

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: 30.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ADCP	antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis)
ADPR	Adenosin Diphosphat Ribose
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Breg	regulatorische B-Zellen
Bzw.	beziehungsweise
cADPR	Zyklische Adenosin Diphosphat Ribose
CD	Cluster of Differentiation
CDC	komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
EU	Europäische Union
Fc	freie Kette (Free Chain)
FcγR	Fc-gamma-Rezeptor
IgG	Immunglobulin G
IMiD	Immunmodulator
inkl.	inklusive
M-Protein	monoklonales Protein
MDSC	myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell)
mg	Milligramm
NAD <sup>+</sup>	Nicotinamid Adenin Dinukleotid
N1	kleinste Packungsgröße
NF-κB	nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells)
NK	natürliche Killerzellen
PZN	Pharmazentralnummer
Treg	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

<b>Wirkstoff:</b>	Daratumumab
<b>Handelsname:</b>	Darzalex®
<b>ATC-Code:</b>	L01FC01
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
11564467	EU/1/16/1101/001	100 mg	1 Stück, N1
11564473	EU/1/16/1101/002	400 mg	1 Stück, N1
16354059	EU/1/16/1101/004	1.800 mg	1 Stück, N1
Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; N1: kleinste Packungsgröße; PZN: Pharmazentralnummer.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom sowie auch die AL-Amyloidose (systemische Leichtketten-Amyloidose) werden den Plasmazelldyskrasien zugeordnet (1-5). Damit nehmen diese Krankheiten ihren Ursprung in einer unkontrollierten Vermehrung von Plasmazellen, welche üblicherweise im Knochenmark angesiedelt sind und sich durch die Produktion von Antikörpern auszeichnen. Plasmazellen sind somit essenziell für die Ausbildung einer humoralen Immunantwort. Mit der Entwicklung eines Multiplen Myeloms kommt es in Folge einer unkontrollierten Vermehrung von Plasmazellen zu einer übermäßigen Produktion von Antikörpern. Das Zusammenspiel von unkontrollierter Plasmazellvermehrung im Knochenmark und der damit verbundenen Freisetzung großer Mengen von Antikörpern ist ursächlich für viele klinischen Aspekte der Erkrankungen. Im Folgenden sollen die Symptomatik sowie relevante klinische Aspekte des Multiplen Myeloms erläutert werden.

#### Das Multiple Myelom und seine Symptome

Das Multiple Myelom ist eine seltene hämatologische Krebserkrankung und gehört zu den häufigsten Tumoren von Knochen und Knochenmark (5). Aufgrund genetischer Veränderungen entwickeln sich aus Plasmazellen stark proliferierende Myelomzellen. Eine extreme Vermehrung dieser Zellen im Knochenmark führt zur Verdrängung blutbildender Stammzellen, sodass in der Folge eine Erythrozytopenie, eine Thrombozytopenie sowie eine Leukopenie bzw. Lymphopenie auftreten. Klinisch manifestieren sich diese Blutbildungsstörungen in einer Anämie mit Abgeschlagenheit und Leistungsabfall, einer Blutungsneigung sowie einer Anfälligkeit für Infekte (6).

Myelomzellen produzieren in der Regel große Mengen von monoklonalen Antikörpern oder nicht-funktionalen Bruchstücken dieser Antikörper (auch M-Proteine genannt), die durch die Blutbahn in sämtliche periphere Gewebe und Organe eingetragen werden können. Ablagerungen dieser Proteine können zur Schädigung verschiedener Organe führen, insbesondere der Niere und des Herzens, aber auch der Gefäße und Nerven. In der Folge können sich Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Lebersversagen, Sehstörungen und Neuropathien manifestieren (7-9).

