

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elotuzumab (EMPLICITI®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.09.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	29
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	29
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	30
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	31
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	32

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab.....	11
Tabelle 2-4: Wirkmechanismus der zugelassenen und im Verkehr befindlichen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab .....	15
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	30
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	31

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Elotuzumab .....	8
Abbildung 2: Elotuzumab aktiviert <i>in vitro</i> NK-Zellen direkt über CD16-abhängige und unabhängige Mechanismen (Quelle: eigene Darstellung) .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität
ADCP	Antikörper-abhängige zelluläre Phagocytose
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CUL4	Cullin 4
CRBN	Cereblon
DDB1	Desoxyribonukleinsäure Damage-Binding-Protein 1
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
EAT-2	<i>Erwing's sarcoma/FLII-activated transcript 2</i>
E-Ld	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
E-Pd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
HDAC	Histon-Deacetylase
I.E.	Internationale Einheit
IgG1	Immunglobulin G1
IMiD	<i>Immunomodulatory drugs</i> , immunmodulatorische Wirkstoffe
NFκB	Nukleärer Faktor κ B
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NNR	Nebennierenrinde
PZN	Pharmazentralnummer
Roc1	Cullin-Regulator 1
ROS	<i>reactive oxygen species</i> , reaktive Sauerstoffverbindungen
SLAMF7	<i>Signaling lymphocytic activation molecule F7</i>
TAM	Tumor-assoziierte Makrophagen

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Elotuzumab
<b>Handelsname:</b>	Empliciti®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC23

*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
11617399	EU/1/16/1088/001	300 mg	1 Durchstechflasche
11617407	EU/1/16/1088/002	400 mg	1 Durchstechflasche

### 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.

#### Multiples Myelom

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Krebserkrankung, welche durch die monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist und mit einer vermehrten Produktion von monoklonalen Immunglobulinen einhergeht. Der klinische Verlauf kann sehr heterogen sein und reicht von asymptomatischen bis zu akut symptomatischen Krankheitsverläufen, die durch Fatigue, Knochenschmerzen, erhöhte Infektanfälligkeit sowie akutem Nierenversagen gekennzeichnet sind. Die Symptomatik ist meist auf die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Osteodestruktion und die hohe Immunglobulinkonzentration zurückzuführen [1].

Zu den derzeitigen Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit bereits vorbehandeltem Multiplem Myelom gehören:

- Proteasom-Inhibitoren
  - Bortezomib
  - Carfilzomib
  - Ixazomib
- Immunmodulatorische Wirkstoffe
  - Thalidomid-Analoga:*
    - Lenalidomid
    - Pomalidomid
  - Monoklonale Antikörper:*
    - Elotuzumab
    - Daratumumab
- Histon-Deacetylase-Inhibitor (HDAC-Inhibitoren)
  - Panobinostat
- Alkylanzien
  - Melphalan
  - Cyclophosphamid
  - Carmustin
- Anthrazycline
  - Doxorubicin
  - Doxorubicin (pegyliert, liposomal)
- Kortikosteroide
  - Dexamethason
  - Prednisolon
  - Prednison
- Pflanzliche Alkaloide
  - Vincristin

Die Mehrzahl der hier dargestellten Arzneimittel ist als Zweifach- oder Dreifachkombination zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen. Einige der hier aufgeführten Arzneimittel, wie Dexamethason, Prednison und Prednisolon werden als Monosubstanz lediglich in der Palliativtherapie eingesetzt.

Trotz der Vielzahl bestehender Therapien ist der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen sehr groß, da gerade bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und großer Anzahl vorangegangener Therapielinien das Ansprechen äußerst kurz ist. Außerdem ist mittlerweile eine 4-fach Kombinationstherapie in der Erstlinie zugelassen, was zu umfangreichen Resistenzen bereits in der Zweitlinientherapie führen kann. Daher werden neue, gut verträgliche Therapieoptionen zur Behandlung des Multiplen Myeloms benötigt, um die Rezidivrate und die langfristige Prognose der Patienten zu verbessern.

### **Bedeutung des Immunsystems für die Tumorabwehr**

Das Immunsystem ist eines der komplexesten Systeme des menschlichen Körpers und in erster Linie dafür zuständig, Bakterien, Parasiten, Viren und andere Krankheitserreger, die in den Körper eindringen, zu erkennen und zu eliminieren. Dieselbe Aufgabe übernimmt es auch bei entarteten Zellen. Das Immunsystem umfasst ein interagierendes Netzwerk von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, die koordiniert zusammenarbeiten [2].

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, weil sie häufig Oberflächenmoleküle (Antigene) tragen, die sich nicht auf den unveränderten, gesunden körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an [3]. Eine zentrale Rolle in der Erkennung und Beseitigung entarteter Zellen spielen die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen).

Die NK-Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem. Dieser Zelltypus ist in der Lage, veränderte körpereigene Zellen wie Tumorzellen oder von Viren infizierte Zellen zu erkennen und diese durch direkte Interaktion abzutöten. Zur Erkennung dienen den NK-Zellen spezielle Rezeptoren, die mit bestimmten Oberflächenproteinen der Zielzelle interagieren. Die NK-Zelle schüttet zytotoxische Granula aus, die die Zielzelle zerstören.

Ein Charakteristikum des Multiplen Myeloms ist, dass es zu einer eingeschränkten Aktivität des Immunsystems führt, wobei eine effektive Immunantwort mit Langzeitüberleben und einer Kontrolle der Erkrankung assoziiert ist [4]. Immunonkologische Therapieansätze fördern daher das patienteneigene Immunsystem, um die Beseitigung von Tumorzellen voranzutreiben.

### **Wirkmechanismus von Elotuzumab**

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Er ist seit dem 11.05.2016 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Seit dem 23.08.2019 ist Elotuzumab außerdem in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom zugelassen, welche mindestens zwei vorangegangene

Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Elotuzumab ist ein humanisierter, immunaktivierender monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1) Antikörper. Das Zielmolekül von Elotuzumab ist der Oberflächenrezeptor SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule F7*), welcher zum einen auf Myelomzellen und zum anderen auf der Oberfläche von NK-Zellen, NKT-Zellen, CD8+T-Zellen, aktivierten Monozyten und aktivierten B-Zellen exprimiert wird [5]. Dadurch besitzt Elotuzumab einen dualen Wirkmechanismus: zum einen bindet es an das Oberflächenprotein SLAMF7 auf den NK-Zellen, wodurch diese aktiviert werden. Zum anderen bindet Elotuzumab an SLAMF7 auf Myelomzellen selbst und markiert diese, so dass sie von NK-Zellen erkannt und durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) zerstört werden können (Abbildung 1). Des Weiteren wird durch die Fc-abhängige Interaktion von Elotuzumab mit verschiedenen Fcγ-Rezeptoren (u.a. CD16) auf Makrophagen eine Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) ausgelöst [6, 7].

