

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Eigene Tabellen

Tabelle 2-A: Unterschiede in den Wirkmechanismen von Daratumumab und Isatuximab..... 16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Isatuximab	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADCP	Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (antibody-dependent cellular phagocytosis)
ADP	Adenosindiphosphat (adenosin diphosphate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bregs	regulatorische B-Zelle
cADPR	zyklische ADP-Ribose (cyclic adenosine diphosphate ribose; cyclic ADP-ribose)
CD	cluster of differentiation
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (cyclin-dependent kinase)
CS-1	cell-surface glycoprotein CD2 subset 1
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
EU	Europäische Union
Fc	fragment crystallisable
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HDAC	Histon-Deacetylase
HDACi	Histon-Deacetylase-Inhibitor
HSC	Hämatopoetische Stammzelle (hematopoietic stem cell)
IFN γ	Interferon-gamma
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IMiD	Immunmodulierende Wirkstoffe (immunomodulatory drug)
IRF-4	interferon regulatory factor 4

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

JNK	C-Jun N-terminale Kinase
kDa	kilo Dalton
mAb	monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
MAC	Membranangriffskomplex (membrane attack complex)
MDSC	Myeloide Suppressorzellen (myeloid-derived suppressor cells)
Mφ	Makrophage
N. A.	Nicht angegeben
NAD ⁺	Nicotinamidadenindinukleotid (nicotinamide adenine dinucleotide)
NF-κB	Nuklearer Faktor Kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells)
NK	Natürliche Killerzelle
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PI	Proteasom-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
SLAMF7	signaling lymphocytic activation molecule family member 7
STAT	signal transducer and activator of transcription
TGF-β	transforming growth factor beta
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
Tregs	regulatorische T-Zellen
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:	Isatuximab
Handelsname:	SARCLISA®
ATC-Code:	L01XC38

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
16007174	EU/1/20/1435/001	20 mg/ ml	1 Durchstechflasche (100 mg/ 5 ml)
16007197	EU/1/20/1435/003	20 mg/ ml	1 Durchstechflasche (500 mg/ 25 ml)

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.

Pathophysiologie des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne, hämatologische Erkrankung im Bereich der B-Zell Lymphome, die ihren Ursprung in der unkontrollierten Vermehrung von Plasmazellen hat. Normale Plasmazellen üben durch die Produktion von Antikörpern eine zentrale Funktion in der Immunabwehr aus und sind vor allem im Knochenmark angesiedelt. Beim MM sind die Plasmazellen mutiert und es kommt zur unkontrollierten Proliferation und Akkumulation von pathologischen monoklonalen Plasmazellen (Myelomzellen). Diese unkontrollierte Proliferation der Myelomzellen führt zur Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark und zur Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen bzw. von Immunglobulin-Fragmenten (als M-Protein oder Paraprotein bezeichnet). Hiermit geht eine Reihe an schwerwiegenden, zu Beginn der Erkrankung aber oft unspezifischen, Symptomen einher (DGHO 2018; Fairfield 2016).

Durch die Verdrängung der blutbildenden Zellen im Knochenmark wird insbesondere die Hämatopoese (Bildung von Blutzellen) stark beeinträchtigt. Dies führt beim Patienten zu Anämie, Thrombozytopenie sowie Leukopenie und zeigt sich in den Symptomen Fatigue, Blutungsneigung und durch die Fehlsteuerung der Bildung von Immunzellen in einer starken Anfälligkeit für Infektionen (DGHO 2018). Die starke Proliferation der Myelomzellen im Knochenmark geht zusätzlich mit der Ausschüttung verschiedener Botenstoffe einher, welche zur Überaktivierung von Osteoklasten (knochenabbauenden Zellen) und Inhibition der Aktivität von Osteoblasten (knochenbildenden Zellen) führen (Fairfield 2016). Die daraus resultierende Auflösung der Knochenstruktur äußert sich einerseits in Knochenläsionen, welche das Risiko für Frakturen erheblich erhöhen, sowie Knochenschmerzen als eines der Leitsymptome des MM (Fairfield 2016; Kyle 2009). Andererseits kommt es zur Ausbildung von Hyperkalzämien (Fairfield 2016), deren Folgen Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Exsikkose (Austrocknung des Körpers aufgrund von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts), Antriebslosigkeit, Muskelschwäche und Neuropathien umfassen können (Goldner 2016; Stewart 2005). Die Hyperkalzämie und insbesondere die eingangs beschriebene Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen stellen eine hohe Belastung für die Niere dar, wodurch es im Laufe der Erkrankung zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen kommen kann (Dimopoulos 2015). Damit führt

das MM zu Endorganschäden durch Ablagerungen der M-Proteine und Infiltration der Myelomzellen in verschiedene Organsysteme (Kyle 2009).