Die Veränderung des Stoffwechsellmilieus im infiltrierten Knochenmark führt einerseits zur Aktivierung von Osteoklasten und andererseits zur Hemmung von Osteoblasten. Es folgt ein fokaler Knochenabbau, der in schmerzenden Osteolysen sowie einer Neigung zu Spontanfrakturen resultiert. Gleichzeitig steigt der Kalziumspiegel im Blut, was zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Antriebslosigkeit, Muskelschwäche und Verwirrtheit bis hin zu Psychosen führen kann (10, 11).

Zusammenfassend verursachen entartete Plasmazellen vielfältige, systemische Symptome, die bei Patienten zu einem hohen Leidensdruck mit einer zunehmenden deutlichen Einschränkung der Alltagsbewältigung und der Reduzierung der Lebensqualität führen.

### **Tumorabwehr durch das Immunsystem**

Das Immunsystem von Patienten mit einem Multiplen Myelom wird durch die Krankheit in seiner Funktionsfähigkeit stark eingeschränkt (12-14). So tragen verminderte Spiegel von physiologischen und schützenden Antikörpern sowie die Einschränkung der Bildung von Immunzellen im Knochenmark zu einer partiellen Immundefizienz bei (15). T-Zellen aber auch NK-Zellen (natürliche Killerzellen) spielen bei der Erkennung und der Zerstörung von entarteten Körperzellen – wie den Myelomzellen – eine entscheidende Rolle. Obwohl vorhanden, werden diese potenten Immunzellen durch die Myelomzellen in ihrer Funktion deutlich eingeschränkt, gleichzeitig werden regulatorische Immunzellen aktiviert (5). Die wichtige Funktion des Immunsystems im Kampf gegen entartete Zellen wird auf diese Art erheblich eingeschränkt. Ebenso vermindert ist die Fähigkeit zur Abwehr von Pathogenen, sodass es im Verlauf der Erkrankung auch zu sekundären Infektionen kommen kann (16, 17).

Die Krebsimmuntherapie basiert auf einer Stimulation der gegen die Myelomzellen gerichteten Immunantwort. Gelingt es, die Balance der Immunantwort in Richtung „Angriff der Myelomzellen“ zu verschieben, kann eine tiefgehende und langfristige Kontrolle der entarteten Myelomzellen durch das körpereigene Immunsystem gelingen (18, 19). Neben dem unten ausführlich beschriebenen Mechanismus der gegen Cluster of Differentiation (CD) 38 gerichteten Immuntherapie befinden sich weitere Therapien in der Entwicklung, die auf der Ausbildung einer starken und anhaltenden, gegen die Myelomzellen gerichteten, Immunantwort basieren (20).

### **Das Oberflächenprotein CD38**

Myelomzellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche in sehr hoher Anzahl das Transmembranprotein CD38. Die CD38 Expression ist dabei weitgehend unabhängig vom Stadium der Erkrankung, von Anzahl und Art der Vortherapien sowie von genomischen Risikofaktoren (21-24).

CD38 wird auch von anderen lymphoiden und myeloiden Zellen sowie weiteren Geweben exprimiert, jedoch in deutlich geringerer Zahl und Dichte (24).



CD38 stellt mit seiner extrazellulären Domäne einen Rezeptor für CD31 dar. Gleichzeitig fungiert CD38 aber auch als Ekto- und Endoenzym. Beide Funktionen können – vor allem unter Berücksichtigung eines sehr hohen Expressionslevels – zu einer Modulation des Immunsystems führen, wie folgend erläutert wird:

