

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.07.2021

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ADCP	antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis)
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CDC	komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
d.h.	das heißt
EU	Europäische Union
Fc	freie Kette (Free Chain)
Ig	Immunglobuline
inkl.	inklusive
IMWG	International Myeloma Working Group
M-Proteine	monoklonale Proteine
MDSC	myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell)
mg	Milligramm
N1	kleinste Packungsgröße
NF- κ B	nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells)
NK	Natürliche Killer-Zellen
PR	partiellles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Daratumumab
Handelsname:	Darzalex®
ATC-Code:	L01XC24
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16354059	EU/1/16/1101/004	1800 mg	1 Stück, N1
Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; N1: kleinste Packungsgröße; PZN: Pharmazentralnummer.			

Für die in diesem Verfahren zu bewertenden Indikationserweiterungen im Multiplen Myelom und in der systemischen Leichtketten-(AL-)Amyloidose (im Folgenden als AL-Amyloidose bezeichnet) ist ausschließlich die subkutane Darreichungsform von Daratumumab zugelassen (1).

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.

Sowohl das Multiple Myelom als auch die AL-Amyloidose sind Plasmazelldyskrasien (2-5). Beide Erkrankungen nehmen ihren Ursprung in den Plasmazellen, die üblicherweise im Knochenmark angesiedelt sind und mit der Produktion von Antikörpern eine wichtige Funktion der Immunabwehr erfüllen. Im Verlauf der Erkrankung sowie der Symptomatik bestehen zwischen beiden Indikationen jedoch bedeutende Unterschiede, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Krebserkrankung, die zu den häufigsten Tumoren von Knochen und Knochenmark gehört. Myelomzellen sind entartete Plasmazellen, die durch genetische Veränderungen die Fähigkeit erlangen, sich ungehindert zu vermehren, da der natürliche programmierte Zelltod (Apoptose) nicht mehr vollzogen wird. Sie breiten sich unkontrolliert im Knochenmark aus und verdrängen andere blutbildende Stammzellen. Für Myelom-Patienten äußert sich dies in Symptomen wie einer Anämie (Erythrozytenmangel) verbunden mit Schwäche, Abgeschlagenheit und Leistungsabfall, Blutungsneigung (Thrombozytenmangel / Thrombozytopenie) sowie einer erhöhten Infektionsanfälligkeit mit wiederkehrenden zum Teil schweren bakteriellen und viralen Infektionen durch den Leukozyten- (Leukopenie) und Lymphozytenmangel (Lymphopenie) (6). Darüber hinaus produzieren Myelomzellen unkontrolliert den Antikörper der ursprünglich entarteten Plasmazelle sowie Bruchstücke desselben, ohne dass diese eine Funktion für die Immunabwehr haben. Die Ablagerung dieser monoklonalen Proteine (M-Proteine) erfolgt in Organen und kann dort die Durchblutung und die Organfunktion stören. Dem Patienten drohen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Sehstörungen. Das M-Protein kann zusätzlich das periphere Nervensystem schädigen.

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

Alle diese Symptome führen bei Patienten zu einem hohen Leidensdruck mit einer zunehmenden deutlichen Einschränkung der Alltagsbewältigung und der Reduzierung der Lebensqualität.

Tumorabwehr durch das Immunsystem

Es konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem bei aktiver Myelom-Erkrankung dysfunktional und beeinträchtigt ist (7-9). Myelom-Patienten zeigen eine Reduktion der normalen Immunglobuline (Ig) (10), die wichtig für die Kennzeichnung der Tumorzellen als körperfremde Zellen sind. Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) und zytotoxische Cluster of Differentiation (CD)8⁺ T-Zellen, die maßgeblich an der Erkennung und Zerstörung von entarteten Zellen beteiligt sind, können, obwohl sie sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut vermehrt nachgewiesen werden, die Krankheitsprogression nicht verhindern, sodass von einer immunsuppressiven Mikroumgebung ausgegangen werden kann (11, 12).

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

Da eine effektive Immunantwort mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Kontrolle der Erkrankung einhergeht (13), kann mit neuen immuntherapeutischen Behandlungsansätzen, welche die Eigenschaften des patienteneigenen Immunsystems nutzen und dieses dazu stimulieren, den Krebs zu bekämpfen, die Chance auf ein langes Gesamtüberleben erhöht werden (14, 15).