Das MM gilt derzeit als unheilbar. Bei den aktuell verfügbaren Therapieoptionen kommt es wiederholt zu Rezidiven bzw. zunehmender Refraktärität. Trotz Behandlung führt das MM zum Tod mit krankheitsbedingten schweren Infektionen und Nierenversagen als Haupttodesursachen (DGHO 2018; Oshima 2001; Sakhuja 2000).

CD38 als Zielstruktur für eine zielgerichtete Immuntherapie

Myelomzellen weisen aufgrund ihrer Mutationen, verglichen mit normalen Plasmazellen, große Unterschiede im Metabolismus und insbesondere in der Expression von Zelloberflächenmarkern auf. Hierbei ist vor allem der Zelloberflächenmarker CD38 (cluster of differentiation 38) als Zielstruktur von besonderer therapeutischer Bedeutung (van de Donk 2018b).

Bei CD38 handelt es sich um ein 46 kDa schweres Typ II Membranprotein, das als Lymphozytenmarker beschrieben wurde (Reinherz 1980; Sanchez 2016). Die physiologischen Funktionen von CD38 sind vielfältig und basieren auf zwei grundlegenden Mechanismen:

- A) Als Rezeptor vermittelt CD38 eine intrazelluläre Signalkaskade mit zentraler Rolle für die Zellproliferation und die Immunantwort. Die Signalkaskade beginnt mit der Bindung eines agonistischen Liganden (z. B. CD31) und führt zur Aktivierung des nuklearen Faktors Kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells, NF- κ B) (Vallario 1999). Der NF- κ B-Signalweg ist in der Onkologie und Hämatologie von hoher Bedeutung. Er nimmt eine zentrale Funktion in der Zellproliferation sowie in der Regulierung des Immunsystems ein, beeinflusst einerseits die Pathogenese und stellt andererseits eine für die Therapie geeignete Zielstruktur dar (Vrabel 2019).
- B) Zusätzlich weist CD38 eine extrazelluläre Enzymfunktion auf, deren katalytische Reaktion sich unter anderem regulierend auf den Kalziumhaushalt auswirkt (Vallario 1999). Als multifunktionales Ektoenzym beschleunigt CD38 die Umsetzung von extrazellulärem NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) in zyklische ADP-Ribose (cyclic adenosine diphosphate ribose, cADPR), die wiederum einen Einfluss auf die intrazelluläre calziumabhängige Signaltransduktion hat (Howard 1993). Eine erhöhte extrazelluläre cADPR-Konzentration wirkt sich inhibierend auf verschiedene Immunzellen aus. Somit begünstigen Myelomzellen ein Mikromilieu, welches sie vor Abwehr- und Erkennungsmechanismen des Immunsystems schützt (Chillemi 2014).

Die Expression von CD38 in gesunden Menschen kann auf einer Vielzahl von Zelltypen nachgewiesen werden: Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Monozyten, dendritische Zellen, Makrophagen, Granulozyten, aktivierte T- und B-Zellen und Plasmazellen. Im Gegensatz hierzu wurde keine bzw. eine sehr niedrige Expression in hämatopoetischen Stammzellen (hematopoietic stem cell, HSC), in ruhenden T- und B-Zellen und Gewebemakrophagen gemessen (Albeniz 2012; Deaglio 2001; Goldmacher 1994; van de Donk 2016; van de Donk 2018a).

CD38 zeichnet sich dadurch aus, dass es bei mehreren hämatologischen Malignomen (B- und T-Zell-Lymphomen sowie Malignomen myeloischen Ursprungs) sehr stark exprimiert wird. Diese starke Expression von CD38 auf Myelomzellen ist beim MM besonders ausgeprägt und führt zu einer sehr hohen Zahl und Dichte an CD38 auf der Zelloberfläche, sowohl bei therapienaiven als auch bereits therapierten MM Patienten (Lin 2004).

Durch die zentrale Bedeutung von CD38 für die Zellphysiologie, Zellproliferation und Immunregulation und der hohen Expression auf Myelomzellen, stellt CD38 eine attraktive Zielstruktur für die Behandlung des MM dar. Eine auf anti-CD38-spezifischen Antikörpern basierende Immuntherapie, wie sie eine Therapie mit Isatuximab darstellt, ermöglicht den gezielten Angriff und die Zerstörung von Myelomzellen. Mit dem Verschwinden der Myelomzellen kann in der Konsequenz eine Normalisierung der Hämatopoese eingeleitet werden (Tai 2017).