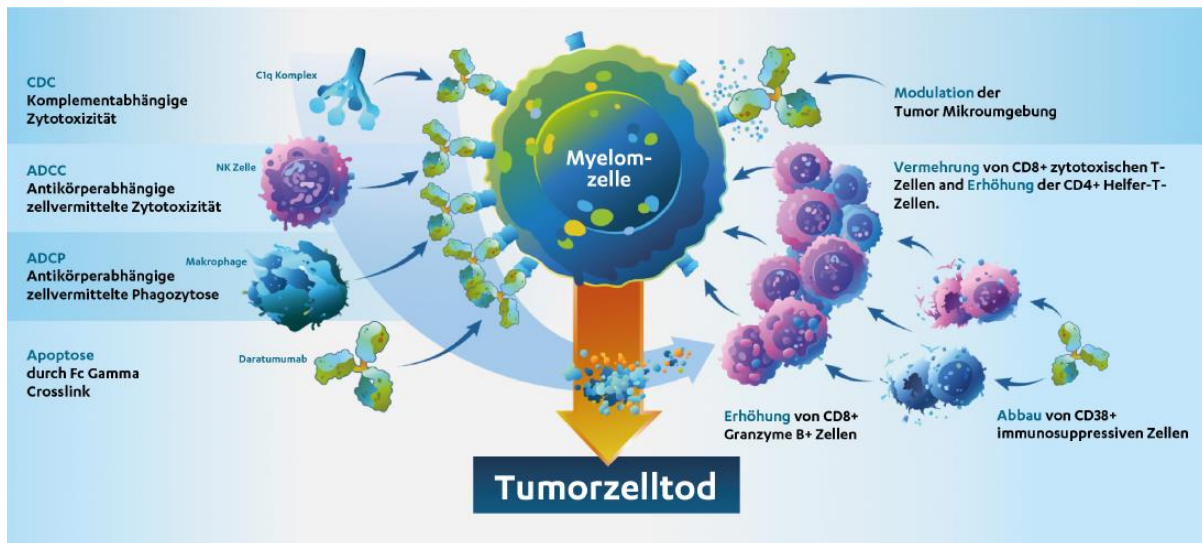
Als Rezeptor vermittelt CD38 zum Beispiel die Adhäsion von zirkulierenden Lymphozyten und endothelialen Zellen. In Folge der Rezeptoraktivierung kommt es über verschiedene Signalwege auch zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells, nuklearer Faktor kappa B) und damit zum Verstärken von Zellproliferation (25).

CD38 besitzt eine katalytische Funktion in der Synthese von Adenosin Diphosphat Ribose (ADPR) beziehungsweise zyklischem ADPR (cADPR). Diese Moleküle dienen als Botenstoffe und können einerseits kalziumabhängige Signalwege in der Zelle aktivieren (22), gleichzeitig wirken diese Produkte jedoch auch immunmodulierend und können Immunzellen in der Nähe der CD38 exprimierenden Zelle in ihrer Funktion inhibieren. Auf diesem Weg entsteht eine Art Schutzwall um die Myelomzelle, die Immunzellen keinen Zugriff auf diese gewährt (25-27).

CD38 bietet sich demnach als spezifische Zielstruktur bei der Krebsimmuntherapie an, weil es auf den Myelomzellen hoch exprimiert ist, während die Expression auf anderen Körperzellen eher gering ist. Damit sind geringe off-tumor Effekte zu erwarten. Des Weiteren entfaltet CD38 eine direkte immunmodulierende Wirkung, die der Myelomzelle einen Schutz vor dem Immunsystem bietet (21-23).

### **Daratumumab ruft eine starke Immunantwort gegen Myelomzellen hervor**

Daratumumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 $\kappa$ , welcher spezifisch mit hoher Affinität den extrazellulären Anteil des Oberflächenproteins CD38 bindet, das auf Myelomzellen stark exprimiert wird (28). Dies ermöglicht die Entfaltung verschiedener unabhängiger und sich teilweise ergänzender Wirkmechanismen, die eine Stärkung der Immunantwort gegen die Myelomzellen zur Folge haben und letztlich zu einer effizienten Elimination der Myelomzellen führen (29) (Abbildung 2-1).