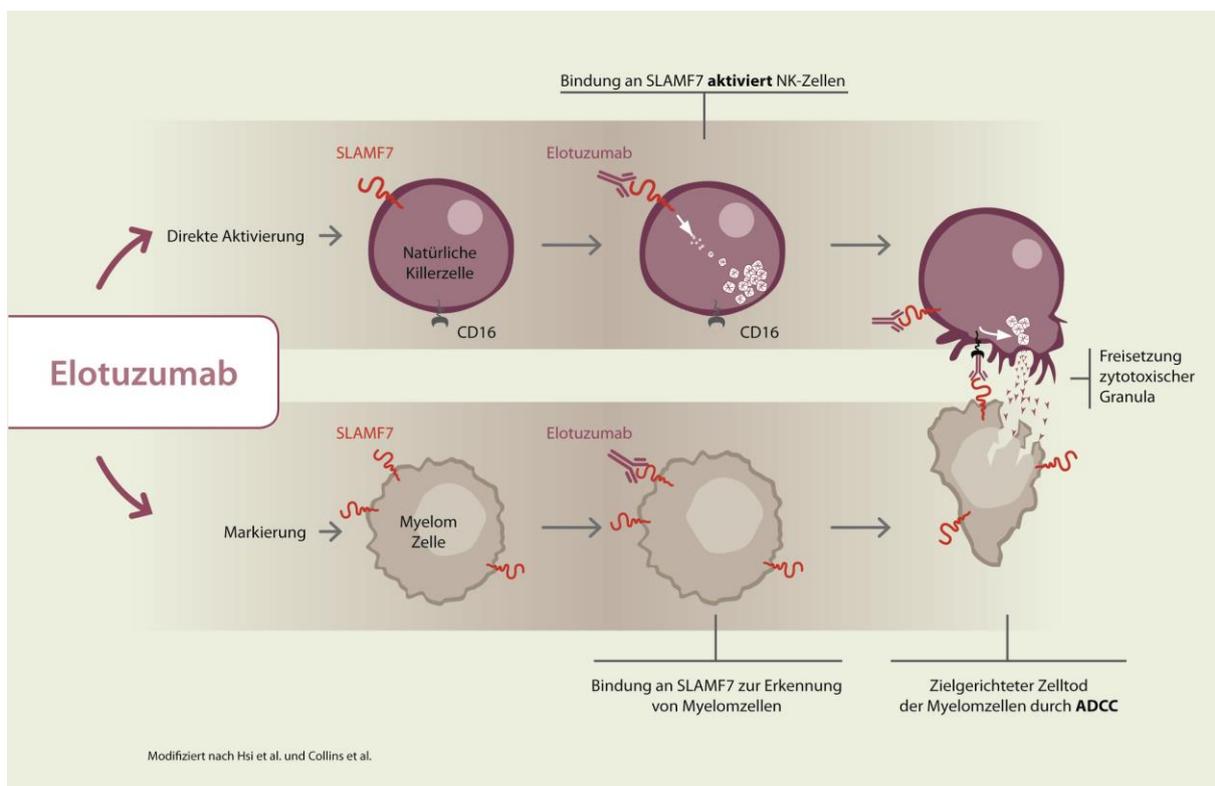


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Elotuzumab

ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; NK-Zellen: natürliche Killerzellen; SLAMF7: *signaling lymphocytic activation molecule F7*

### **Direkte Aktivierung von NK-Zellen durch Elotuzumab**

Elotuzumab bindet an SLAMF7 auf der Oberfläche der NK-Zellen. Durch die Bindung an SLAMF7 wird durch das Adapterprotein *Ewing's sarcoma/FLII-activated transcript 2* (EAT-

2) eine Signalkaskade ausgelöst, welche die direkte Aktivierung der NK-Zellen vermittelt [8]. In der Folge wird die NK-Zellen-Degranulation ausgelöst, wodurch NK-Zellen die Zielzellen eliminieren können.

### ***NK-Zellen-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC)***

Elotuzumab bindet auch an SLAMF7 auf der Oberfläche der Myelomzellen und markiert sie dadurch. Dies führt zu einer Rekrutierung der aktivierten NK-Zellen und zur Zytolyse der Myelomzellen. Myelomzellen selbst exprimieren kein EAT-2 Adapterprotein, sodass eine Aktivierung der Myelomzellen nicht möglich ist (Abbildung 2).

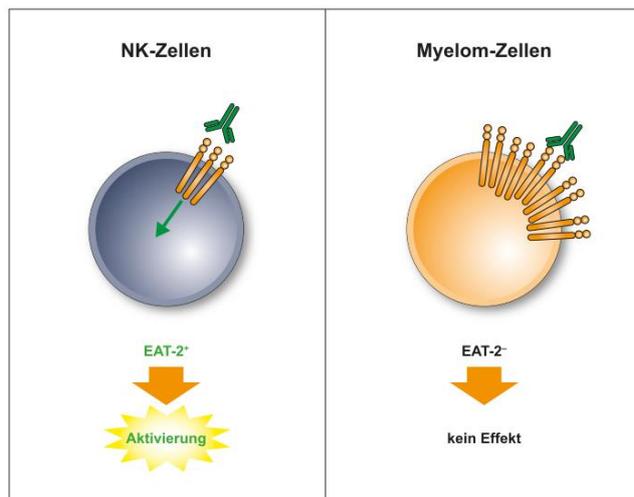


Abbildung 2: Elotuzumab aktiviert *in vitro* NK-Zellen direkt über CD16-abhängige und unabhängige Mechanismen (Quelle: eigene Darstellung)

Elotuzumab fungiert hierbei als Marker auf der Zelloberfläche der Myelomzelle und vermittelt die Interaktion der NK-Zelle mit dem Fc-Rezeptor CD16, einem aktivierenden Protein auf den NK-Zellen, welches das Myelom-gebundene Elotuzumab erkennt. Die aktivierte NK-Zelle bindet so an den Elotuzumab-Myelomzell-Komplex und löst die CD16-vermittelte Ausschüttung von zytotoxischen Botenstoffen aus, was zur Zerstörung der markierten Myelomzellen führt [8].

Der Mechanismus der NK-Zell-vermittelten Abtötung der Myelomzellen wird Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität genannt und ist typisch für die Wirkweise monoklonaler Antikörper, die gegen ein Tumorzell-Antigen gerichtet sind. Die Fähigkeit von Elotuzumab, direkt eine Wirkung auf die NK-Zellen zu entfalten und deren Wirkung zu verstärken, macht es zu einer immunaktivierenden, oder auch immunonkologisch wirkenden Substanz.