Wirkmechanismen von Isatuximab

Isatuximab ist ein chimärer (Maus/Mensch) monoklonaler IgG1 (Immunglobulin G1) κ -Antikörper (mAb), der selektiv an ein spezifisches Epitop von CD38 bindet und durch eine Kombination verschiedener Wirkmechanismen ein rasches Absterben von Myelomzellen induziert. Die Wirkmechanismen umfassen hierbei sowohl direkte und zellvermittelte Effekte an der Myelomzelle als auch eine immunmodulierende Wirkung an Immunzellen (Bannas 2018; Richardson 2018). Eine Übersicht über die Wirkmechanismen von Isatuximab sind in Abbildung 2-1 dargestellt.

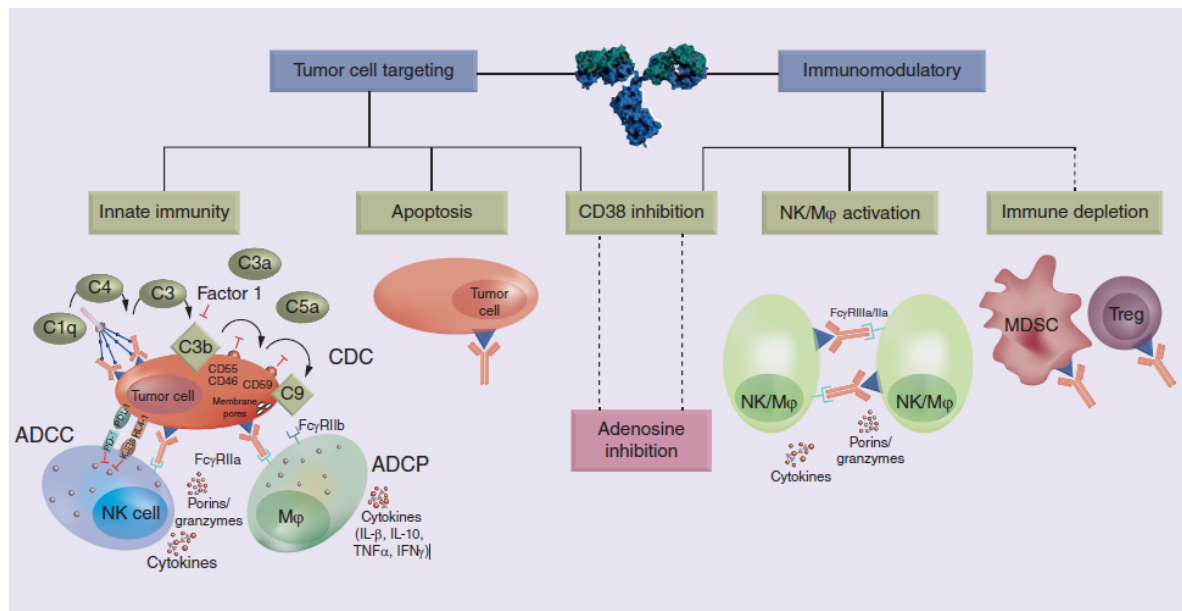


Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Isatuximab

ADCC/CP: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität/Phagozytose (antibody-dependent cellular cytotoxicity/phagocytosis); CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity); IFNγ: Interferon gamma; IL: Interleukin; Mφ: Makrophage; MDSC: myeloide Suppressorzelle (myeloid-derived suppressor cell); NK: Natürliche Killerzelle; TNFα: Tumornekrosefaktor alpha; Treg: regulatorische T-Zelle; (Richardson 2018).

Direkte Wirkmechanismen an der Myelomzelle

Die direkten Wirkmechanismen von Isatuximab an der Myelomzelle umfassen die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), die Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), die Komplement-abhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity, CDC), das direkte Auslösen der Apoptose (programmierter Zelltod) der Myelomzelle unabhängig von Immunzellen sowie die Inhibierung der Ektoenzymaktivität von CD38 (Moreno 2019; Richardson 2018):

ADCC: Die ADCC beschreibt die Lyse von Antikörper-gebundenen Myelomzellen durch Effektorzellen. Durch die Bindung von Isatuximab an die Myelomzelle wird das Fc-Fragment (fragment crystallisable) des Antikörpers auf der Außenseite der Myelomzelle präsentiert. Die Fc-Fragmentregion dient der Erkennung und Interaktion zwischen Antikörper und Proteinen bzw. Zelloberflächenrezeptoren des Komplementsystems. Effektorzellen, wie NK-Zellen, erkennen und binden an diese Fc-Fragmente, setzen toxische Proteine, einschließlich Granzyme und Perforine frei, die apoptotisch auf die Myelomzelle wirken. Auch für Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile und $\gamma\delta$ -T-Zellen wurde bereits das Potenzial für eine ADCC nachgewiesen. Allerdings ist ihre Funktion in der durch Anti-CD38-Antikörper induzierten ADCC noch nicht geklärt (van de Donk 2018b).