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

Quelle: Modifiziert nach (29)

Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

### Immunvermittelte Elimination von Myelomzellen

Daratumumab bindet an die extrazelluläre Domäne von CD38 und löst in der Folge direkte immunvermittelte Mechanismen aus, die zu einer Zerstörung der Myelomzellen führen:

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 (28).
2. *Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis; ADCP): Makrophagen und andere zur Phagozytose befähigte Immunzellen erkennen und phagozytieren die mit Daratumumab markierten Myelomzellen (30).
3. *Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity; ADCC): NK-Zellen werden über die konstante Region von Daratumumab rekrutiert und zur Ausschüttung zytolytischer Proteine (z. B. Perforin, Granzyme) angeregt. Dies bewirkt die Perforation der Zellwand und in der Folge die Induktion von Apoptose der Myelomzellen (28).

### Quervernetzung auf der Zelloberfläche induziert Apoptose

4. Die Bindung von Daratumumab an CD38 exprimierende Zellen führt zu einer Maskierung dieser Zellen mit Fc-Fragmenten des Antikörpers. Diese Fc-Fragmente können mit FcγR auf anderen Zellen interagieren. Durch eine Kreuzvernetzung vieler Antikörper auf der Zelloberfläche kommt es zur Induktion von Apoptose und damit einem Absterben der Myelomzelle (31).

**Immunmodulation durch Daratumumab**

5. *Veränderung der molekularen Mikroumgebung der Myelomzellen:* CD38 besitzt katalytische Domänen für die Synthese von ADPR und cADPR aus Nicotinamid Adenin Dinukleotid (NAD<sup>+</sup>). ADPR und cADPR werden weiter zu Adenosinmonophosphat (AMP) und Adenosin verstoffwechselt. Hohe Konzentrationen von Adenosin können zum einen die Inhibition von Immunzellen zur Folge haben, andererseits auch wachstumsfördernd auf die Myelomzelle wirken. Eine zumindest partielle Hemmung der ADPR und cADPR Synthese durch die Bindung von Daratumumab könnte somit indirekt sowohl zu einer reduzierten Proliferation der Myelomzellen als auch einer verstärkten Immunantwort gegen die Myelomzellen beitragen und somit das Überleben der Myelomzellen vermindern (25, 32).
6. *Immunstimulation gegen Myelomzellen:* Verschiedene Mechanismen stellen eine Balance des Immunsystems sicher, um überschießende Immunreaktionen zu vermeiden. Ein Mechanismus zur Unterdrückung von Immunantworten wird über regulatorische T- und B-Zellen (Treg, Breg) und myeloide Suppressorzellen (myeloid derived suppressor cells, MDSC) sichergestellt (33). Tumore und andere entartete Zellen schaffen häufig ein Mikromilieu, welches zu einer Anreicherung suppressiver Immunzellen führt und somit die Tumorzellen vor einer Elimination durch Effektorzellen des Immunsystems schützt (34).

CD38 ist ebenfalls auf diesen suppressiven Immunzellen exprimiert und Daratumumab kann über die oben genannten Mechanismen dazu beitragen, diese suppressiven Zellen ebenfalls zu neutralisieren (29). In der Folge kommt es zu einem Anstieg der aktivierten Effektorzellen im Knochenmark und zu einer vermehrten Aktivität des Immunsystems gegen die Myelomzellen (29).

Daratumumab moduliert somit über die Beeinflussung der Mikroumgebung des Knochenmarks das Immunsystem und erlaubt eine stärkere immunologische Kontrolle der Myelomzellen.