### ***Makrophagen-vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP)***

Ein weiterer Signalweg, der durch Elotuzumab beeinflusst wird, ist die Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose. Hierbei sind die im Tumormikromilieu befindlichen Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) involviert. Vorstufen der TAMs werden durch unterschiedlichste

Chemokine in die Umgebung des Tumors rekrutiert und dort über verschiedene weitere Zytokine ausdifferenzieren. In Abhängigkeit vom vorherrschenden Zytokinmilieu entstehen dabei klassisch oder alternativ aktivierte Makrophagen (M1- oder M2-TAMs). Die Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Funktion essentiell. Während M1-TAMs pro-inflammatorisch und zytotoxisch, also anti-tumoral, wirken, zeigen M2-TAMs vor allem tumor-fördernde Eigenschaften. M2-TAMs werden im klinischen Kontext mit der Krankheitsprogression des Multiplen Myeloms in Verbindung gebracht und als potenzielle prognostische Biomarker eingestuft. Aktuelle Studien von Kurdi et al., 2018 haben nun gezeigt, dass Elotuzumab die Makrophagen-Aktivität von ausdifferenzierten M1-TAMs steigert und die Makrophagen-vermittelte Anti-Myelomzell-Phagozytose fördert [9].

### **Synergistischer Wirkmechanismus von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason**

In nicht-klinischen Modellen hat Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid oder Bortezomib einen synergistischen Effekt gezeigt [6].

Dexamethason ist ein monofluoriertes Glukokortikoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel. Glukokortikoide wie Dexamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. 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 [10].

Ähnlich wie Lenalidomid gehört auch Pomalidomid zu der Substanzklasse der immunmodulatorischen Wirkstoffe, unterscheidet sich jedoch in seinem Wirkmechanismus. Auch Pomalidomid trägt mit unterschiedlichen Wirkungsweisen zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei. Pomalidomid hemmt die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen und verstärkt die T-Zell-vermittelte und NK-Zell-vermittelte Immunität. Außerdem hemmt es die Ausschüttung von entzündungsfördernden Stoffen und steigert die Freisetzung tumortoxischer Zytokine [11].

Pharmakologische Analysen zeigen, dass Pomalidomid etwa um Faktor zehn wirksamer ist als Lenalidomid [12]. Aus diesem Grund ist Pomalidomid auch bei Lenalidomid-resistenten Zelllinien des Multiplen Myeloms wirksam [11]. Pomalidomid inhibiert die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Multiplen-Myelom-Zelllinien und zeigt eine synergistische Aktivität mit Dexamethason in Lenalidomid-sensitiven und Lenalidomid-resistenten Zellen [12-14].

Auch die Kombination von Elotuzumab mit Pomalidomid und Dexamethason zeigt synergistische klinische Effekte bei Patienten mit Multiplem Myelom, die rezidivierend oder refraktär gegenüber Lenalidomid sind. Da immunmodulatorische Wirkstoffe über verschiedene Mechanismen aktiv sind, verstärkt Pomalidomid wahrscheinlich die Immunzell-vermittelte Bekämpfung der Myelomzellen durch Elotuzumab. Ein Synergismus könnte durch die erhöhte

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

NK-Zellaktivität erklärt werden. So erhöht Pomalidomid die Expression von Oberflächenproteinen (u.a. CD56) auf NK-Zellen, wodurch die NK-Zell-vermittelte Toxizität und somit der therapeutische Effekt von Elotuzumab möglicherweise gesteigert wird [15]. Neben dem Potenzial für eine erhöhte Wirksamkeit durch die Kombinationstherapie zeigen die Sicherheitsergebnisse der Zulassungsstudie, dass die Kombination E-Pd gegenüber der Therapie mit Pd nicht zu erhöhten Nebenwirkungen führt [16].

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason unterstützt somit den Wirkmechanismus von Elotuzumab und verstärkt die Bekämpfung der Myelomzellen.

*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 im Anwendungsgebiet von Elotuzumab

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit bereits vorbehandeltem, rezidivierendem und refraktärem Multiplen Myelom zugelassene Wirkstoffe sind in Tabelle 2-3 aufgelistet.

Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Anwendungsgebiet (nach Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
<b>Proteasom-Inhibitoren</b>	
Bortezomib L01XC24 VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Februar 2017 [17]	„VELCADE® als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.“
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis® 10 mg/ 30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung April 2019 [18]	„Kyprolis® ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).“

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Anwendungsgebiet (nach Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
Ixazomib L01XX50 NINLARO® 2,3 mg/ 3 mg/4 mg Hartkapseln September 2018 [19]	„NINLARO® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.“
<b>Immunmodulatorische Wirkstoffe</b>	
<i>Thalidomid-Analoga</i>	
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID® Hartkapseln Mai 2019 [20]	„Revlimid® in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.“
Pomalidomid L04AX06 IMNOVID® Hartkapseln Mai 2019 [11]	„Imnovid® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.  Imnovid® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.“
<i>Monoklonaler Antikörper</i>	
Daratumumab L01XC06 DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dezember 2018 [21]	„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.  in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Anwendungsgebiet (nach Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.“
<b>HDAC-Inhibitoren</b>	
Panobinostat L01XX42 Farydak® Hartkapseln Juni 2018 [22]	„Farydak® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiples Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.“
<b>Alkylanzien</b>	
Melphalan L01AA03 Alkeran® 2 mg Filmtabletten April 2019 [23]	„Anwendungsgebiete Multiples Myelom (Plasmozytom), [...]“
Cyclophosphamid L01AA01 ENDOXAN® Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Mai 2015 [24]	„Endoxan® ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison) [...].“
Carmustin L01AD01 Carmubris® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung April 2018 [25]	„Carmubris® ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen oder für die Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison [...].“

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Anwendungsgebiet (nach Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
<b>Anthrazycline</b>	
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung März 2019 [26]	„Doxorubicin ist zur Behandlung der folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt, Anwendungsbeispiele umfassen: [...] - Fortgeschrittenes multiples Myelom [...].“
Doxorubicin (pegyliert, liposomal) L01DB01 Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mai 2018 [27]	„Caelyx® ist indiziert: [...] In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.“
<b>Kortikosteroide</b>	
Dexamethason H02AB02 Dexamethason® TAD 20 mg/40 mg Tabletten September 2017 [10]	„Onkologie Metastasierte Rückenmarkskompression. Prophylaxe und Therapie von durch Zytostatika induziertem Erbrechen, emetogene Chemotherapie im Rahmen einer antiemetischen Behandlung. Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln. [...].“
Prednisolon H02AB06 Prednisolon acis® April 2017 [28]	„Prednisolon acis® ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: a bis d) siehe Abschnitt 4.2 Dosierung): [...] <u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] multiples Myelom (DS: e), Palliativtherapie maligner Erkrankungen, [...].“

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Anwendungsgebiet (nach Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
Prednison H02AB07 Prednison acis® August 2017 [29]	„Prednison acis® ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata DS: a) bis d) siehe Abschnitt 4.2 Dosierung): [...] <u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] multiples Myelom (DS: e), Palliativtherapie maligner Erkrankungen, [...].“
<b>Pflanzliche Alkaloide</b>	
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung März 2016 [30]	„Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] multiplem Myelom [...].“

