

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: 28.09.2018

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	17
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: Wirkmechanismen von Daratumumab	9
Abbildung 2-2: Synergistische/Additive Aktivität von Bortezomib mit anderen Anti-Myelomtherapien	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ADCP	Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis)
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Breg	Regulatorische B-Zelle (Regulatory B Cell)
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
D-VMP	Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison
EU	Europäische Union
Ig	Immunglobulin
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IMiD	Immunmodulatoren
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
M-Protein	Monoklonales Protein
MDSC	Myeloide Suppressorzelle (Myeloid-Derived Suppressor Cell)
mg	Milligramm
N1	Kleinste Packungsgröße
NF- κ B	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of Activated B Cells
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zelle (Natural Killer Cell)
NKT	Natürliche Killer-T-Zellen (Natural Killer T cells)
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PI	Proteasominhibitoren
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
s.	siehe
Smac	Second itochondria-derived activator of caspases
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
Treg	Regulatorische T-Zelle (Regulatory T Cell)
VMP	Velcade + Melphalan + Prednison
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
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.

Myelomzellen sind Plasmazellen, die durch genetische Veränderungen die Fähigkeit erlangen, sich ungehindert zu vermehren und gleichzeitig dem programmierten Zelltod (Apoptose) zu entgehen. Sie 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 zum Teil schweren bakteriellen und viralen Infektionen durch den Leukozyten- (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 Organen und kann dort die Durchblutung und die Organfunktion stören. Dem Patienten drohen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Sehstörungen. Das M-Protein kann zusätzlich das periphere Nervensystem schädigen.

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

Tumorabwehr durch das Immunsystem

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem bei aktiver Myelom-Erkrankung dysfunktional und beeinträchtigt ist (2-4). Myelom-Patienten zeigen eine Immun-Parese, das heißt eine Reduktion der normalen Immunglobuline (Ig) (5), 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 (6, 7).

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 (8), 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 (9, 10).

Das Oberflächenprotein CD38

Myelomzellen überexprimieren auf der gesamten Zelloberfläche das transmembranöse Oberflächenprotein CD38. Die Überexpression erfolgt unabhängig vom Stadium der Erkrankung, Anzahl und Art der Vortherapien oder von den genetischen Risikofaktoren der Erkrankung (11-14).

CD38 kommt normalerweise ebenfalls auf anderen lymphoiden und myeloiden Zellen sowie sonstigen humanen Geweben vor, jedoch in deutlich geringerer Zahl und Dichte (14).

Die physiologischen Funktionen von CD38 als transmembranöses 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 (15).

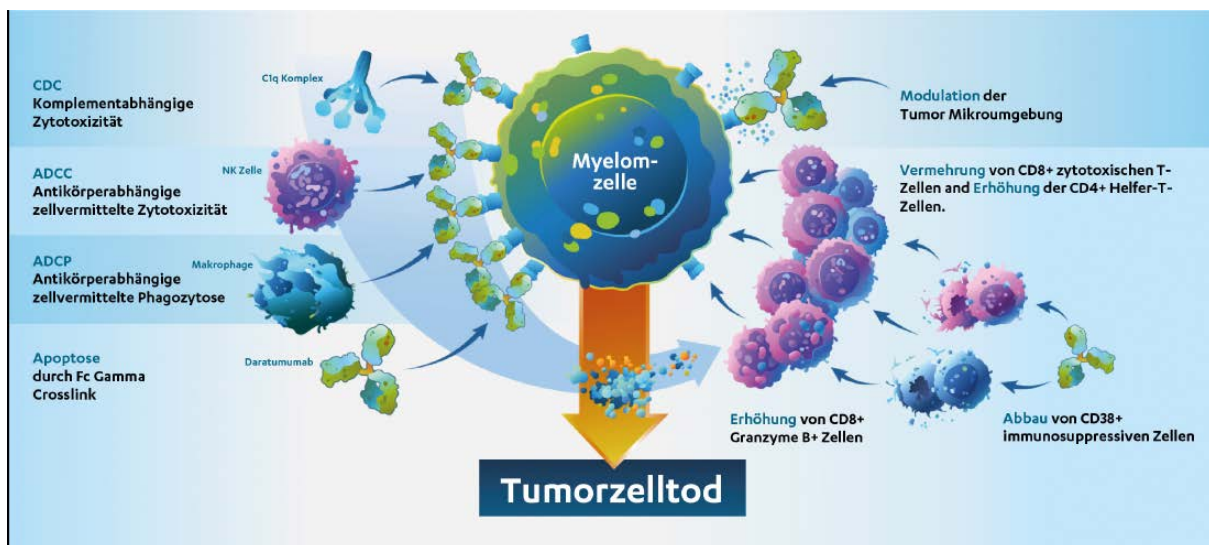
Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