ADCP: Als ADCP wird die Aufnahme und Zerstörung der von Antikörpern bedeckten Myelomzelle (Opsonierung) durch Monozyten und Makrophagen beschrieben (Phagozytose) (van de Donk 2018b).

CDC: Bei der CDC binden einzelne Faktoren des Komplementsystems an das Fc-Fragment des Antikörpers und lösen eine Kaskade weiterer Reaktionen aus (Komplementkaskade), wodurch es schließlich zur Erzeugung eines Membranangriffskomplexes (membrane attack complex, MAC) kommt. Der MAC ermöglicht wiederum die Permeabilisierung der Zellmembran und somit die Lyse der Myelomzelle. Die Aktivierung des Komplementsystems fördert zusätzlich die Phagozytose-Kapazität von Effektorzellen (van de Donk 2018b).

Apoptose: Neben der Effektorzell-vermittelten ADCC und CDC kann Isatuximab die Zytotoxizität gegenüber Myelomzellen auch direkt, unabhängig von einer Bindung an Fc-Fragmente, induzieren. Dabei zeichnet sich Isatuximab insbesondere dadurch aus, dass es unabhängig und ohne zusätzliche Einwirkung von Effektorzellen des Immunsystems und ohne die Notwendigkeit einer Quervernetzung der CD38-Oberflächenmoleküle allein durch die Bindung des Antikörpers an CD38 eine Apoptose der Myelomzelle auslösen kann. Zum Auslösen des Signals zur Apoptose muss sich der Anti-CD38-Antikörper nicht mit freien Fc-Fragmenten von Anti-CD38-Antikörpern, die bereits an CD38-Oberflächenmoleküle gebunden sind, vernetzen – es ist also keine Quervernetzung notwendig (Jiang 2016; van de Donk 2018b). Um den programmierten Zelltod direkt auszulösen, induziert Isatuximab den Caspase-abhängigen Apoptose-Signalweg und aktiviert dafür das Caspase-Protein Caspase-3. Der direkt apoptotische Effekt von Isatuximab lässt sich durch Immunmodulatoren wie Pomalidomid und Lenalidomid weiter verstärken (Jiang 2016; van de Donk 2018b). Die

Auslösung einer Apoptose unabhängig von den Effektorzellen des Immunsystems kann angesichts der starken Immunsuppression bei Patienten mit MM insbesondere für Patientengruppen wie Hochrisikopatienten oder Patienten mit einem mehrfach rezidierten und refraktären MM von Bedeutung sein (Jiang 2016).

Inhibierung der Ektoenzymaktivität: Durch die Bindung von Isatuximab an CD38 wird dessen Ektoenzymaktivität inhibiert, so dass weniger extrazelluläres cADPR gebildet wird. Eine niedrige cADPR-Konzentration wirkt sich als Ca^{2+} -Mobilisator wiederum stimulierend auf immunregulatorische Funktionen aus (Bannas 2018; Ellis 2008; Howard 1993; Richardson 2018). Indem Isatuximab als ein Anti-CD38-Antikörper die Produktion von extrazellulärem cADPR hemmt, wird die Immunsuppression vermindert (Abramson 2018; Feng 2017; Richardson 2018).

Immunmodulierende Wirkmechanismen an Immunzellen

Bei hämatologischen Erkrankungen wie dem MM ist die CD38-Expression bei regulatorischen T-Zellen (Tregs), B-Zellen (Bregs) und myeloiden Suppressorzellen (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) erhöht, wodurch ihre immunsupprimierende Aktivität steigt. Dies hat zur Folge, dass die Aktivität des Immunsystems beim MM im Vergleich zu dem Immunsystem eines gesunden Menschen reduziert ist und sich Myelomzellen dem Immunsystem leichter entziehen können. Isatuximab hemmt die suppressorische Funktion der T-, B- sowie myeloiden Suppressorzellen, indem es an die CD38-Rezeptoren bindet, die Proliferation dieser Zellen hemmt und ihre Apoptose fördert. Zusätzlich blockiert Isatuximab die interzelluläre Kommunikation zwischen Tregs und reduziert die Ausschüttung der inhibitorischen Zytokine dieser Zellen (transforming growth factor beta, TGF- β ; Interleukin-10, IL-10) (Abramson 2018; Feng 2017).