**Wirkmechanismen der im Anwendungsgebiet von Elotuzumab zugelassenen Wirkstoffe**

Folgende Tabelle 2-4 zeigt die Wirkmechanismen der Wirkstoffe, die zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit bereits vorbehandeltem, rezidivierendem und refraktärem Multiplem Myelom zugelassen sind, zitiert anhand der Ausführungen in der jeweiligen Fachinformation.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismus der zugelassenen und im Verkehr befindlichen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
<b>Proteasom-Inhibitoren</b>	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
Bortezomib L01XC24 VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Februar 2017 [17]	<p>„Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Er wurde spezifisch entwickelt um die Chymotrypsin-artige Aktivität des 26S Proteasoms in Säugetierzellen zu hemmen. Das 26S Proteasom ist ein großer Proteinkomplex der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der Ubiquitin-Degradationsweg spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Metabolisierung bestimmter Proteine, und damit für den Erhalt der Homöostase innerhalb der Zellen. Die Hemmung des 26S Proteasoms verhindert die angestrebte Proteolyse und bewirkt eine Vielzahl von Signalkaskaden innerhalb der Zelle, die letztlich zum Absterben der Krebszelle führen.</p> <p>Bortezomib ist hochselektiv für Proteasomen. Bei Konzentrationen von 10 µM hemmt Bortezomib weder eine Vielzahl von Rezeptoren noch Proteasen, die getestet wurden. Es ist mehr als 1.500-fach selektiver für Proteasomen als für das Enzym mit der nächst höheren Affinität. Die Kinetik der Proteasomen-Hemmung wurde <i>in vitro</i> untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass Bortezomib mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten vom Proteasom dissoziiert; damit ist nachgewiesen, dass die Proteasomen-Hemmung durch Bortezomib reversibel ist.</p> <p>Die durch Bortezomib vermittelte Proteasom-Hemmung wirkt auf vielfältige Weise auf Krebszellen, einschließlich (aber nicht darauf begrenzt) einer Veränderung der Regulatorproteine, die den Verlauf der Zellzyklen und die Aktivierung des Nukleären Faktors kappa B (NF-κB) kontrollieren. Die Hemmung der Proteasomen führt zu einem Stillstand im Zellzyklus und zu Apoptose. NF-κB ist ein Transkriptionsfaktor, der für viele Aspekte der Tumorentstehung aktiviert werden muss, einschließlich Zellwachstum und Überleben, Angiogenese, Zell-Zell-Interaktion und Metastasierung. Beim Myelom beeinflusst Bortezomib die Fähigkeit der Myelomzellen, mit dem Knochenmarkmikromilieu in Wechselwirkung zu treten.</p> <p>In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Bortezomib auf eine Reihe von Krebszelltypen zytotoxisch wirkt und dass Krebszellen anfälliger für die Apoptose-induzierenden Wirkungen der Proteasom-Hemmung sind als normale Zellen. Bortezomib führt <i>in vivo</i> zu einer Verminderung des Tumorwachstums bei vielen präklinischen Tumormodellen, einschließlich des multiplen Myeloms.</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	<p>Daten aus <i>in-vitro</i>-, <i>ex-vivo</i>- und Tier-Modellen mit Bortezomib deuten darauf hin, dass es die Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten erhöht und die Funktion von Osteoklasten inhibiert. Diese Effekte wurden bei Patienten mit multiplem Myelom, die unter einer fortgeschrittenen osteolytischen Erkrankung leiden und die mit Bortezomib behandelt wurden, beobachtet.“</p>
<p>Carfilzomib L01XX45 Kyprolis® 10 mg/ 30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung April 2019 [18]</p>	<p>„Carfilzomib ist ein Tetrpeptid-Epoxyketon-Proteasom-Inhibitor, der selektiv und irreversibel an die N-terminal Threonin-enthaltenden aktiven Zentren des 20S-Proteasoms, des proteolytischen Kernpartikels innerhalb des 26S-Proteasoms, bindet. Es zeigt geringe bis keine Aktivität gegenüber anderen Protease-Klassen. Carfilzomib wies in präklinischen Modellen antiproliferative und proapoptotische Aktivitäten in hämatologischen Tumoren auf. Bei Tieren inhibierte Carfilzomib die Proteasom-Aktivität im Blut und im Gewebe und verzögerte das Tumorwachstum in Modellen mit multiplem Myelom. <i>In vitro</i> zeigte Carfilzomib minimale Neurotoxizität und eine minimale Reaktion gegenüber nicht-proteasomalen Proteasen.“</p>
<p>Ixazomib L01XX50 NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln September 2018 [19]</p>	<p>„Bei Ixazomibcitrat, einem Prodrug, handelt es sich um einen Stoff, der unter physiologischen Bedingungen schnell in seine biologisch aktive Form, Ixazomib hydrolisiert wird.</p> <p>Ixazomib ist ein oraler, hochgradig selektiver und reversibler Proteasom-Inhibitor. Ixazomib bindet und hemmt vorzugsweise die Chymotrypsin-ähnliche Aktivität der Beta-5-Untereinheit des 20S-Proteasoms.</p> <p><i>In vitro</i> induziert Ixazomib die Apoptose unterschiedlicher Tumorzellen. Ixazomib zeigte eine <i>in-vitro</i>-Zytotoxizität gegenüber Myelomzellen von Patienten mit einem Rezidiv nach mehreren vorherigen Therapien wie Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Die Kombination von Ixazomib und Lenalidomid zeigte in vielen Myelomzelllinien synergistische zytotoxische Wirkungen. <i>In vivo</i> zeigte Ixazomib in verschiedenen Xenograft-Tumormodellen, einschließlich Modellen des multiplen Myeloms, Antitumor-Aktivität. <i>In vitro</i> beeinflusste Ixazomib Zelltypen, die in der Mikroumgebung des Knochenmarks gefunden werden, einschließlich vaskuläre Endothelzellen, Osteoklasten und Osteoblasten.“</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
<b>Immunmodulatorische Wirkstoffe</b>	
<i>Thalidomid-Analoga</i>	
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID® Hartkapseln Mai 2019 [20]	<p>„Der Wirkmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, erythropoesestimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. Im Speziellen hemmt Lenalidomid die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen (einschließlich MM-Plasmazellen und Zellen mit Chromosom-5-Deletionen); es fördert die T-Zell-vermittelte und NK-(Natural Killer)-Zell-vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von NKT-Zellen; es hemmt die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen; es steigert die fetale Hämoglobinproduktion durch CD34+ hämatopoetische Stammzellen und es hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF-<math>\alpha</math> und IL-6) durch Monozyten.</p> <p>Bei MDS del(5q) hat Lenalidomid eine selektive Hemmung des abnormalen Klons gezeigt, indem es die Apoptose der Del(5q)-Zellen verstärkt.</p> <p>Lenalidomid bindet direkt an Cereblon, eine Komponente eines Cullin-RING-E3-Ubiquitin-Ligase-Enzym-Komplexes, welcher Desoxyribonukleinsäure (DNA) Damage-Binding-Protein 1(DDB1), Cullin 4 (CUL4) und den Cullin-Regulator 1 (Roc1) umfasst. In Gegenwart von Lenalidomid bindet Cereblon die Substratproteine Aiolos und Ikaros, bei denen es sich um lymphoide Transkriptionsfaktoren handelt; dadurch kommt es zu deren Ubiquitinierung und nachfolgendem Abbau, was wiederum zu zytotoxischen und immunmodulierenden Effekten führt.“</p>