CD38 besitzt neben dieser Funktion als Rezeptor auch eine enzymatische Funktion und bewirkt einerseits die Synthese von Signalmolekülen im Kalziumhaushalt (11) und andererseits im Zusammenspiel mit weiteren Enzymen die Produktion von Adenosin im Extrazellularraum. Adenosin hemmt verschiedene Immunzellen, wodurch es die Myelomzellen vor dem Zugriff des Immunsystems schützt (15-17).

CD38 stellt somit die ideale Struktur für eine zielgerichtete Therapie zur Bekämpfung der Myelomzellen unter Schonung anderer Zellstrukturen dar (11-14).

Wirkmechanismus Daratumumab

Daratumumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 κ , welcher spezifisch gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist, das auf den Myelomzellen überexprimiert wird. Daratumumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den extrazellulären Anteil von CD38 (18). 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 (19) (Abbildung 2-1).



ADCC: Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity);
 ADCP: Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis);
 CDC: Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
 Quelle: Modifiziert nach (19)

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 sogenannten Membranangriffskomplexes, innerhalb dessen ein Loch in die Zellwand der Myelomzelle gesetzt und damit die Lyse der Myelomzelle eingeleitet wird (18).
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 (20).
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 Ausschüttung zytolytischer Proteine, wie z. B. Perforine und Granzyme, ausgelöst wird. Diese Proteine führen zur Perforation der Zellwand und somit ebenfalls zur Lyse der Myelomzellen (18). Dieser Mechanismus ist typisch für die Wirkweise monoklonaler Antikörper, die gegen Tumorzell-Antigene gerichtet sind (21).

Direkte Apoptose-Induktion durch Quervernetzung

4. Daratumumab leitet über eine zusätzliche Quervernetzung (Cross-Linking) durch Bindung von freiem Daratumumab an die freien konstanten Fragmente von bereits an CD38-Oberflächenmoleküle gebundenen Daratumumab den Prozess der Apoptose ein (22).

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 (23). Dieser Teil des Wirkmechanismus beeinflusst das Mikromilieu im Knochenmark und verringert die Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer Myelomzelle (15).

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- (Breg- und Treg-) Zellen, früher Suppressor-T- und Suppressor-B-Zellen genannt, sowie myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell; MDSC) unter anderem überschießende Reaktionen, vor allem gegen körpereigene Zellen (24). 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 (25).

Die immunsuppressiv wirkenden Treg-, Breg-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 Breg- als auch einer CD38-positiven Untergruppe der Treg-Zellen werden unter der Therapie mit Daratumumab in vivo anhaltend reduziert (Abbildung 2-2) (19). 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 Breg- und Treg-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 (19).

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

Zusammenfassung Wirkmechanismus Daratumumab

In einzigartiger Weise bindet Daratumumab als humaner monoklonaler Antikörper spezifisch an CD38, das als transmembranöses 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 (19). Die Bindung von Daratumumab an CD38 bewirkt:

1. Eine komplementvermittelte Zytotoxizität
2. Eine antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 den eigenständigen Einsatz als wirksame Monotherapie nach mehreren Vortherapien, als Bestandteil einer Kombinationstherapie ab dem ersten Rezidiv und nunmehr auch als neuer Kombinationspartner einer bereits etablierten Primärtherapie bei Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind.

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 dem Anwendungsgebiet

Das zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Gemäß Zulassung stehen die Wirkstoffe Bendamustin, Bortezomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, Prednison, Prednisolon, Thalidomid und Vincristin zur Verfügung. Bendamustin, Carmustin, Thalidomid, Lenalidomid and Bortezomib werden jeweils in Kombination gegeben (26).