Ein weiterer immunmodulierender Effekt von Isatuximab basiert auf der Verstärkung der durch NK- und CD8 T-Effektorzellen vermittelten Antitumor-Immunreaktionen. Dieser Effekt lässt sich durch immunmodulierende Wirkstoffe (IMiD) synergistisch weiter steigern. So wurde gezeigt, dass Pomalidomid sowohl die direkte als auch Effektorzell-vermittelte Zytotoxizität gegenüber Myelomzellen von Isatuximab erhöht (Feng 2017; Jiang 2016). Durch Bindung an Immunzellen kann Isatuximab somit eine immunmodulierende Wirkung induzieren, die sowohl die Immunsuppression verringert als auch eine spezifische Immunaktivität gegen Myelomzellen auslöst (Abramson 2018; Feng 2017; Richardson 2018).

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Als Anti-CD38-spezifischer Antikörper ist Isatuximab in der Lage, Myelomzellen durch eine Vielzahl unterschiedlicher voneinander unabhängiger Mechanismen in die Apoptose zu führen. Neben den Antikörper-typischen Effekten, welche durch Bindung des Antikörpers an die Zielzelle ermöglicht werden (ADCC, ADCP, CDC), zeichnet sich Isatuximab vor allem durch seine Eigenschaft aus, die direkte Apoptose der Myelomzelle ohne zusätzliche Einwirkung von Effektorzellen des Immunsystems und ohne Notwendigkeit einer Quervernetzung auszulösen sowie die immunsuppressorische Wirkung der malignen hämatologischen Erkrankung aufzuheben.

Da das Immunsystem aufgrund der verheerenden Auswirkungen des MM auf die Hämatopoese ohnehin stark geschwächt wird, ist die Verminderung der Immunsuppression und Stärkung der Immunantwort sowie der anti-tumoralen Aktivität für die Bekämpfung des MM von zentraler Bedeutung. Somit stellt Isatuximab, welches das immunsupprimierende Mikromilieu der Myelomzellen reduziert und die Immunsuppression durch regulatorische Immunzellen aufhebt, eine wertvolle und potente immunonkologische Therapieoption zur Behandlung des MM dar. In Kombination mit immunmodulierenden Wirkstoffen (IMiD) ergeben sich bei Isatuximab synergistische Effekte hinsichtlich der immunmodulierenden Wirkung. Synergien von Isatuximab mit weiteren immunonkologischen Substanzen wie PD1-Inhibitoren werden derzeit geprüft.

Abgrenzung von Isatuximab zu anderen in Deutschland für das Anwendungsgebiet bereits zugelassenen Arzneimitteln

Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Basierend auf dem Zulassungsstatus und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ergeben sich für die in diesem Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulationen folgende Wirkstoffe, deren Wirkmechanismen nachfolgend näher beschrieben werden:

- Proteasom-Inhibitoren (PI): Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib
- Immunmodulierende Wirkstoffe (immunomodulatory drug, IMiD): Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid
- Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi): Panobinostat
- Monoklonale Antikörper (mAb): Daratumumab, Elotuzumab
- Glucocorticoide: Dexamethason, Prednison

Proteasom-Inhibitoren

Das Proteasom ist eine Schlüsselkomponente für den Ubiquitin-Proteasom-Signalweg, welcher eine zentrale Funktion für das Recycling von Proteinen darstellt und hierdurch an wichtigen regulierenden Zellprozessen einschließlich des Zellzyklus, der DNA-Reparatur und der Transkription, beteiligt ist. Aufgrund ihrer hohen Teilungsrate, ihrer verstärkten Protein- und insbesondere M-Protein-Expression sind Myelomzellen verglichen mit normalen Zellen besonders stark von einer zellulären Homöostase und somit auch von der katabolischen Funktion des Proteasoms abhängig. Folglich wirkt sich eine Inhibierung des Proteasoms durch PI stärker auf Myelomzellen aus als auf andere Zellen. So kann durch ein inhibiertes Proteasom sogar eine apoptotische Kaskade bei Myelomzellen ausgelöst werden (Guerrero-Garcia 2018; LeLeu 2019).

Immunmodulatoren

Immunmodulatoren wie Lenalidomid, Thalidomid und Pomalidomid weisen vielfältige Wirkmechanismen auf, welche immunstimulierende, anti-angiogene sowie direkte Aktivität gegen die Myelomzellen umfassen. So kommt es durch Bindung eines IMiDs an Cereblon (einem Rezeptor des Ubiquitin E3-Ligase-Komplexes CRL4^{CRBN} bei Myelomzellen) zu einer Enzymkaskade, bei der am Ende die Proteine IKZF1 (Ikaros) und IKZF3 (Aiolos) degradiert werden. Die Degradation von Ikaros und Aiolos hat zur Folge, dass in den Myelomzellen die Faktoren IRF-4 (interferon regulatory factor 4) und c Myc herabreguliert werden, was zu einer Inhibierung des Zellwachstums und zur Apoptose von Myelomzellen führt. Der Abbau von Ikaros und Aiolos führt weiterhin zu einer Ausschüttung einer Reihe an unterschiedlichen Zytokinen (darunter IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 und GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)), welche eine Aktivierung von T-Zellen und NK-Zellen auslösen (Franssen 2019).