Pomalidomid L04AX06 IMNOVID® Hartkapseln Mai 2019 [11]	<p>„Pomalidomid besitzt eine direkt gegen das Myelom gerichtete, tumorizide Wirkung, immunmodulierende Wirkungen und hemmt die durch Stromazellen vermittelte Unterstützung des Tumorzellwachstums beim multiplen Myelom. Insbesondere hemmt Pomalidomid die Proliferation und induziert die Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Darüber hinaus hemmt Pomalidomid die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Zelllinien des multiplen Myeloms und wirkt sowohl in Lenalidomid-sensitiven als auch in Lenalidomid-resistenten Zelllinien synergistisch mit Dexamethason zur Induktion der Tumorzellapoptose. Pomalidomid verstärkt die durch T-Zellen und durch natürliche Killerzellen (NK) vermittelte Immunität und</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	<p>hemmt die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (wie z. B. TNF-<math>\alpha</math> und IL-6) durch Monozyten. Pomalidomid hemmt außerdem die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen.</p> <p>Pomalidomid bindet direkt an das Protein Cereblon (CRBN), eine Komponente des E3-Ligase-Komplexes, der Desoxyribonukleinsäure (DNA) Damage-Binding Protein 1 (DDB1), Cullin 4 (CUL4) sowie den Cullin 1 Regulator (Roc1) umfasst, und kann die Auto-Ubiquitinierung von CRBN innerhalb des Komplexes hemmen. E3-Ubiquitin-Ligasen sind verantwortlich für die Poly-Ubiquitinierung verschiedener Substratproteine und können die pleiotropen zellulären Wirkungen, die bei der Pomalidomid-Behandlung zu beobachten sind, teilweise erklären.</p> <p><i>In vitro</i> kommt es in Gegenwart von Pomalidomid zu einer gezielten Ubiquitinierung und nachfolgendem Abbau der Substratproteine Aiolos und Ikaros, was zu direkten zytotoxischen und immunmodulierenden Wirkungen führt. <i>In vivo</i> führte die Pomalidomid-Therapie bei Patienten mit rezidiviertem Lenalidomid-refraktärem multiplem Myelom zu einer Senkung der Ikaros-Spiegel.“</p>
<b>Monoklonaler Antikörper</b>	
Daratumumab L01XC06 DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dezember 2018 [21]	<p>„Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1<math>\kappa</math>-Antikörper (mAb), der an das CD38-Protein bindet, das in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des multiplen Myeloms sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität.</p> <p>Es wurde nachgewiesen, dass Daratumumab das <i>in vivo</i>-Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt. Basierend auf <i>in vitro</i>-Studien nutzt Daratumumab möglicherweise verschiedene Effektorfunktionen, was zum immunvermittelten Tumorzelltod führt. Diese Studien weisen darauf hin, dass Daratumumab bei malignen Erkrankungen, die CD38 exprimieren, die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose induzieren kann. Ein Teil der myeloiden Suppressorzellen (CD38+MDSCs), der regulatorischen T-Zellen</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	<p>(CD38+T<sub>regs</sub>) und der B-Zellen (CD38+B<sub>regs</sub>) nahm unter der Daratumumab-vermittelten Zelllyse ab. Von T-Zellen (CD3+, CD4+ und CD8+) ist ebenfalls bekannt, dass sie abhängig von Entwicklungsstadium und Aktivierungsgrad CD38 exprimieren. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen der CD4+- und CD8+-T-Zellen und des Prozentsatzes der Lymphozyten im peripheren Vollblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde durch DNA-Sequenzierung des T-Zellrezeptors nachgewiesen, dass die T-Zell-Klonalität während der Behandlung mit Daratumumab erhöht war, was auf immunmodulatorische Effekte hinweist, die möglicherweise zum klinischen Ansprechen beitragen.</p> <p>Daratumumab löste <i>in vitro</i> nach Fc-vermittelter Vernetzung Apoptose aus. Darüber hinaus modulierte Daratumumab die enzymatische Aktivität von CD38 durch Hemmung der Cyclaseaktivität und Stimulierung der Hydrolaseaktivität. Die klinische Bedeutung dieser <i>in vitro</i> beobachteten Effekte und deren Auswirkungen auf das Tumorstadium sind nicht vollständig geklärt.“</p>
<b>HDAC-Inhibitoren</b>	
Panobinostat L01XX42 Farydak® Hartkapseln Juni 2018 [22]	<p>„Farydak® ist ein Histon-Deacetylase (HDAC)-Hemmer, der in nanomolaren Konzentrationen die enzymatische Aktivität von HDACs hemmt. HDACs katalysieren die Entfernung von Acetylgruppen von den Lysinresten von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen. Die Hemmung der HDAC-Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, eine epigenetische Modulation, die zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung führt. <i>In vitro</i> verursachte Panobinostat eine Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen, einschließlich des Stillstands des Zellzyklus und/oder der Apoptose einiger transformierter Zellen. In Xenograft-Maus-Modellen zeigte sich bei Behandlung mit Panobinostat ein erhöhter Spiegel acetylierter Histone. Panobinostat zeigt eine stärkere Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen als gegenüber gesunden Zellen.“</p>
<b>Alkylanzien</b>	
Melphalan	<p>„Melphalan ist ein bifunktionaler, alkylierender Wirkstoff. Bildung von Carboniumzwischenstufen durch jede der beiden 2-</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
L01AA03 Alkeran® 2 mg Filmtabletten April 2019 [23]	Chlor-äthylgruppen führt zur Alkylierung durch kovalente Bindung mit dem Stickstoff in Position 7 des Guanins der DNA. Durch die Quervernetzung von zwei DNA-Strängen wird die Zellreplikation verhindert.“
Cyclophosphamid L01AA01 ENDOXAN® Lyophilisat 500 mg/ 1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Mai 2015 [24]	<p>„Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist ein synthetisches Derivat des Mechlorethamins und chemisch dem Stickstofflost verwandt.</p> <p>Cyclophosphamid ist <i>in vitro</i> inaktiv und wird <i>in vivo</i> überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein).</p> <p>Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen (”cross-links”). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzykluspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert.</p> <p>Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien, ist nicht auszuschließen.“</p>
Carmustin L01AD01 Carmubris® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung April 2018 [25]	<p>„Carmustin, ein Nitrosoharnstoff, wirkt antineoplastisch und zytozid. Es wirkt als Alkylanz und macht DNS, RNS und Proteine durch Alkylierung für den Zellstoffwechsel unbrauchbar. Die unter Alkylanzien und Strahlentherapie häufig beobachteten Repairmechanismen an der DNS werden durch Carmustin bzw. seine Metaboliten gehemmt.</p> <p>Carmustin wirkt Zellzyklusphasenunspezifisch und auch auf ruhende Zellen zytozid.“</p>
<b>Anthrazycline</b>	
Doxorubicin	„Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig erforscht. Man geht davon