**Wirkmechanismen von Daratumumab im Kontext anderer Therapiebausteine beim Multiplen Myelom**

Die spezifische Bindung von Daratumumab an CD38 bewirkt wie oben beschrieben verschiedene direkte und indirekte stimulatorische Prozesse, in deren Folge das Immunsystem effektiv gegen Myelomzellen vorgehen kann. Dabei zeigt Daratumumab synergistische Effekte bei Kombinationstherapien. In Verbindung mit anderen Wirkstoffen aus verschiedenen Wirkstoffklassen (Chemotherapeutika, IMiDs, Proteasominhibitoren, Kortikosteroide) kann Daratumumab in verschiedenen Therapielinien als sehr effizienter und vielseitig einsetzbarer Baustein der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt werden – sowohl im Zusammenhang mit einer Stammzelltransplantation als auch bei Patienten, die für eine solche nicht in Frage kommen (35-37).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <sup>b</sup> oder <b>Bortezomib, Melphalan und Prednison<sup>b</sup></b> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Ja	31.08.2018 <sup>c</sup>	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison. c: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf Darzalex® in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet (Tabelle 2-3) stammen aus der Fachinformation von Darzalex® (Stand Juni 2023 bzw. Februar 2023) (35, 36). 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 Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL) Amyloidose.	23.06.2021
Darzalex® ist indiziert 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.	23.06.2021
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 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 Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	20.05.2016

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet (Tabelle 2-4) stammen aus der Fachinformation von Darzalex® (Stand Juni 2023 bzw. Februar 2023) (35, 36).

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zu den Informationen aus Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation von Darzalex® (Stand Juni 2023 bzw. Februar 2023) (35, 36) und öffentlich zugänglichen sowie internen Quellen. Alle Referenzen sind in Abschnitt 2.4 hinterlegt.

## 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. Attaelmannan M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-1238.
2. 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 : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK. 2018;32(9):1883-1898.
3. 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):172-190.
4. Wei A, Juneja S. *Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms*. J Clin Pathol. 2003;56(6):406-411.
5. Leblay N, Maity R, Hasan F, Neri P. *Deregulation of Adaptive T Cell Immunity in Multiple Myeloma: Insights Into Mechanisms and Therapeutic Opportunities*. Frontiers in Oncology. 2020;10.
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. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougnot B, Aucouturier P. *Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level*. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7):1558-1565.
8. Ganeval D MF, Preud'homme JL, Noël LH, Morel-Maroger L, Droz D, Brouet JC, Mery JPH, J-P Grünfeld. *Visceral Deposition of Monoclonal Light Chains and Immunoglobins: A Study of Renal and Immunopathologic Abnormalities*. Adv Nephrol Necker Hosp. 1982;11:25 1982:25-63.
9. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. *Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis*. Ann Intern Med. 1990;112(6):455-464.
10. Lentzsch S, Ehrlich LA, Roodman GD. *Pathophysiology of multiple myeloma bone disease*. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(6):1035-1049, viii.
11. Oyajobi BO. *Multiple myeloma/hypercalcemia*. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S4.
12. Dasanu CA. *Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma*. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):257-263.
13. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2007;138(5):563-579.
14. 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):1570-1582.
15. 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):176-183.

16. Pérez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, Moro MJ, Martin-Nuñez 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):1296-1305.
17. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma.* *Hematol Oncol.* 2003;21(1):33-42.
18. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer.* *Eur J Pharmacol.* 2009;625(1-3):41-54.
19. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research.* *N Engl J Med.* 2012;366(23):2207-2214.
20. Minnie SA, Hill GR. *Immunotherapy of multiple myeloma.* *The Journal of Clinical Investigation.* 2020;130(4):1565-1575.
21. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. *Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors.* *Leuk Res.* 2001;25(1):1-12.
22. 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):482-488.
23. 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):841-886.
24. 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):469-477.
25. Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. *Daratumumab granted breakthrough drug status.* *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(4):445-452.
26. Chillemi A, Zaccarello G, Quarona V, Lazzaretti M, Martella E, Giuliani N, et al. *CD38 and bone marrow microenvironment.* *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014;19:152-162.
27. 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):207-217.
28. 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):1840-1848.
29. 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):3037-3037.
30. 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):4054-4054.
31. 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):807-813.
32. 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):25602-25618.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Ostrand-Rosenberg S. *Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity*. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18(1):11-18.
34. 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.
35. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Juni 2023. 2023.
36. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung*. Stand: Februar 2023. 2023.
37. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA, et al. *Daratumumab in multiple myeloma*. *Cancer*. 2019;125(14):2364-2382.