Betrachtet man den Zulassungsstatus kombiniert mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, so verbleiben nachfolgend aufgeführte Wirkstoffe die in dieser Patientenpopulation eine beträchtliche Rolle spielen und näher betrachtet werden (26):

- Bortezomib (Proteasominhibitor; PI)
- Melphalan (Alkylanz)
- Lenalidomid, Thalidomid (Immunmodulator; IMiD)
- Dexamethason, Prednison (Synthetisches Glukokortikoid)

Wirkmechanismen zugelassener myelomspezifischer Wirkstoffe*Bortezomib (Proteasominhibitor)*

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 und das Überleben der Zellen (27). 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 (27). Krebszellen weisen generell eine höhere Proteasomaktivität als normale Zellen auf und reagieren empfindlicher auf pro-apoptotische Effekte der Proteasominhibition (28). Dies macht das Proteasom zu einem geeigneten therapeutischen Ziel in der Onkologie und zu einer wichtigen Stütze in der Myelombehandlung (27, 29-33).

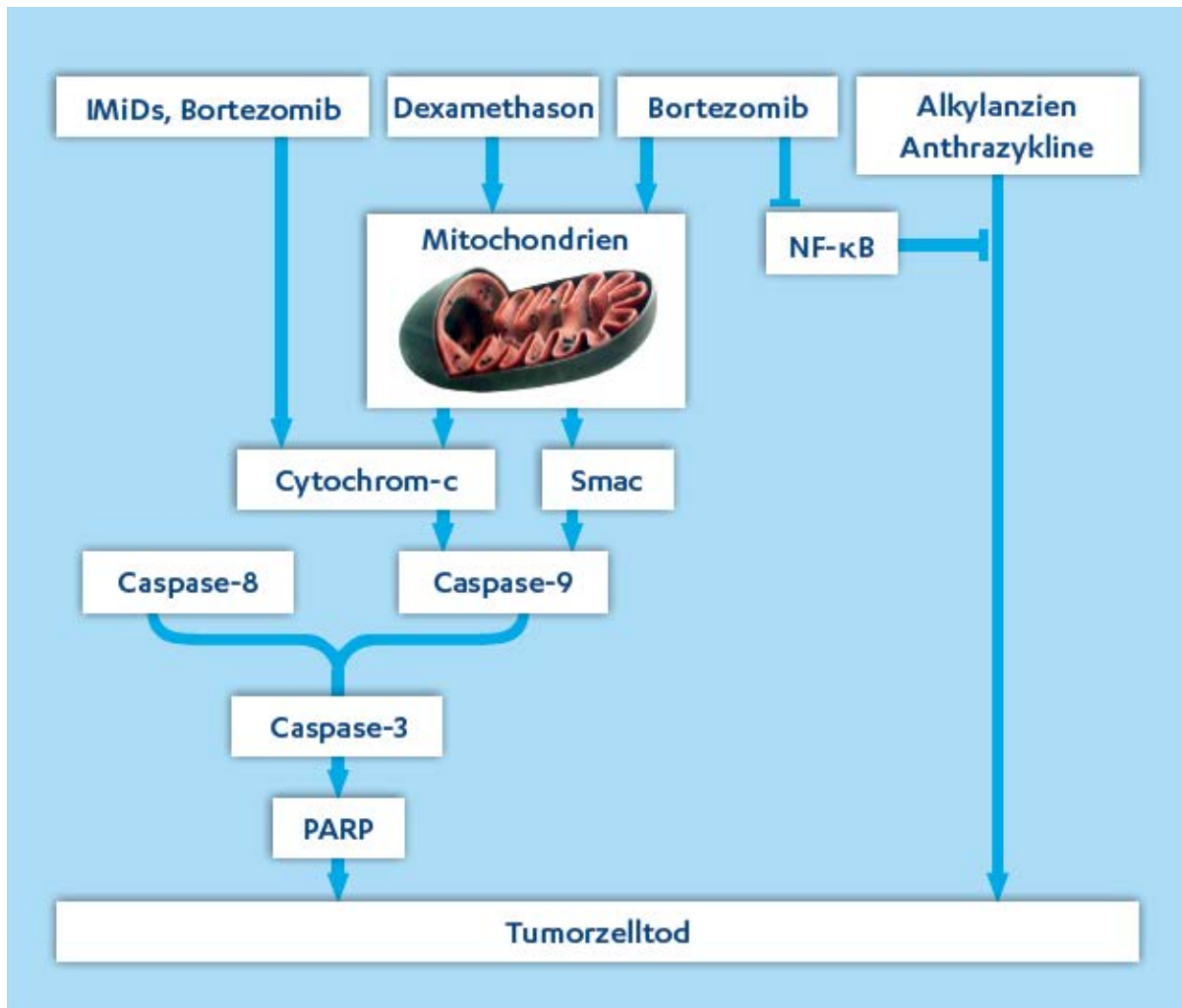
Der Wirkmechanismus teilt sich auf in

- 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.