Histon-Deacetylase-Inhibitoren

In humanen Zellen liegen Histone (basische Proteine des Zellkerns) mit der darum gewundenen DNA als Nukleosom vor. Histon-Deacetylasen (HDAC) regulieren zusammen mit Histonacetyltransferasen die Acetylierung von Histonen und beeinflussen die Zugänglichkeit der DNA für Enzyme und Transkriptionsfaktoren. HDACi inhibieren HDAC, nehmen hierdurch Einfluss darauf, wie und welche Gene exprimiert werden und erreichen ein Absterben der Tumorzellen (Bose 2014). Panobinostat als HDACi ist ausschließlich in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Neben dem Nebenwirkungsprofil von Bortezomib zeigen sich bei der Anwendung von Panobinostat zusätzliche Toxizitäten wie gastrointestinale und hämatotoxische Nebenwirkungen (Secura Bio 2020).

Monoklonale Antikörper

Eine auf Antikörpern basierende Therapie, wie z. B. eine Behandlung mit Isatuximab, ist eine zielgerichtete Therapie und unterscheidet sich damit in ihrem Wirkmechanismus deutlich von den zuvor angeführten Wirkstoffklassen. Antikörper haben die Eigenschaft, hochspezifisch an bestimmte Zielstrukturen zu binden und dadurch selektiv an bestimmten Zellen eine Wirkung zu induzieren. Antikörper-basierte Therapien lassen sich in verschiedene Klassen einteilen, je nachdem, welches Antigen und Epitop sie binden. Neben Isatuximab sind Elotuzumab und Daratumumab weitere zugelassene Antikörper-Präparate für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine oder zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert für Erwachsene mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, und in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zugelassen für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Weiterhin ist Daratumumab als Monotherapie zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit

rezidiertem und refraktärem MM, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden (Amgen 2020; BMS 2020; Janssen-Cilag 2020).

Bei **Elotuzumab** handelt es sich um einen IgG1 mAb, der das Antigen CS-1 (cell-surface glycoprotein CD2 subset 1), auch SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule family member 7) genannt, bindet. SLAMF7 wird auf Plasmazellen und NK-Zellen und in geringerem Maße auf einer Untergruppe von aktivierten T-Zellen und B-Zellen exprimiert. Ähnlich wie bei CD38 wird SLAMF7 bei Myelomzellen überexprimiert und stellt ein mögliches Ziel für eine Antikörpertherapie dar (Franssen 2019).

Daratumumab ist ein humaner Antikörper, welcher wie Isatuximab an CD38 als Antigen bindet. Daratumumab und Isatuximab sind die einzigen zugelassenen Anti-CD38-Antikörper. Sie lösen eine direkte Zytotoxizität gegenüber Myelomzellen aus und ergänzen damit wirksam klassische Therapieoptionen, die auf Effektorzell-vermittelten Mechanismen basieren (Jiang 2016). Beide Antikörper unterscheiden sich jedoch im gebundenen Epitop des Zelloberflächenproteins CD38 (Tai 2017). Die Wirkmechanismen sind daher ähnlich, unterscheiden sich aber in einigen Punkten. So können beide Antikörper ADCC, ADCP, CDC und eine Apoptose auslösen, die Ektoenzymaktivität von CD38 inhibieren und bei regulatorischen Immunzellen eine positive immunmodulierende Wirkung ausüben (Tai 2017). Unterschiede in den Wirkmechanismen zwischen Daratumumab und Isatuximab bestehen hinsichtlich (Tabelle 2-A):

- Die Bindung unterschiedlicher Epitope führt zu entscheidenden Abweichungen bei den jeweiligen Wirkmechanismen.
- Obwohl beide Antikörper die Apoptose der Myelomzelle induzieren können, hat Isatuximab im Gegensatz zu Daratumumab einen direkt apoptotischen Effekt und kann unabhängig von den Effektorzellen des Immunsystems und ohne die Quervernetzung von CD38-Oberflächenmolekülen, allein durch Bindung an CD38, eine Apoptose auslösen (van de Donk 2018b).

Aufgrund dieser Kombination aus direkten und indirekten Wirkmechanismen kann der Wirkmechanismus von Isatuximab vom Wirkmechanismus von Daratumumab abgegrenzt werden.