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
L01DB01 Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung März 2019 [26]	<p>aus, dass Doxorubicinhydrochlorid seine antineoplastische Wirkung über verschiedene zytotoxische Wirkungsmechanismen ausübt, besonders Interkalation in die DNS, Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS, reactive oxygen species). Sie haben alle eine schädigende Wirkung auf die DNS-Synthese: Interkalation der Doxorubicin-Moleküle führt zur Hemmung der RNS und DNS-Polymerase durch Beeinträchtigung der Basenerkennung und Frequenzspezifität. Die Blockierung der Topoisomerase II bewirkt Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS-Helix. Spaltung der DNS wird auch durch die chemische Reaktion mit stark reaktiven Sauerstoffverbindungen wie dem Hydroxyl-Radikal OH• verursacht. Dies hat Mutagenese und chromosomale Abweichungen zur Folge. Die Spezifität der durch Doxorubicin ausgelösten Toxizität scheint im Wesentlichen mit der proliferativen Aktivität des normalen Gewebes zusammenzuhängen. Daher sind hauptsächlich Knochenmark, Gastrointestinaltrakt und Keimdrüsen beeinträchtigt. Eine bedeutende Ursache des Therapieversagens bei Doxorubicin und anderen Anthrazyklinen ist die Resistenzentwicklung. Um die zelluläre Resistenz gegen Doxorubicin zu überwinden, wurde die Anwendung von Calcium-Antagonisten wie Verapamil in Erwägung gezogen, da die Zellmembran das Primärziel ist. Verapamil hemmt den langsamen Kanal des Calcium-Transports und kann die zelluläre Aufnahme von Doxorubicin erhöhen. Eine Kombination von Doxorubicin und Verapamil wird mit schweren kardiotoxischen Effekten assoziiert.“</p>
Doxorubicin (pegyliert, liposomal) L01DB01 Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mai 2018 [27]	<p>„Der wirksame Bestandteil von Caelyx ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus <i>Streptomyces peucetius var. caesius</i> gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.“</p>
<b>Kortikosteroide</b>	
Dexamethason	<p>„Dexamethason ist ein hochwirksames und lang wirkendes Glucocorticoid mit vernachlässigbarer Natrium-Retention und ist</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
H02AB02 Dexamethason® TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten September 2017 [10]	<p>daher besonders geeignet für die Anwendung bei Patienten mit Herzversagen und Hypertonie. Seine entzündungshemmende Wirksamkeit ist 7-mal größer als die von Prednisolon und, wie andere Glucocorticoide, hat Dexamethason auch antiallergische, fiebersenkende und immunsuppressive Eigenschaften. Dexamethason hat eine biologische Halbwertszeit von 36-54 Stunden und ist daher bei Bedingungen geeignet, unter denen eine kontinuierliche Glucocorticoidwirkung erforderlich ist.“</p>
Prednisolon H02AB06 Prednisolon acis® April 2017 [28]	<p>„Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie.</p> <p>Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.</p> <p>Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednisolon das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5 mg Prednisolon 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralcorticoiden Wirkung von Prednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.</p> <p>Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Prednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.</p> <p>In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	<p>Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR.</p> <p>Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern.</p> <p>Die Wirkung von Prednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf <math>\beta_2</math>-Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.“</p>
Prednison H02AB07 Prednison acis® August 2017 [29]	<p>„Prednison ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie.</p> <p>Prednison beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.</p> <p>Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednison das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5 mg Prednison 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralocorticoiden Wirkung von Prednison muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.</p> <p>Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Prednison das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.</p> <p>In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednison rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	<p>antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).</p> <p>Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR.</p> <p>Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednison noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern.</p> <p>Die Wirkung von Prednison bei Atemwegs-obstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf <math>\beta_2</math>-Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.“</p>
<b>Pflanzliche Alkaloide</b>	
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung März 2016 [30]	<p>„Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, dass aus dem Immergrünengewächs <i>Vinca rosea</i> L. gewonnen wird.</p> <p>Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren.</p> <p>Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes</li> <li>- durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert</li> </ul>

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b> <b>Stand der herangezogenen Fachinformation</b>	<b>Wirkmechanismus (nach Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation)</b>
	<p>ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird.</li> </ul> <p>Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNA-Synthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca<sup>2+</sup>-Transport-ATPase.“</p>

Die Wirkmechanismen lassen sich anhand der in Tabelle 2-4 zitierten Fachinformationen wie folgt zusammenfassen:

### ***Proteasom-Inhibitoren***

Proteasome sind Proteinkomplexe, die für die Homöostase der Zelle eine entscheidende Rolle spielen. Proteasome fungieren durch die Peptidase-Aktivität als Regulator für den Abbau verschiedener Proteine aus dem Ubiquitin-Degradationsweg. So werden vor allem Zellzyklus-betreffende Proteine abgebaut, wodurch indirekt die Aktivität des Transkriptionsfaktors Nukleärer Faktor kappa B (NFκB) beeinflusst wird. Als Folge dessen kommt es zur Induktion der Apoptose, für welche Tumorzellen sensibler als gesunde Zellen sind. Neben der Apoptose-induzierenden Wirkung ist die Inhibition der Zell-Zell-Interaktion, z.B. der Myelom-Zellen mit den Zellen des Knochenmarks, für die Wirkung entscheidend. Ohne die Interaktion der Myelomzellen mit dem Knochenmarksstroma kommt es nicht zur Proliferation der malignen Zellen oder zur Angiogenese [31, 32].