Systemische Leichtketten-(AL-)Amyloidose

Die AL-Amyloidose ist eine erworbene seltene hämatologische Erkrankung, bei der klonale Plasmazellen vermehrt Teile von Antikörpern, sogenannte leichte Immunglobulin-Ketten, produzieren, die sich als Amyloid fehlgefaltet in den Organen ablagern und die Organfunktion beeinträchtigen (2, 4, 16).

Wenn die Krankheit nicht schnell und effektiv behandelt wird, kommt es durch die fortschreitende Organfunktionseinschränkung zum Organversagen der lebenswichtigen Organe (Herz, Niere, Leber) (17).

Die veränderten Plasmazellen bei der AL-Amyloidose zeigen häufig ähnliche Veränderungen der Chromosomen wie die Myelomzellen, was darauf hindeutet, dass ähnliche genetische Veränderungen die Proliferation (Vermehrung von Plasmazellen) bei beiden Erkrankungen fördern könnten (18, 19). Die von den klonalen Plasmazellen gebildeten amyloidogenen (Amyloidose verursachenden) leichten Ketten sind durch zwei Mechanismen schädlich für den Organismus:

Direkte Toxizität

Die amyloidogenen leichten Ketten können direkt das Herz in seiner Funktion schwächen: sie verursachen erhöhten zellulären oxidativen Stress im Herzmuskel, was die Fähigkeit des Herzmuskels sich zusammenzuziehen beeinträchtigt und daher eine Kardiotoxizität bewirkt (18, 20, 21).

Amyloidablagerungen

Durch die Fehlfaltung der amyloidogenen freien leichten Ketten werden Teile der Eiweißstruktur der Ketten freigelegt, die normalerweise verborgen sind und zur Aggregation führen können (22). Diese durch Aggregation der leichten Ketten entstehenden Amyloidablagerungen können in allen Organen (mit Ausnahme des zentralen Nervensystems) auftreten (23) und verursachen eine fortschreitende Organfunktionseinschränkung bis hin zum Organversagen (24-27).

Diese Amyloidablagerungen in den lebenswichtigen Organen gehen mit einer großen Symptomlast und Einschränkung der Lebensqualität für die Patienten einher. Für jeden Patienten hängen die Symptome davon ab, welche Organe von den Amyloidablagerungen betroffen sind (17).

Die häufigsten Organmanifestationen sind das Herz und die Nieren, aber auch die Leber, das periphere Nervensystem, das Weichteilgewebe und der Verdauungstrakt sind bei einem Teil der Patienten von den Amyloidablagerungen betroffen (27, 28).

Das Ausmaß der kardialen Funktionseinschränkung durch die direkte Toxizität der amyloidogenen freien Leichtketten und der Amyloidablagerungen ist von größter Bedeutung, da ihr Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu den anderen Organen am größten ist (27, 29). Klinisch ist die Herzbeteiligung gekennzeichnet durch Symptome einer Herzinsuffizienz (Herzschwäche) mit Atemnot bei Belastung und gegebenenfalls in Ruhe, Ödemen und Pleuraergüssen (Flüssigkeitsansammlungen zwischen Lunge und den Rippen) (30). Auch Herzrhythmusstörungen können auftreten und Schwindel, Synkopen (plötzlich auftretende Ohnmacht) oder einen plötzlichen Herztod verursachen. Durch die Amyloidablagerungen um die und in den kleinen Blutgefäßen des Herzens kann die Blutversorgung des Herzmuskels eingeschränkt werden und Angina pectoris (Herzenge) oder einen Herzinfarkt auslösen (30).

Alle genannten Symptome führen bei Patienten zu einem hohen Leidensdruck mit einer zunehmenden deutlichen Einschränkung der Alltagsbewältigung und der Reduzierung der Lebensqualität. Hierzu wurde bei neu diagnostizierten AL-Amyloidose Patienten eine signifikant schlechtere durchschnittliche Ausgangs-Lebensqualität als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und ähnlich niedriger Ausgangs-Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt (31, 32).

Das Oberflächenprotein CD38

Die klonalen, d.h. von einer gemeinsamen entarteten Vorläuferzelle abstammenden, Plasmazellen des Multiple Myelom und der systemischen AL-Amyloidose exprimieren auf der Zelloberfläche in sehr hoher Anzahl das transmembranöse Oberflächenprotein CD38. Diese Überexpression erfolgt unabhängig vom Stadium der Erkrankung, von Anzahl und Art der Vortherapien oder von den genetischen Risikofaktoren der Erkrankung (33-35).