Eine Übersicht der Unterschiede in den Wirkmechanismen zwischen Daratumumab und Isatuximab ist in Tabelle 2-A aufgeführt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-A: Unterschiede in den Wirkmechanismen von Daratumumab und Isatuximab

Wirkmechanismus	Isatuximab	Daratumumab
Ursprung, Isotyp	Chimärer IgG1 κ Antikörper	Humaner IgG κ Antikörper
CDC	+	+++
ADCC	++	++
ADCP	Nicht bestimmt	+++
Apoptose (direkt)	++	-
Apoptose (Quervernetzung)	+++*	+++
Inhibierung der Ektoenzymfunktion	+++	+
Quelle: Feng 2017; Jiang 2016; Krejcik 2016; Malavasi 2019; Moreno 2019; van de Donk 2018a; van Lammerts Bueren 2014 -: keine Aktivität, +: niedrige Aktivität, ++: mittlere Aktivität, +++: starke Aktivität *Im Gegensatz zu Daratumumab kann Isatuximab auch ohne Quervernetzung eine Apoptose auslösen ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity); ADCP: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular phagocytosis); CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity); IgG: Immunglobulin G		

Die Kombination von mAb mit PI ermöglicht verschiedene synergistische Effekte. So können unter anderem Signalkaskaden unabhängig voneinander ausgelöst werden und sich im Idealfall gegenseitig verstärken. Das synergistische Zusammenspiel der beiden Wirkmechanismen verringert dadurch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Myelomzellen (Morandi 2015).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
SARCLISA [®] ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	nein	15.04.2021	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet sind aus der Fachinformation von SARCLISA[®] mit Stand April 2021 entnommen (Sanofi 2021).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
SARCLISA [®] 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 Krankheitsprogression zeigten.	30.05.2020

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 sind aus der Fachinformation von SARCLISA® mit Stand April 2021 entnommen (Sanofi 2021).

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 administrativen Angaben aus Abschnitt 2.1 und 2.2 basieren auf der Fachinformation von SARCLISA® (Sanofi 2021). Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche unter Verwendung relevanter Schlagwörter in der MEDLINE-Datenbank mittels Pubmed sowie über die Suchmaschinen Google, Google Scholar sowie anschließenden Handrecherchen.

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. Abramson H. N. 2018. *Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma: An Update*. International journal of molecular sciences 19 (12), S. 1–31.
2. Albeniz I., Turker-Sener L., Bas A. et al. 2012. *Isolation of hematopoietic stem cells and the effect of CD38 expression during the early erythroid progenitor cell development process*. Oncology letters 3 (1), S. 55–60.
3. Amgen GmbH (Amgen) 2020. *Fachinformation Kyprolis® 10 mg / 30 mg / 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020855>, abgerufen am: 01.03.2021.
4. Bannas P. und Koch-Nolte F. 2018. *Perspectives for the Development of CD38-Specific Heavy Chain Antibodies as Therapeutics for Multiple Myeloma*. Frontiers in immunology 9 (2559), S. 1–6.
5. Bose P., Dai Y. und Grant S. 2014. *Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action: emerging insights*. Pharmacology & therapeutics 143 (3), S. 323–336.

6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2020. *Fachinformation Empliciti® 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: Stand: Dezember 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>, abgerufen am: 01.03.2021.
7. Chillemi A., Zaccarello G., Quarona V. et al. 2014. *CD38 and bone marrow microenvironment*. Frontiers in bioscience (Landmark edition) 19 (N.A.), S. 152–162.
8. Deaglio S., Mehta K. und Malavasi F. 2001. *Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors*. Leukemia research 25 (1), S. 1–12.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Multiples Myelom - Leitlinie: ICD10: C90.0 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 12.12.2018.
10. Dimopoulos M. A., Richardson P. G., Moreau P. et al. 2015. *Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma*. Nature reviews. Clinical oncology 12 (1), S. 42–54.
11. Ellis L., Pan Y., Smyth G. K. et al. 2008. *Histone deacetylase inhibitor panobinostat induces clinical responses with associated alterations in gene expression profiles in cutaneous T-cell lymphoma*. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 14 (14), S. 4500–4510.
12. Fairfield H., Falank C., Avery L. et al. 2016. *Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments*. Annals of the New York Academy of Sciences 1364 (1), S. 32–51.
13. Feng X., Zhang L., Acharya C. et al. 2017. *Targeting CD38 Suppresses Induction and Function of T Regulatory Cells to Mitigate Immunosuppression in Multiple Myeloma*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 23 (15), S. 4290–4300.
14. Franssen L. E., Mutis T., Lokhorst H. M. et al. 2019. *Immunotherapy in myeloma: how far have we come?* Therapeutic advances in hematology 10 (N.A.), S. 1-19.
15. Goldmacher V. S., Bourret L. A., Levine B. A. et al. 1994. *Anti-CD38-blocked ricin: an immunotoxin for the treatment of multiple myeloma*. Blood 84 (9), S. 3017–3025.
16. Goldner W. 2016. *Cancer-Related Hypercalcemia*. Journal of oncology practice 12 (5), S. 426–432.
17. Guerrero-Garcia T. A., Gandolfi S., Laubach J. P. et al. 2018. *The power of proteasome inhibition in multiple myeloma*. Expert review of proteomics 15 (12), S. 1033–1052.
18. Howard M., Grimaldi J. C., Bazan J. F. et al. 1993. *Formation and hydrolysis of cyclic ADP-ribose catalyzed by lymphocyte antigen CD38*. Science (New York, N.Y.) 262 (5136), S. 1056–1059.