Präklinisch konnte zudem gezeigt werden, dass Bortezomib Melphalan-sensitive und Melphalan-resistente Myelom-Zell-Linien für Melphalan empfindlich machen und die zelluläre Antwort auf genotoxischen Stress herunterregulieren konnte (34, 35). Das heißt, Bortezomib steigert die Sensitivität von Myelomzellen für Melphalan. Dies ist die Grundlage des Kombinationsregimes aus Bortezomib (Velcade), Melphalan und Prednison (VMP).

Ebenso kann die Kombination aus Bortezomib mit anderen Anti-Myelomtherapien durch die Stimulation mehrerer apoptotischer Pfade zur einer additiven bzw. synergistischen Aktivität gegen das Myelom führen (Abbildung 2-2; (34, 35)).



IMiD: Immunmodulator; NF-κB: Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B cells; PARP: Poly-ADP-Ribose-Polymerase; Smac: Second mitochondria-derived activator of caspases

Quelle: (34, 35)

Abbildung 2-2: Synergistische/Additive Aktivität von Bortezomib mit anderen Anti-Myelomtherapien

Melphalan (Alkylanz)

Melphalan überträgt Alkylgruppen auf die DNS, was zu chemischen Bindungen zwischen den DNS-Strängen führt. Dies bedingt, dass durch zelleigene Mechanismen die Zellteilung und Proteinsynthese in der Zelle gehindert und der Zelluntergang eingeleitet wird (36). Diese zytotoxischen Vorgänge finden in allen Zellen statt, vermindern aber insbesondere die Vermehrung der sich schnell teilenden Tumorzellen. Somit ist die Wirkung dieser Wirkstoffgruppe als unspezifisch anzusehen.

Lenalidomid, Thalidomid (Immunmodulatoren)

Der Wirkmechanismus eines IMiD wie Lenalidomid oder Thalidomid ist multifaktoriell und wird nicht als zielgerichtet eingestuft (37). Er umfasst antineoplastische, antiangiogene, Erythropoese-stimulierende und immunmodulierende Eigenschaften wie folgt (38, 39):

- 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 Unterdrückung der Bildung von Mikrogefäßen
- Hemmung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und IL-6) durch Monozyten.

Lenalidomid im Speziellen zeigt neben den typischen IMiD-Wirkungen auch eine spezifische Hemmung der Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen, einschließlich Myelomzellen und Zellen mit Chromosom-5-Deletionen. (39)

Thalidomid ist zusätzlich ein zentral aktives, hypnotisches Sedativum, das nicht zu den Barbituraten gezählt wird (38).

Dexamethason oder Prednison (Synthetisches Glukokortikoid)

Synthetische Glukokortikoide wie Dexamethason oder Prednison werden hier in der Regel als Kombinationspartner eingesetzt. Sie haben eine immunsuppressive, entzündungshemmende und antiproliferative Wirkung. Darüber hinaus zeigen sie 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 unter anderem für die Funktion und Migration von Entzündungszellen verantwortlich sind (40). Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden unter anderem durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Somit handelt es sich auch bei den synthetischen Glukokortikoiden um eine unspezifische Wirkstoffgruppe (41).

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

Mit Daratumumab steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die spezifisch gegen CD38, der Zielstruktur auf Myelomzellen, gerichtet ist und sich dadurch entscheidend von den Wirkmechanismen anderer bereits zugelassener Arzneimittel differenziert. 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 (19).

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Durch die Kombination von Bortezomib mit Melphalan addieren sich verschiedene Effekte, welche die Apoptose der Myelomzellen, über Caspase 3 oder NFκB induzieren. Die durch Bortezomib erhöhte Sensitivität der Myelomzellen für Melphalan verstärkt diesen Effekt nachweislich.