### ***Immunmodulatorische Wirkstoffe***

#### *Thalidomid-Analoga*

Immunmodulierende Substanzen (IMiDs) haben sich in den vergangenen Jahren als ausgesprochen wirksame Mittel gegen Krebserkrankungen erwiesen. IMiDs, wie Lenalidomid und Pomalidomid, verfügen neben der immunmodulierenden Wirkung (Hemmung der Ausschüttung entzündungs- oder tumorfördernder Stoffe) über weitere Mechanismen, die zur Tumorbekämpfung beitragen. Dazu gehören:

- Aktivierung von Immunzellen (T-Zellen und NK-Zellen, die ihrerseits die Tumorzellen angreifen)
- Wachstumsstopp durch direkten Angriff auf die Tumorzellen

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

- Angiogenese-Hemmung (Hemmung der Neubildung von Blutgefäßen, welche den Tumor mit Nährstoffen versorgen)
- Unterdrückung der Freisetzung von tumorfördernden Botenstoffen

Anders als beispielweise eine Chemotherapie, bei der neben der Zerstörung des Tumorgewebes die vorübergehende Beeinträchtigung der gesunden Zellen unvermeidlich ist, wirken IMiDs gezielt gegen die tumorauslösenden Prozesse.

***Monoklonale Antikörper***

Daratumumab ist ein monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper, welcher an das Oberflächenprotein CD38 bindet. CD38 ist auf verschiedenen Tumorzellen, so auch auf Myelomzellen, sowie anderen Zelltypen lokalisiert und vermittelt, neben einer rezeptorvermittelten Zelladhäsion, weitere Signalübertragungen und enzymatische Aktivitäten. Durch die Bindung von Daratumumab kommt es mittels verschiedener Effektormodifikationen zu einem immunvermittelten Zelltod.

Von dem 2017 zugelassenen monoklonalen CD38-Antikörper Daratumumab unterscheidet sich Elotuzumab als monoklonaler SLAMF7-Antikörper im spezifischen Wirkmechanismus.

***Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)***

Ein wichtiger epigenetischer Schlüsselmechanismus ist die transkriptionelle Gen-Stillegung durch die Modifikation von Histonen – kleinen Zellkernproteinen, die sich zu Komplexen zusammenschließen und um die sich der DNA-Strang wickelt. Histon-Acetyltransferasen katalysieren die Übertragung von Acetylgruppen auf die Histone [33]. Dadurch stoßen sich die Moleküle stärker von der ebenfalls negativ geladenen DNA ab, wodurch sich die DNA auflockert. Transkriptionsfaktoren finden dadurch Zugang zur DNA und die Gene können abgelesen werden.

Histon-Deacetylasen hingegen spalten Acetylgruppen von Histon-Molekülen ab und bilden so den Gegenspieler zu den Histon-Acetyltransferasen. Durch die enge Bindung der Histone an die DNA werden regulatorische Genabschnitte für die Transkription blockiert. Auf diesem Wege wird auch die Expression von Onkogenen beeinflusst, die an der Tumorentstehung beteiligt sind. Indem HDAC-Inhibitoren Histon-Deacetylasen hemmen, werden unter anderem erhöhte Expressionen von Tumorsuppressor-Genen ermöglicht.

***Alkylanzien***

Alkylanzien entfalten eine zytotoxische Wirkung, indem sie Alkylgruppen in Amino-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Phosphat- und Sulfhydrylgruppen der Ribonukleinsäuren der DNA einbauen. Sie interferieren mit der biologischen DNA-Methylierung als enzymatischem Prozess und können Erbinformationen nachhaltig verändern. In höheren Konzentrationen führen sie zu Strangbrüchen der DNA. Bifunktionelle Alkylanzien sind potentiell mutagen und karzinogen.

Die Schädigung der DNA trifft vor allem schnell wachsende Zellen wie Tumorzellen, aber auch andere rasch wachsende Zellen wie Schleimhautzellen, Haarwurzeln oder Knochenmarkszellen.

### ***Anthrazycline***

Anthrazycline sind aus *Streptomyces*-Arten isolierte Antibiotika, die in der Chemotherapie als Zytostatika gegen verschiedene Malignitäten eingesetzt werden.

Anthrazycline wirken unter anderem durch Bindung an Topoisomerase II, welche ein Schlüsselenzym in der Zellteilung ist. Zudem interkalieren Anthrazycline in die DNA und verhindern dadurch eine weitere Nukleinsäuresynthese. Ein weiterer Wirkmechanismus ist, dass durch Biotransformation freie Radikale entstehen, die Doppelstrangbrüche der DNA erzeugen können. Ferner wird durch Bindung der Anthrazycline an die Zellmembran deren Permeabilität und Fluidität erhöht, was zu einem vermehrten Absterben der betroffenen Zelle führt. Wegen des schnellen Wachstums von malignen Zellen werden diese durch Anthrazycline stärker gestört als gesunde Zellen. Allerdings werden auch gesunde Zellen angegriffen, was zu schweren, teilweise irreversiblen Nebenwirkungen wie beispielsweise Störungen des Knochenmarks und vor allem des Herzens, in Form von dosisabhängigen dilatativen Kardiomyopathien mit resultierender Herzinsuffizienz, führen kann.

### ***Kortikosteroide***

Kortikosteroide haben vielfältige physiologische Eigenschaften. Die unmittelbaren Wirkungen sind vor allem antiallergisch, membranstabilisierend und antiphlogistisch, während zu einem späteren Zeitpunkt vor allem immunsuppressive Wirkungen in den Vordergrund treten. Ferner bestehen durch die Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Langzeitanwendung Effekte auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- sowie den Fett-Stoffwechsel. Glucocorticoide wirken über die Aktivierung der Transkription Kortikosteroid-sensitiver Gene, wodurch es unter anderem zu einer verminderten Freisetzung und Synthese proinflammatorischer Zytokine kommt. Die Wirkung gegen maligne Zellen beruht vor allem auf der unspezifischen proliferationshemmenden Wirkung der Kortikosteroide.

### ***Pflanzliche Alkaloide***

Zur Gruppe der pflanzlichen Alkaloide, auch Vinca-Alkaloide genannt, gehört das erstmals aus der namensgebenden rosafarbenen Catharanthe (*Vinca rosea* L.) isolierte Vincristin. Es ist spezieller betrachtet ein halbsynthetisches Vinca-Alkaloid.

Wie alle Vinca-Alkaloide interagiert Vincristin mit dem Protein Tubulin und verhindert so die Ausbildung der Mikrotubuli, welche im Rahmen der M-Phase der Mitose die jeweiligen Chromosomenpaare der neu gebildeten Zellen separieren. Unterbleibt dieser Mechanismus, ist der Zellzyklus arretiert und kann nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Infolgedessen kommt es zur Apoptose. Da Tumorzellen besonders schnell proliferieren, ist die Mitose dort durch den Einsatz dieses Zytostatikums besonders stark betroffen. Eine weitere Wirkung von Vincristin ist die Hemmung bzw. Störung der DNA-Synthese und der RNA-Produktion, mit Hemmung der Proteinbiosynthese als Folge.