19. Janssen-Cilag International NV (Janssen-Cilag) 2020. *Fachinformation Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung: Stand: Juli 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023056>, abgerufen am: 01.03.2021.
20. Jiang H., Acharya C., An G. et al. 2016. *SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide*. *Leukemia* 30 (2), S. 399–408.
21. Krejcik J., Casneuf T., Nijhof I. S. et al. 2016. *Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma*. *Blood* 128 (3), S. 384–394.
22. Kyle R. A. und Rajkumar S. V. 2009. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. *Leukemia* 23 (1), S. 3–9.
23. LeLeu X., Martin T. G., Einsele H. et al. 2019. *Role of Proteasome Inhibitors in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 19 (1), S. 9–22.
24. Lin P., Owens R., Tricot G. et al. 2004. *Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma*. *American journal of clinical pathology* 121 (4), S. 482–488.
25. Malavasi F. und Faini A. C. 2019. *Mechanism of Action of a New Anti-CD38 Antibody: Enhancing Myeloma Immunotherapy*. *Clinical Cancer Research* 25 (10), S. 2946.
26. Morandi F., Morandi B., Horenstein A. L. et al. 2015. *A non-canonical adenosinergic pathway led by CD38 in human melanoma cells induces suppression of T cell proliferation*. *Oncotarget* 6 (28), S. 25602–25618.
27. Moreno L., Perez C., Zabaleta A. et al. 2019. *The Mechanism Of Action Of The Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab In Multiple Myeloma*. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research N.A (N.A.)*, S. 1–32.
28. Oshima K., Kanda Y., Nannya Y. et al. 2001. *Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma*. *American journal of hematology* 67 (1), S. 1–5.
29. Reinherz E. L., Kung P. C., Goldstein G. et al. 1980. *Discrete stages of human intrathymic differentiation: analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77 (3), S. 1588–1592.
30. Richardson P. G., Attal M., Campana F. et al. 2018. *Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design*. *Future oncology (London, England)* 14 (11), S. 1035–1047.
31. Sakhuja V., Jha V., Varma S. et al. 2000. *Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study*. *Renal failure* 22 (4), S. 465–477.

32. Sanchez L., Wang Y., Siegel D. S. et al. 2016. *Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma*. Journal of hematology & oncology 9 (1), S. 51.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: April 2021.
34. Secura Bio Limited (Secura Bio) 2020. *Fachinformation Farydak® 10 mg / 15 mg / 20 mg Hartkapseln*: Stand: April 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020810>, abgerufen am: 01.03.2021.
35. Stewart A. F. 2005. *Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer*. The New England journal of medicine 352 (4), S. 373–379.
36. Tai Y.-T. und Anderson K. C. 2017. *Targeting CD38 alleviates tumor-induced immunosuppression*. Oncotarget 8 (68), S. 112166–112167.
37. Vallario A., Chilos M., Adami F. et al. 1999. *Human myeloma cells express the CD38 ligand CD31*. British journal of haematology 105 (2), S. 441–444.
38. van de Donk N., Janmaat M. L., Mutis T. et al. 2016. *Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond*. Immunological reviews 270 (1), S. 95–112.
39. van de Donk N., Richardson P. G. und Malavasi F. 2018a. *CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future*. Blood 131 (1), S. 13–29.
40. van de Donk N. und Usmani S. Z. 2018b. *CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance*. Frontiers in immunology 9 (2134), S. 1–12.
41. van Lammerts Bueren J., Jakobs D., Kaldenhoven N. et al. 2014. *Direct in Vitro Comparison of Daratumumab with Surrogate Analogs of CD38 Antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79 (Abstract only)*. Verfügbar unter: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3474?sso-checked=true>, abgerufen am: 13.02.2019.