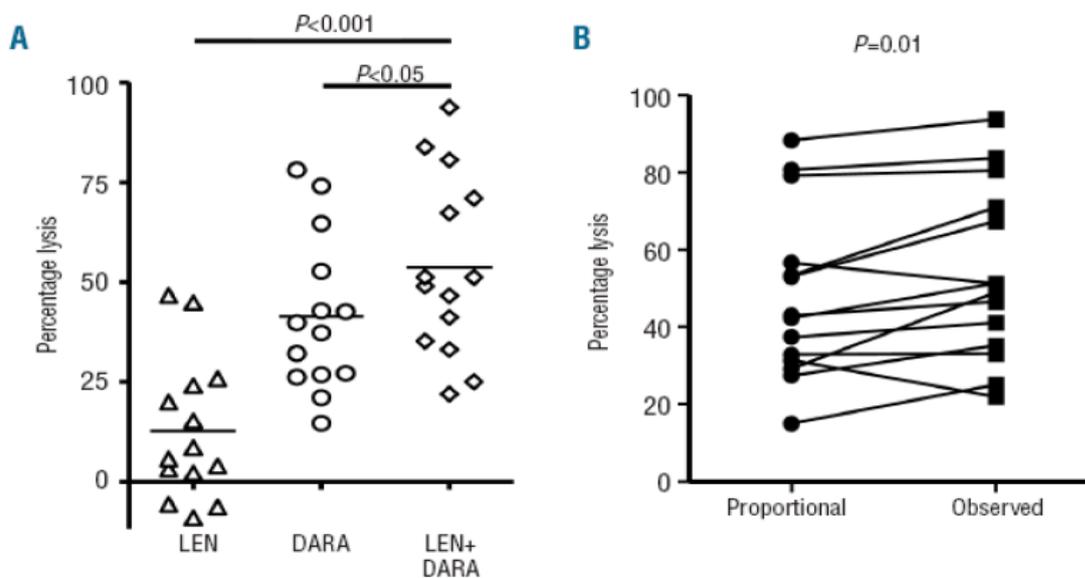
Abbildung 2-3: Lyse von CD138⁺ MM-Zellen

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Die direkte Tumorwirkung von Lenalidomid wird beschrieben als Hemmung des Wachstums von Myelomzellreihen und einer Apoptose-Induktion. Daratumumab kann u. a. durch eine Quervernetzung von an CD38 gebundenem Antikörper ebenfalls eine Signalkaskade auslösen, die zur Einleitung der Apoptose der Myelomzellen führt. Beide Mechanismen verlaufen unabhängig voneinander und verstärken sich somit gegenseitig. Lenalidomid hemmt die Bindung der Tumorzellen an Stromazellen im Knochenmark sowie die Bildung von Wachstumsfaktoren. Dieser Mechanismus unterstützt die indirekte, systemische, immunvermittelte Wirkung von Daratumumab, bei der die Adenosinproduktion vermindert und in der Folge die Immunantwort gegen Myelomzellen reaktiviert wird (31). Die Wirkmechanismen beider Substanzen beeinflussen das Mikromilieu im Knochenmark und verringern dadurch die Wahrscheinlichkeit des Überlebens der Myelomzellen.

Darüber hinaus bildet Lenalidomid immunmodulatorische Aktivität inklusive der Hemmung von proinflammatorischen Signalmolekülen aus (59). Es fördert die T-Zell-vermittelte und NK-Zell-vermittelte Immunität (49, 60). Diese Wirkung ergänzt sich optimal mit der immunstimulatorischen Wirkung von Daratumumab, welches eine Enthemmung des Immunsystems bewirkt, so dass dieses dann wieder vermehrt gegen die Myelomzellen aktiv werden kann. Darüber hinaus geht die Reduktion dieser immununterdrückenden regulativen Zellen mit einem signifikanten Anstieg der aktiven Immunzellen wie T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen im peripheren Blut und im Knochenmark einher (26). Schließlich erhöht Lenalidomid die Anzahl an NK-Zellen (49, 60), den Effektorzellen der ADCC, einem der direkten und wirkungsvollsten Immunwirkmechanismen von Daratumumab (61, 62). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mononukleäre Zellen des peripheren Blutes, die den Myelom-Patienten während oder kurz nach der Lenalidomid-Behandlung entnommen wurden die Daratumumab-abhängige Zytotoxizität der Myelomzellen signifikant zu verstärken (63).