Die Hinzunahme von Daratumumab zum Regime aus Bortezomib, Melphalan und Prednison führt zur synergistischen und additiven Nutzung von unterschiedlichen Wirkmechanismen, da die direkte Antimyelomwirkungen an der Myelomzelle selbst, bestehend aus CDC, ADCP und ADCC, die direkte Apoptose-Induktion sowie die systemische immunvermittelte Wirkung von Daratumumab ideal die Apoptosewirkung, verursacht durch Bortezomib und Melphalan, ergänzen. Die antiproliferative Wirkung des Glukokortikoids optimiert zusätzlich die Antimyelomaktivität dieses Therapieregimes.

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
Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Ja	31.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Darzalex[®] (Stand: September 2018) (42).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als Monotherapie für die 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.	20.05.2016

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 stammen aus der Fachinformation von Darzalex® (Stand: September 2018) (42).

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: September 2018) (42), öffentlich zugänglichen 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 Medizinische Onkologie (DGHO) (43) sowie der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und präklinischen Studien.

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. Dasanu CA. *Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma*. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2012;18:257-63.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. British Journal of Haematology. 2007;138:563-79.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma*. Hematological Oncology. 2003;21:33-42.
8. 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.
9. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer*. European Journal of Pharmacology. 2009;625:41-54.
10. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research*. The New England Journal of Medicine. 2012;366:2207-14.
11. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. *Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors*. Leukemia Research. 2001;25:1-12.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. *Daratumumab granted breakthrough drug status*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2014;23:445-52.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Overdijk MB, Verploegen S, Marijn B, van Egmond M, Groen RWJ, Martens ACM, et al. *Phagocytosis Is A Mechanism of Action for Daratumumab*. Blood. 2012.
21. 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.
22. Jansen JHM, Boross P, Overdijk MB, van Bueren JJJ, Parren PWI, Leusen JHW. *Daratumumab, a Human CD38 Antibody Induces Apoptosis of Myeloma Tumor Cells Via Fc Receptor-Mediated Crosslinking*. Blood. 2012.
23. 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.
24. Ostrand-Rosenberg S. *Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity*. Current Opinion in Genetics & Development. 2008;18:11-8.
25. Finn OJ. *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*. Annals of Oncology. 2012;23 Suppl 8:viii6-9.
26. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-090. Datum: 28. Mai 2018*. 2018.
27. Adams J. *The proteasome: structure, function, and role in the cell*. Cancer Treatment Reviews. 2003;29:3-9.
28. Dou QP, Li B. *Proteasome inhibitors as potential novel anticancer agents*. Drug Resistance Updates. 1999;2:215-23.
29. Amgen Europe B. V. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2018*. 2018.
30. DeMartino GN, Slaughter CA. *The proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms*. The Journal of Biological Chemistry. 1999;274:22123-6.
31. Mani A, Gelmann EP. *The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer*. Journal of Clinical Oncology. 2005;23:4776-89.
32. Myung J, Kim KB, Crews CM. *The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors*. Medicinal Research Reviews. 2001;21:245-73.
33. Wolf DH, Hilt W. *The proteasome: a proteolytic nanomachine of cell regulation and waste disposal*. Biochimica et Biophysica Acta. 2004;1695:19-31.
34. Ma MH, Yang HH, Parker K, Manyak S, Friedman JM, Altamirano C, et al. *The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents*. Clinical Cancer Research. 2003;9(3):1136-44.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, Poulaki V, Tai YT, Chauhan D, et al. *The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications.* Blood. 2003;101(6):2377-80.
36. Aspen Pharma Trading Limited. *Fachinformation Alkeran® 50 mg i.v.* Stand: Dezember 2017. 2017.
37. National Cancer Institute. *Targeted Cancer Therapies 2018* [20.08.2018]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>.
38. Celgene Europe Limited. *Fachinformation Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln.* Stand: Februar 2018. 2018.
39. Celgene Europe Limited. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln.* Stand: Juni 2018. 2018.
40. Coleman RE. *Glucocorticoids in cancer therapy.* Biotherapy. 1992;4:37-44.
41. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Dexamethason-ratiopharm® 4 mg/8 mg Tabletten.* Stand: Mai 2017. 2017.
42. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.* Stand: September 2018. 2018.
43. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen 2018* [12.04.2018]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.