

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
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 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Dualer Wirkmechanismus von Elotuzumab (Quelle: eigene Darstellung)	7
Abbildung 2: Elotuzumab aktiviert <i>in vitro</i> NK-Zellen direkt über CD16-abhängige und unabhängige Mechanismen (Quelle: eigene Darstellung)	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität
ADCP	Antikörper-abhängige zelluläre Phagocytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
EAT-2	<i>Erwing's sarcoma/FLII-activated transcript 2</i>
E-Pd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
IgG1	Immunglobulin G1
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PZN	Pharmazentralnummer
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

Wirkstoff:	Elotuzumab
Handelsname:	Empliciti®
ATC-Code:	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.

Elotuzumab ist ein humanisierter, immunaktivierender monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1) Antikörper. Das Zielmolekül von Elotuzumab ist der Oberflächenrezeptor SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule F7*), der 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 [1]. Dadurch besitzt Elotuzumab einen dualen Wirkmechanismus (s. Abb. 1), auf den untenstehend im Einzelnen eingegangen wird:

- 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 Fc γ -Rezeptoren (u.a. CD16) auf Makrophagen eine Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) ausgelöst [2, 3].

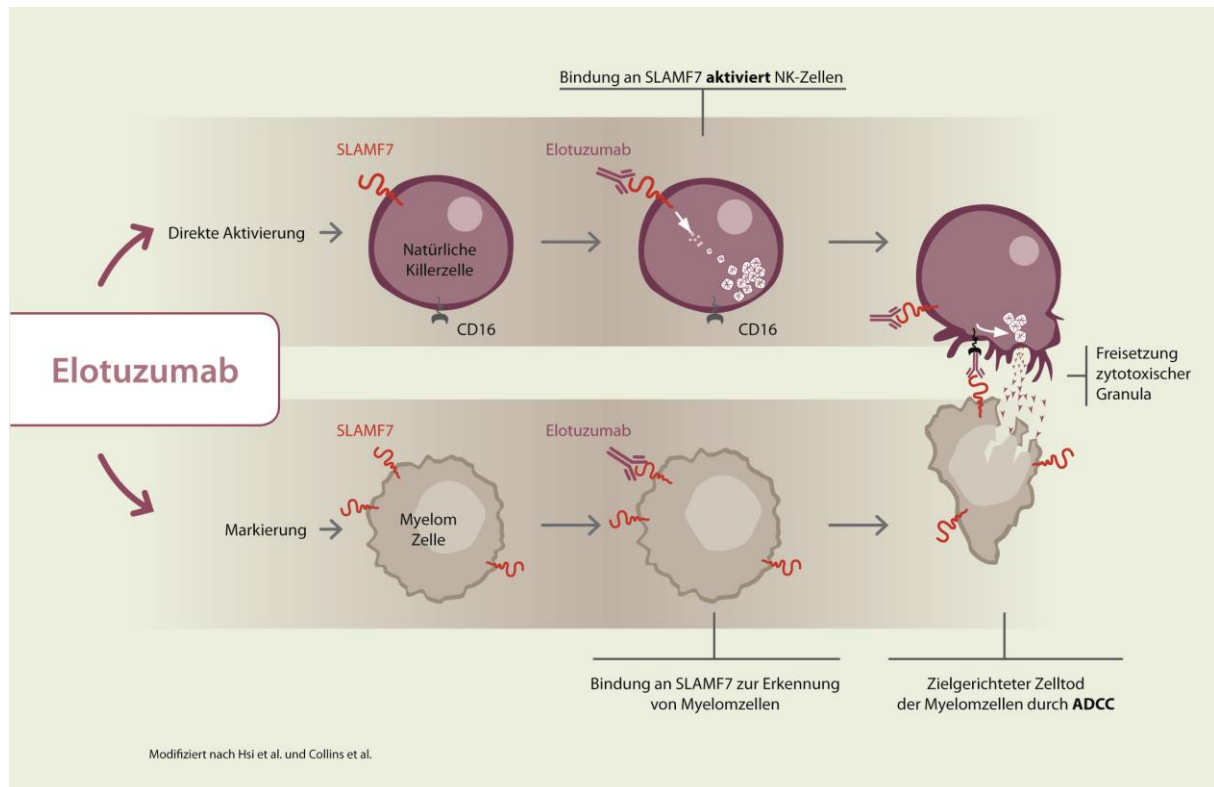


Abbildung 1: Dualer Wirkmechanismus von Elotuzumab (Quelle: eigene Darstellung)

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/FLI1-activated transcript 2* (EAT-2) eine Signalkaskade ausgelöst, welche die direkte Aktivierung der NK-Zellen vermittelt [4]. 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).

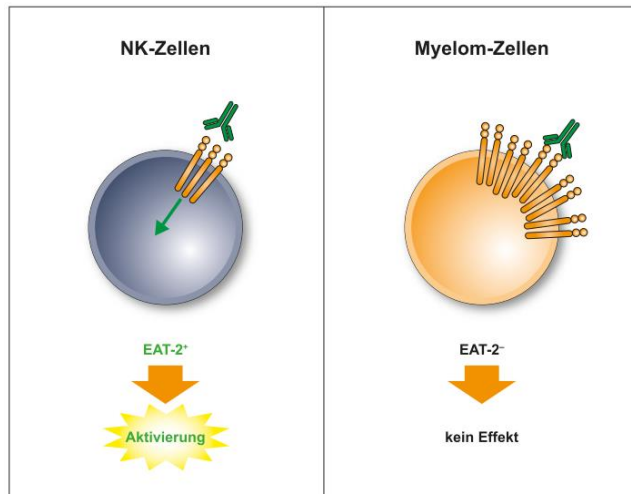


Abbildung 2: Elotuzumab aktiviert *in vitro* NK-Zellen direkt über CD16-abhängige und unabhängige Mechanismen (Quelle: eigene Darstellung)

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 [4].

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 ausdifferenziert. 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 tumorfördernde 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 [5].

Synergistischer Wirkmechanismus von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

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

Pomalidomid gehört zur Substanzklasse der immunmodulatorischen Wirkstoffe. Es trägt durch unterschiedliche 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 [6]. Pomalidomid ist bei Lenalidomid-resistenten Zelllinien des Multiplen Myeloms wirksam, indem es die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Multiplen-Myelom-Zelllinien inhibiert; zudem zeigt Pomalidomid eine synergistische Aktivität mit Dexamethason in Lenalidomid-sensitiven und Lenalidomid-resistenten Zellen [7-9]. In nicht-klinischen Modellen hat Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid einen synergistischen Effekt gezeigt [2]. 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 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 [10]. 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 [11].

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 [12].

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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[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
„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).“ ^b	nein	23.08.2019	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>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[®] mit Stand Dezember 2020 zu entnehmen.</p>			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von Empliciti[®] mit Stand Dezember 2020 [2].

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
„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)“ ^a	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® mit Stand Dezember 2020 zu entnehmen.	

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 Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von Empliciti® mit Stand Dezember 2020 [2].

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® entnommen. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften sowie Lehrbüchern entnommen. Die Fachartikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

Abschnitt 2.2

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation von Empliciti® mit Stand Dezember 2020 [2].

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. 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.
2. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Celgene Europe B.V. (2013): IMNOVID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2020 (2) [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. TAD Pharma GmbH (2016): Dexamethason® TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.