Daratumumab und Lenalidomid wirken in synergistischer Weise (64) (Abbildung 2-4). Diese gesteigerte Aktivität wurde sogar für Patienten, die klinisch refraktär auf Lenalidomid reagierten, erreicht (58).



Quelle: (63)

DARA: Daratumumab; LEN: Lenalidomid; MM: Multiples Myelom

Abbildung 2-4: Verbesserung der Daratumumab-induzierten ADCC durch Lenalidomid in BM-MNC von Myelom-Patienten

Zusammenfassung Anwendungsgebiet A

Aufgrund der beiden Kombinationsmöglichkeiten mit Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason kann Daratumumab im Gegensatz zu den anderen zugelassenen Kombinationstherapien in der zweiten Behandlungslinie bei allen Patienten eingesetzt werden.

Aufgrund der synergistischen Wirkungen mit Lenalidomid bzw. der additiven Wirkung mit Bortezomib vertieft und verlängert sich das Ansprechen deutlich im Vergleich zu den Standardtherapien alleine.

Durch die Hinzunahme von Daratumumab zu den derzeitigen Standardtherapien Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason werden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen hinzugefügt.

Daratumumab als Monotherapie Anwendungsgebiet B:

Gerade Patienten in den fortgeschrittenen Therapielinien mit zunehmend erschöpften Knochenmarkreserven sowie therapieassoziierten Morbiditäten fehlen Therapieoptionen. Diese Patienten können aufgrund von Refraktärität gegenüber modernen Standardtherapien wie PI und IMiD und mangelnder Verträglichkeit von Kombinationstherapien mit anderen Wirkmechanismen nicht mehr wirksam behandelt werden. Diese Patienten befinden sich in einer Palliativsituation in der bisher üblicherweise Best Supportive Care oder gering dosierte Chemotherapie eingesetzt werden kann. Sie haben einen großen Bedarf an Wirkmechanismen, die eine gute Wirksamkeit mit einer hohen Verträglichkeit kombinieren. Genau diese Patienten können von dem spezifisch wirksamen und nebenwirkungsarmen Wirkmechanismus von Daratumumab mit einer deutlich verlängerten Überlebenszeit profitieren (65).

Das Sicherheitsprofil der Daratumumab Monotherapie entspricht über alle Linien den Erwartungen an das Sicherheitsprofil eines monoklonalen, selektiven Antikörpers mit geringen Nebenwirkungen.

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 Dossiers 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 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	Ja	28.04.2017	A
Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem 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	B
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 April 2017) (66).

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.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet (Tabelle 2-4) stammen aus der Fachinformation von Darzalex[®] (Stand April 2017) (66).

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 Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation von Darzalex[®] (Stand April 2017) (66) sowie internen Quellen. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der aktuellen Leitlinie zum Multiplen Myelom der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (67) 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. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clinic Proceedings. 2003;78:21-33.
2. Malhotra P, Choudhary PP, Lal V, Varma N, Suri V, Varma S. *Prevalence of peripheral neuropathy in multiple myeloma at initial diagnosis*. Leukemia & Lymphoma. 2011;52:2135-8.
3. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. *Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations*. Haematologica. 2010;95:311-9.
4. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. *Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma*. Leukemia. 2012;26:595-608.
5. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011;144:646-74.
6. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, Leleu X, Singha UK, Pitsillides CM, et al. *Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma*. Blood. 2007;109(7):2708-17.
7. Rosenberg SA. *Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy*. Science Translational Medicine. 2012;4:127ps8.
8. Finn OJ. *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*. Annals of Oncology. 2012;23 Suppl 8:viii6-9.
9. Dasanu CA. *Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma*. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2012;18:257-63.
10. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. British Journal of Haematology. 2007;138:563-79.
11. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Muller S, et al. *Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections*. Leukemia & Lymphoma. 2006;47:1570-82.

12. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. *B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors*. British Journal of Haematology. 1998;100:176-83.
13. Perez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, Moro MJ, Martin-Nunez G, Galende J, et al. *Characterization of bone marrow T cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and plasma cell leukemia demonstrates increased infiltration by cytotoxic/Th1 T cells demonstrating a skewed TCR-Vbeta repertoire*. Cancer. 2006;106:1296-305.
14. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma*. Hematological Oncology. 2003;21:33-42.
15. Bryant C, Suen H, Brown R, Yang S, Favaloro J, Aklilu E, et al. *Long-term survival in multiple myeloma is associated with a distinct immunological profile, which includes proliferative cytotoxic T-cell clones and a favourable Treg/Th17 balance*. Blood Cancer Journal. 2013;3:e148.
16. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer*. European Journal of Pharmacology. 2009;625:41-54.
17. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research*. New England Journal of Medicine. 2012;366:2207-14.
18. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. *Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors*. Leukemia Research. 2001;25:1-12.
19. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. *Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma*. American Journal of Clinical Pathology. 2004;121:482-8.
20. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, et al. *Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology*. Physiological Reviews. 2008;88:841-86.
21. Santonocito AM, Consoli U, Bagnato S, Milone G, Palumbo GA, Di Raimondo F, et al. *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. 2004;28:469-77.
22. Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. *Daratumumab granted breakthrough drug status*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2014;23:445-52.
23. Chillemi A, Zaccarello G, Quarona V, Lazzaretti M, Martella E, Giuliani N, et al. *CD38 and bone marrow microenvironment*. Frontiers in Bioscience. 2014;19:152-62.
24. Quarona V, Zaccarello G, Chillemi A, Brunetti E, Singh VK, Ferrero E, et al. *CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules*. Cytometry Part B: Clinical Cytometry. 2013;84:207-17.

25. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. *Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors*. The Journal of Immunology. 2011;186:1840-8.
26. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof I, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. *Immunomodulatory Effects and Adaptive Immune Response to Daratumumab in Multiple Myeloma*. 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH)2015.
27. Usmani SZ, Weiss B, Bahlis N, Belch A, Lonial S, Lokhorst H, et al. *Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. 2015.
28. Overdijk MB, Verploegen S, Marijn B, van Egmond M, Groen RWJ, Martens ACM, et al. *Phagocytosis Is A Mechanism of Action for Daratumumab*. 2012.
29. van de Donk NW, Moreau P, Plesner T, Palumbo A, Gay F, Laubach JP, et al. *Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma*. Blood. 2016;127(6):681-95.
30. Jansen JHM, Boross P, Overdijk MB, van Bueren JJJ, Parren PWHI, Leusen JHW. *Daratumumab, a Human CD38 Antibody Induces Apoptosis of Myeloma Tumor Cells Via Fc Receptor-Mediated Crosslinking*. 2012.
31. Morandi F, Morandi B, Horenstein AL, Chillemi A, Quarona V, Zaccarello G, et al. *A non-canonical adenosinergic pathway led by CD38 in human melanoma cells induces suppression of T cell proliferation*. Oncotarget. 2015;6:25602-18.
32. Ostrand-Rosenberg S. *Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity*. Current Opinion in Genetics & Development. 2008;18:11-8.
33. ASCO Post. *FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Daratumumab in Combination With Standard of Care for Multiple Myeloma 2016* [02.08.2017]. Available from: <http://www.ascopost.com/News/43775>.
34. Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A. *Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma*. Cancer Treatment Reviews. 2015;41:827-35.
35. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. 2013;14:1055-66.
36. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2013;24 Suppl 6:vi133-7.
37. Adams J. *The proteasome: structure, function, and role in the cell*. Cancer Treatment Reviews. 2003;29:3-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