CD38 kommt ebenfalls auf anderen lymphoiden und myeloiden Zellen sowie weiteren humanen Geweben vor, jedoch in deutlich geringerer Zahl und Dichte (36).

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

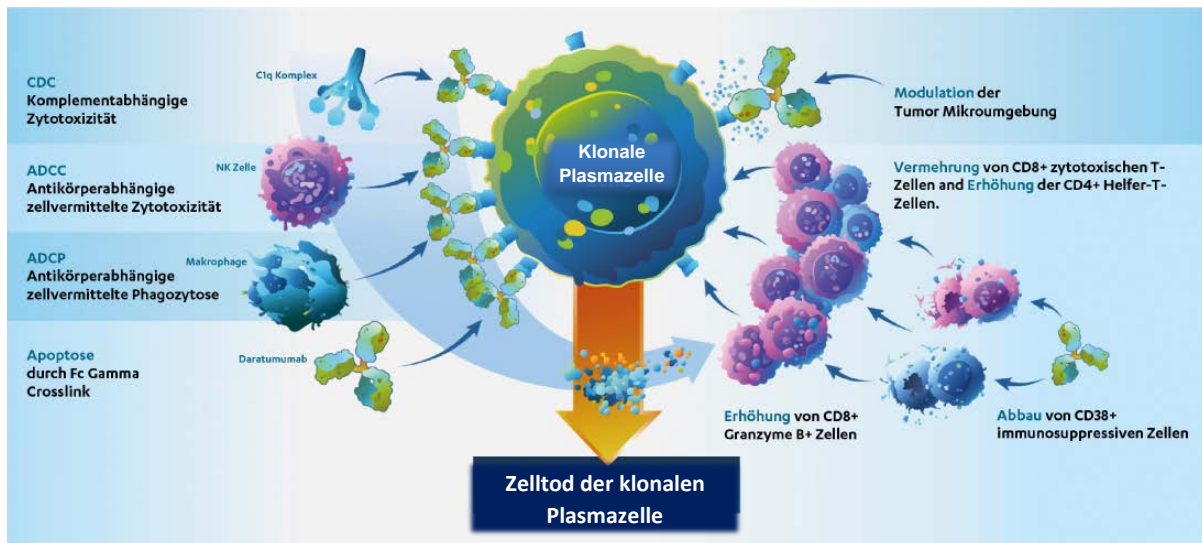
Als Rezeptor vermittelt CD38 eine intrazelluläre Signalkaskade und ist so an Adhäsionsprozessen zwischen zirkulierenden Lymphozyten und endothelialen Zellen beteiligt. Die Bindung eines agonistischen Liganden (z. B. CD31) führt unter anderem zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells; NF- κ B). Dieser Signalweg spielt eine wichtige Rolle für das Zellüberleben und die gesteigerte Zellproliferation (37).

CD38 besitzt neben dieser Funktion als Rezeptor auch eine enzymatische Funktion und bewirkt einerseits die Synthese von Signalmolekülen im Kalziumhaushalt (38) und andererseits im Zusammenspiel mit weiteren Enzymen die Produktion des Nucleosids Adenosin im Extrazellulärraum. Neben anderen Funktionen im Organismus hemmt Adenosin verschiedene Immunzellen, wodurch es die klonale Plasmazelle vor dem Zugriff des Immunsystems schützt (37, 39, 40).

CD38 stellt daher eine ideale Struktur für eine zielgerichtete Therapie zur Bekämpfung der klonalen Plasmazellen beim Myelom und der AL-Amyloidose unter Schonung anderer Zellstrukturen dar (36, 38, 41, 42).

Wirkmechanismus von Daratumumab

Daratumumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 κ , welcher spezifisch gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist, dass auf den klonalen Plasmazellen überexprimiert wird. Daratumumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den extrazellulären Anteil von CD38 (43). Nach der Bindung von Daratumumab an CD38 wird über direkte Immunwirkungen eine direkte Apoptose-Induktion, sowie über substanzspezifische, systemische, immunvermittelte Effekte der Zelltod der Zellen hervorgerufen. Dabei ergeben sich sechs unterschiedliche, unabhängige, teilweise ergänzende Wirkmechanismen von Daratumumab (44) in der Folge dargestellt an klonalen Plasmazellen des Multiplen Myeloms (Myelomzellen) (Abbildung 2-1).