***Zusammenfassung: Unterschiede im Wirkmechanismus von Elotuzumab im Vergleich zu den anderen in Deutschland bereits zugelassenen Arzneimitteln***

Anders als die unspezifischen Chemotherapeutika, wie Alkylanzien, Anthrazycline oder das pflanzliche Alkaloid Vincristin, steht mit Elotuzumab eine weitere zielgerichtete, immunmodulatorische Therapie zur Verfügung. Von den anderen ebenfalls neuartigen immunmodulatorischen Wirkstoffen, wie Lenalidomid oder Pomalidomid, unterscheidet sich Elotuzumab in der Wirkstoffklasse als monoklonaler Antikörper. Des Weiteren differenziert sich Elotuzumab von dem ebenfalls monoklonalen Antikörper Daratumumab durch die Bindung an das myelomspezifische Oberflächenprotein SLAMF7, während Daratumumab an das Protein CD38 bindet, welches auf diversen Immunzellen exprimiert wird. Somit stellt Elotuzumab eine weitere äußerst spezifische Therapieoption zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms dar.

Durch das duale Wirkprinzip, der ADCC durch die Bindung an SLAMF7 auf der Oberfläche von Myelomzellen und der direkten Aktivierung von NK-Zellen, ebenfalls durch Bindung an SLAMF7, führt Elotuzumab zu einer zielgerichteten Bekämpfung der krankheitsspezifischen Myelomzellen.

Neben der durch NK-Zellen vermittelten Wirkung führt Elotuzumab zusätzlich zu einer Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP). Es kommt zu einer Interaktion des Fc-Teils von Elotuzumab mit verschiedenen Fcγ-Rezeptoren (u.a. CD16) auf Tumor-assoziierten Makrophagen. Durch diese Wechselwirkungen werden die Makrophagen aktiviert und phagozytieren die durch Elotuzumab gebundenen Myelomzellen

Die direkt aktivierende und verstärkende Wirkung auf NK-Zellen sowie die direkte Aktivierung von Makrophagen, wobei beide Zelltypen ein Teil des Immunsystems sind, macht Elotuzumab zu einer immunaktivierenden, oder auch immunonkologisch wirkenden Substanz.

Durch das selektive Expressionsmuster von SLAMF7, der Zielstruktur von Elotuzumab, primär auf NK-Zellen und Myelomzellen, sind die mit der Anwendung von Elotuzumab verbundenen Toxizitäten gering, da SLAMF7 kaum in anderen Geweben vorkommt [34, 35]. Durch die Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wird ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht (s. Modul 4).

So stellt Elotuzumab eine sichere und wirksame Alternative für erwachsene Patienten mit refraktärem und rezidiertem Multiplen Myelom dar.

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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“)*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: 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 <sup>a</sup>
„Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“ <sup>b</sup>	nein	23.08.2019	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von Empliciti <sup>®</sup> mit Stand August 2019 zu entnehmen.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von Empliciti<sup>®</sup> mit Stand August 2019 [6].

### 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 2-6 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 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
„Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1)“ <sup>a</sup>	11.05.2016
a: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von Empliciti <sup>®</sup> mit Stand August 2019 zu entnehmen.	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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 Informationen sind der deutschen Fachinformation von Empliciti<sup>®</sup> mit Stand August 2019 entnommen [6].

### 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.*

#### Abschnitt 2.1

Die Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Elotuzumab wurden der deutschen Fachinformation von Empliciti<sup>®</sup> entnommen. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften sowie Lehrbüchern entnommen. Die Fachartikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde über die Datenbank „AMIS (Arzneimittelinformationssystem) – Öffentlicher Teil“ ermittelt. Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)).

#### Abschnitt 2.2

Die Informationen zu den jeweiligen Wirkstoffen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Sie wurden über den Fachinfo-Service der Rote Liste Service GmbH bezogen

([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)). Zudem wurden die Informationen zu Empliciti® auf der EMA-Seite verwendet.

## 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia - Multiples Myelom. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
2. Finn OJ (2008): Cancer immunology. The New England journal of medicine; 358(25):2704-15.
3. Rosenberg SA (2012): Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. Science translational medicine; 4(127):127ps8.
4. Bryant C, Suen H, Brown R, Yang S, Favaloro J, Aklilu E, et al. (2013): 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; 3:e148.
5. Balasa B, Yun R, Belmar NA, Fox M, Chao DT, Robbins MD, et al. (2015): Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF-alpha pathways. Cancer immunology, immunotherapy : CII; 64(1):61-73.
6. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Campbell KS, Cohen AD, Pazina T (2018): Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma. Frontiers in immunology; 9:2551.
8. Pazina T, James AM, MacFarlane AW, Bezman NA, Henning KA, Bee C, et al. (2017): The anti-SLAMF7 antibody elotuzumab mediates NK cell activation through both CD16-dependent and -independent mechanisms. Oncoimmunology; 6(9):e1339853.
9. Kurdi AT, Glavey SV, Bezman NA, Jhatakia A, Guerriero JL, Manier S, et al. (2018): Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis by Macrophages is a Novel Mechanism of Action of Elotuzumab. Molecular cancer therapeutics; 17(7):1454-63.
10. TAD Pharma GmbH (2016): Dexamethason® TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Celgene Europe BV. (2013): IMNOVID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, et al. (2015): The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. The oncologist; 20(3):329-34.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, et al. (2012): Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*; 26(11):2326-35.
14. Rychack E, Mendy D, Miller K, Schafer P, Chopra R, Daniel T (2011): Overcoming resistance; the use of pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in re-sensitizing lenalidomide (LEN)-resistant multiple myeloma (MM) cells. *Haematologica*; 96(Suppl 1):S126.
15. Sehgal K, Das R, Zhang L, Verma R, Deng Y, Kocoglu M, et al. (2015): Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. *Blood*; 125(26):4042-51.
16. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. (2018): Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*; 379(19):1811-22.
17. Janssen-Cilag International NV (2004): VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Amgen Europe B.V. (2015): Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Takeda Pharma A/S (2016): NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Celgene Europe BV (2007): REVLIMID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Janssen-Cilag International NV (2016): DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Novartis Europharm Limited (2015): Farydak® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Aspen Pharma Trading Limited (2003): Alkeran 2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Baxter Oncology GmbH (1998): ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2015 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Tillomed Pharma GmbH (1980): Carmubris® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Accord Healthcare B.V. (2012): Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 20.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Janssen-Cilag International NV (1996): Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. acis Arzneimittel GmbH (1998): Prednisolon acis®; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. acis Arzneimittel GmbH (1999): Prednison acis®; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. TEVA GmbH (2009): Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2016 [Zugriff: 02.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Jain RK, Carmeliet P (2012): SnapShot: Tumor angiogenesis. Cell; 149(6):1408-.e1.
32. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC (2009): Multiple myeloma. Lancet (London, England); 374(9686):324-39.
33. Lee KK, Workman JL (2007): Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all. Nature reviews Molecular cell biology; 8(4):284-95.
34. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A, Shum BP, et al. (2008): CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research; 14(9):2775-84.
35. Moreau P, Touzeau C (2014): Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. Future oncology (London, England); 10(6):949-56.