38. Dou QP, Li B. *Proteasome inhibitors as potential novel anticancer agents*. Drug Resistance Updates. 1999;2:215-23.
39. Amgen Europe B. V. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand Dezember 2016)*. 2016.
40. DeMartino GN, Slaughter CA. *The proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms*. The Journal of Biological Chemistry. 1999;274:22123-6.
41. Mani A, Gelmann EP. *The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer*. Journal of Clinical Oncology. 2005;23:4776-89.
42. Myung J, Kim KB, Crews CM. *The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors*. Medicinal Research Reviews. 2001;21:245-73.
43. Wolf DH, Hilt W. *The proteasome: a proteolytic nanomachine of cell regulation and waste disposal*. Biochimica et Biophysica Acta. 2004;1695:19-31.
44. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand Januar 2016)*. 2016.
45. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. *Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study*. The Lancet Oncology. 2011;12(5):431-40.
46. Takeda Pharma A/S. *Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln (Stand November 2016)*. 2016.
47. National Cancer Institute. *Targeted Cancer Therapies 2017* [14.08.2017]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>.
48. Celgene Europe Ltd. *Fachinformation Imnovid® Hartkapseln (Stand September 2016)*. 2016.
49. Celgene Europe Limited. *Fachinformation Revlimid® Hartkapseln (Stand Februar 2017)*. 2017.
50. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Farydak® Hartkapseln (Stand Juni 2017)*. 2017.
51. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juli 2017)*. 2017.
52. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. *A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma*. Blood. 2012;120(3):552-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

53. Aspen Pharma Trading Limited. *Fachinformation Alkeran[®] 50 mg i.v. (Stand Januar 2017)*. 2017.
54. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Caelyx[®] 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand Januar 2017)*. 2017.
55. Scott RB. *Cancer chemotherapy-the first twenty-five years*. British Medical Journal. 1970;4:259-65.
56. Coleman RE. *Glucocorticoids in cancer therapy*. Biotherapy. 1992;4:37-44.
57. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Dexamethason-ratiopharm[®] 4 mg/8 mg Tabletten (Stand Mai 2017)*. 2017.
58. Nijhof IS, Groen RW, Noort WA, van Kessel B, de Jong-Korlaar R, Bakker J, et al. *Preclinical Evidence for the Therapeutic Potential of CD38-Targeted Immuno-Chemotherapy in Multiple Myeloma Patients Refractory to Lenalidomide and Bortezomib*. Clinical Cancer Research. 2014;21(12):2802-10.
59. Vallet S, Palumbo A, Raje N, Boccadoro M, Anderson KC. *Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations*. Leukemia & Lymphoma. 2008;49:1238-45.
60. Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. *Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies*. Journal of Hematology & Oncology. 2009;2:36.
61. Tai YT, Dillon M, Song W, Leiba M, Li XF, Burger P, et al. *Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu*. Blood. 2008;112(4):1329-37.
62. Tai YT, Li XF, Catley L, Coffey R, Breitzkreutz I, Bae J, et al. *Immunomodulatory drug lenalidomide (CC-5013, IMiD3) augments anti-CD40 SGN-40-induced cytotoxicity in human multiple myeloma: clinical implications*. Cancer Research. 2005;65:11712-20.
63. van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, Bakker JM, Wittebol S, Parren PW, et al. *Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab*. Haematologica. 2011;96:284-90.
64. EMA. *European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Darzalex International non-proprietary name: daratumumab Procedure No. EMEA/H/C/004077/0000. EMA/278085/2016. 1 April 2016*. 2016.
65. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. *Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial*. The Lancet. 2016;387:1551-60.

66. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand April 2017)*. 2017.
67. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2013 [14.08.2017]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.