Abkürzungen: ADCP: Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis); CDC: Komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity); Fc: freie Kette (Free Chain)

Quelle: Modifiziert nach (44)

Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

Direkte Immunwirkung

Durch die Überexpression von CD38 auf Myelomzellen kommt es zu einer vermehrten Bindung von Daratumumab an den extrazellulären Anteil des CD38 Proteins, was folgende direkte Immunwirkungen auslöst:

1. *Komplementvermittelte Zytotoxizität* (Complement-Dependent Cytotoxicity; CDC): Das Komplementsystem wird aktiviert und führt zu der Ausbildung des sogenannten Membranangriffskomplexes, innerhalb dessen ein Loch in die Zellwand der Myelomzelle gesetzt und damit die Lyse und der Tod der Myelomzelle eingeleitet wird (43).
2. *Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis; ADCP): Makrophagen und andere zur Phagozytose befähigte Immunzellen erkennen die mit Daratumumab markierten CD38 überexprimierenden Myelomzellen und phagozytieren diese (45).
3. *Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity; ADCC): Effektorzellen / Immunzellen, z. B. NK-Zellen werden angezogen. Diese Immunzellen binden an das freie konstante Fragment von Daratumumab, wodurch der Reiz zur Ausschüttung zytolytischer Proteine, wie z. B. Perforine und Granzyme, ausgelöst wird. Die zytolytischen Proteine bewirken die Perforation der Zellwand und damit ebenfalls die Lyse und Tod der Myelomzellen (43).

Direkte Apoptose-Induktion durch Quervernetzung

4. Durch an der Myelomzelle gebundenes Daratumumab kann, ausgelöst durch Quervernetzung (Cross-Linking) der konstanten Daratumumab Fragmente (Fc-Teil) z. B. mittels Fc-Rezeptoren, die Apoptose der Myelomzellen ausgelöst werden (46).

Systemische, immunvermittelte Wirkung

5. *Veränderung des Mikromilieus mit Demaskierung der Myelomzellen:* CD38 ist über einen katalytischen Bereich seines extrazellulären Anteils an der Aufrechterhaltung des extrazellulären Adenosin-Gleichgewichts beteiligt. Aufgrund der Überexpression von CD38 auf Myelomzellen kommt es in der Umgebung der Myelomzelle zu einem deutlichen Anstieg von Adenosin, welches die immunvermittelte Antitumor-Antwort behindert. Die Bindung von Daratumumab führt zu einer Hemmung dieser enzymatischen Funktion von CD38, sodass über eine resultierende Verminderung der Adenosinproduktion die Immunantwort gegen die Myelomzellen nicht länger gehemmt wird (47). Dieser Teil des Wirkmechanismus beeinflusst das Mikromilieu im Knochenmark und verringert die Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer Myelomzelle (37).
6. *Immunstimulation gegen Myelomzellen:* In einem intakten Immunsystem wird beständig ein Ausgleich zwischen unterdrückenden Faktoren und stimulierenden Mechanismen hergestellt, um eine Überreaktion oder Autoimmunreaktion zu verhindern, aber gleichzeitig bei Bedarf eine rasche und spezifische Immunreaktion auslösen zu können (Immunbalance). In dieser Balance unterdrücken die regulatorischen B- und T- (Breg- und Treg-) Zellen, früher Suppressor-T- und Suppressor-B-Zellen genannt, sowie myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell; MDSC) unter anderem überschießende Reaktionen, vor allem gegen körpereigene Zellen (48). Im Falle einer bösartigen Erkrankung wie dem Multiplen Myelom ist die Balance zwischen immunsuppressiven und immunstimulierenden Mechanismen gestört, das Immunsystem in seiner Aktivität gebremst, sodass der Tumor der Kontrolle des Immunsystems entkommt und fortschreitend wächst (49).

Die immunsuppressiv wirkenden Treg-, Breg-Zellen und MDSC exprimieren CD38, wenn auch in geringerem Ausmaß als Myelomzellen, und werden ebenfalls teilweise von Daratumumab markiert und in der Folge zerstört. Die Zahlen an sowohl Breg- als auch einer CD38-positiven Untergruppe der Treg-Zellen werden unter der Therapie mit Daratumumab *in vivo* anhaltend reduziert (44). Dies legt den Schluss nahe, dass dieser Effekt zur Aktivierung des Immunsystems beiträgt. Durch die Abnahme der Zahl an suppressiv wirkenden Zellen kommt es zu einer Enthemmung und somit Stimulation des Immunsystems, welches dann wieder gegen die Myelomzellen aktiv werden kann. Es ist nachgewiesen, dass die Reduktion der mit Daratumumab gekennzeichneten, immununterdrückenden Breg- und Treg-Zellen und MDSC mit einem signifikanten Anstieg der aktiven Immunzellen wie T-Helferzellen (CD4⁺-T-Zellen) und zytotoxischen T-Zellen (CD8⁺-T-Zellen) im peripheren Blut und im Knochenmark einhergeht. Insbesondere war dieser Anstieg bei Patienten mit einem Krankheitsansprechen (mindestens partielles Ansprechen (Partial Response; PR) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG)) auf Daratumumab signifikant ausgeprägter als bei fehlendem Ansprechen (44).

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

Zusammenfassung Wirkmechanismus Daratumumab

In einzigartiger Weise bindet Daratumumab als humaner monoklonaler Antikörper spezifisch an CD38, das als transmembranöses Oberflächenprotein in besonders hoher Dichte auf den klonalen Plasmazellen des Multiplen Myeloms und der AL-Amyloidose exprimiert wird. Durch sechs unterschiedliche, unabhängige, sich ergänzende Wirkweisen führt die Bindung von Daratumumab dazu, dass diese klonalen Plasmazellen auf mehreren Wegen angegriffen werden und die klonale Plasmazelle eradiziert wird (44), was das Multiple Myelom kausal behandelt und in der AL-Amyloidose zu einer Reduktion der amyloid-bildenden Leichtketten führt. Damit kann eine Organfunktionsverbesserung erreicht und die Prognose des Patienten entscheidend verbessert werden (50).

Die Bindung von Daratumumab an CD38 bewirkt:

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

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Darzalex [®] ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.	ja	Notification date: 23.06.2021	A
Darzalex [®] in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	ja	Notification date: 23.06.2021	B (B.1 und B.2)
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: AL-Amyloidose: systemische Leichtketten-Amyloidose; inkl.: inklusive.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Darzalex[®] (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	21.11.2019
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	22.01.2020
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	31.08.2018
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016
Abkürzungen: inkl.: inklusive.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Darzalex® (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation von Darzalex® und öffentlich zugänglichen sowie internen Quellen.

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX[®] 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2021. 2021.
2. Attaelmannan M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-8.
3. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al. *European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias*. Leukemia. 2018;32(9):1883-98.
4. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. *Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy*. Acta Haematol. 2016;135(3):172-90.
5. Wei A, Juneja S. *Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms*. Journal of Clinical Pathology. 2003;56(6):406.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.
7. Dasanu CA. *Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma*. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):257-63.
8. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2007;138(5):563-79.
9. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Müller S, et al. *Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections*. Leuk Lymphoma. 2006;47(8):1570-82.
10. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. *B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors*. Br J Haematol. 1998;100(1):176-83.
11. Pérez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, Moro MJ, Martin-Núñez G, Galende J, et al. *Characterization of bone marrow T cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and plasma cell leukemia demonstrates increased infiltration by cytotoxic/Th1 T cells demonstrating a skewed TCR-Vbeta repertoire*. Cancer. 2006;106(6):1296-305.
12. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma*. Hematol Oncol. 2003;21(1):33-42.
13. Bryant C, Suen H, Brown R, Yang S, Favaloro J, Aklilu E, et al. *Long-term survival in multiple myeloma is associated with a distinct immunological profile, which includes proliferative cytotoxic T-cell clones and a favourable Treg/Th17 balance*. Blood Cancer J. 2013;3(9):e148.
14. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer*. Eur J Pharmacol. 2009;625(1-3):41-54.
15. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research*. N Engl J Med. 2012;366(23):2207-14.
16. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. *Systemic amyloidoses*. Annu Rev Biochem. 2013;82:745-74.

17. Palladini G, Milani P, Merlini G. *Management of AL amyloidosis in 2020*. Blood. 2020;136(23):2620-7.
18. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. *Al amyloidosis*. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:54.
19. Perfetti V, Coluccia AM, Intini D, Malgeri U, Vignarelli MC, Casarini S, et al. *Translocation T(4;14)(p16.3;q32) is a recurrent genetic lesion in primary amyloidosis*. Am J Pathol. 2001;158(5):1599-603.
20. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. *Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress*. Circ Res. 2004;94(8):1008-10.
21. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, et al. *Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4188-93.
22. Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, Wechalekar A. *Update on treatment of light chain amyloidosis*. Haematologica. 2014;99(2):209-21.
23. Merlini G, Stone MJ. *Dangerous small B-cell clones*. Blood. 2006;108(8):2520-30.
24. Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment*. Am J Hematol. 2020;95(7):848-60.
25. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. *Amyloidosis—the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease*. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(10):159-66.
26. Schönland SO, Bochtler T, Kristen AV, Ho AD, Hegenbart U. *Aktuelle Diagnostik und Therapie der Leichtkettenamyloidose*. Pathologe. 2009;30(3):205-11.
27. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis*. Blood Rev. 2020;40:100636.
28. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. *Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):38.
29. Palladini G, Merlini G. *What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?* Blood. 2016;128(2):159-68.
30. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)*. Clinical Research in Cardiology. 2021;110(4):479-506.
31. Singh JA, Satele D, Pattabasavaiah S, Buckner JC, Sloan JA. *Normative data and clinically significant effect sizes for single-item numerical linear analogue self-assessment (LASA) scales*. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:187.
32. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. *Hematology patient reported symptom screen to assess quality of life for AL amyloidosis*. Am J Hematol. 2017;92(5):435-40.
33. Kriegsmann K, Dittrich T, Neuber B, Awwad MHS, Hegenbart U, Goldschmidt H, et al. *Quantification of number of CD38 sites on bone marrow plasma cells in patients with light chain amyloidosis and smoldering multiple myeloma*. Cytometry Part B: Clinical Cytometry. 2018;94(5):767-76.
34. Matsuda M, Gono T, Shimojima Y, Hoshii Y, Ikeda S. *Phenotypic analysis of plasma cells in bone marrow using flow cytometry in AL amyloidosis*. Amyloid. 2003;10(2):110-6.

35. Seckinger A, Hillengass J, Emde M, Beck S, Kimmich C, Dittrich T, et al. *CD38 as Immunotherapeutic Target in Light Chain Amyloidosis and Multiple Myeloma-Association With Molecular Entities, Risk, Survival, and Mechanisms of Upfront Resistance*. *Front Immunol*. 2018;9:1676.
36. Santonocito AM, Consoli U, Bagnato S, Milone G, Palumbo GA, Di Raimondo F, et al. *Flow cytometric detection of aneuploid CD38(++) plasmacells and CD19(+) B-lymphocytes in bone marrow, peripheral blood and PBSC harvest in multiple myeloma patients*. *Leuk Res*. 2004;28(5):469-77.
37. Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. *Daratumumab granted breakthrough drug status*. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(4):445-52.
38. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. *Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors*. *Leuk Res*. 2001;25(1):1-12.
39. Chillemi A, Zaccarello G, Quarona V, Lazzaretti M, Martella E, Giuliani N, et al. *CD38 and bone marrow microenvironment*. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19:152-62.
40. Quarona V, Zaccarello G, Chillemi A, Brunetti E, Singh VK, Ferrero E, et al. *CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules*. *Cytometry B Clin Cytom*. 2013;84(4):207-17.
41. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. *Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma*. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(4):482-8.
42. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, et al. *Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology*. *Physiol Rev*. 2008;88(3):841-86.
43. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. *Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors*. *J Immunol*. 2011;186(3):1840-8.
44. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof I, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. *Immunomodulatory Effects and Adaptive Immune Response to Daratumumab in Multiple Myeloma*. *Blood*. 2015;126(23):3037
45. Overdijk MB, Verploegen S, Marijn Bg, van Egmond M, Groen RWJ, Martens ACM, et al. *Phagocytosis Is A Mechanism of Action for Daratumumab*. *Blood*. 2012;120(21):4054
46. Overdijk MB, Jansen JH, Nederend M, Lammerts van Bueren JJ, Groen RW, Parren PW, et al. *The Therapeutic CD38 Monoclonal Antibody Daratumumab Induces Programmed Cell Death via Fcγ Receptor-Mediated Cross-Linking*. *J Immunol*. 2016;197(3):807-13.
47. Morandi F, Morandi B, Horenstein AL, Chillemi A, Quarona V, Zaccarello G, et al. *A non-canonical adenosinergic pathway led by CD38 in human melanoma cells induces suppression of T cell proliferation*. *Oncotarget*. 2015;6(28):25602-18.
48. Ostrand-Rosenberg S. *Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity*. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18(1):11-8.
49. Finn OJ. *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 8(Suppl 8):viii6-9.
50. Kastritis E, Dimopoulos MA. *Recent advances in the management of AL Amyloidosis*. *Br J Haematol*. 2016;172(2):170-86.