Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 7
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 14

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 7
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 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)
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Breg	Regulatorische B-Zellen
B-Zellen	Bursa fabricii-Zellen / Bone Marrow-Zellen
Ca	Calcium
cADPR	Zyklische Adenosindiphosphat-Ribose (Cyclic Adenosine Diphosphate Ribose)
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
EU	Europäische Union
Fc-Fragment	Fragment, kristallisierbar (Fragment Crystallisable)
FcγRII	Fcγ-Rezeptor II
HL	Hyperdiploid-ähnlich (Hyperdiploid-like)
HSC	Hämatopoetische Stammzelle (Hematopoietic Stem Cell)
IFNγ	Interferon gamma
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMiD	Immunmodulatorisches Imid-Arzneimittel(Immunomodulatory Imide Drug)
KIRs	Killer Immunoglobulin-like Receptors
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MAC	Membranangriffskomplex (Membrane Attack Complex)
MDSC	Myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cells)

Mϕ	Makrophage
NAD^+	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NF-κB	Nuklearer Faktor Kappa B (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PD	Programmed Cell Death Protein
PD-L	Programmed Cell Death Ligand
PZN	Pharmazentralnummer
TGF-β	Transforming Growth Factor beta
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
Treg	Regulatorische T-Zellen
T-Zellen	Thymus-Zellen

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf geschlechtsspezifische Endsilben verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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:	L01FC02
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
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 ist eine maligne, hämatologische Erkrankung im Bereich der B-Zell Lymphome. Es macht etwa 1 % aller Krebserkrankungen aus, stellt jedoch unter den Blutkrebserkrankungen mit etwa 10 % die zweithäufigste Erkrankung dar (Rajkumar 2022; RKI 2023). Das Multiple Myelom hat seinen Ursprung in der unkontrollierten Vermehrung von Plasmazellen. Normale Plasmazellen üben durch die Produktion von Antikörpern eine zentrale Funktion in der Immunabwehr aus und sind vor allem im Knochenmark angesiedelt. Beim Multiplen Myelom 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 hat häufig eine Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen bzw. von Immunglobulin-Fragmenten (als M-Protein oder Paraprotein bezeichnet) zur Folge. Hiermit geht eine Reihe an schwerwiegenden, zu Beginn der Erkrankung aber oft unspezifischen, Symptomen einher (AWMF 2022; 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 (AWMF 2022). 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 Multiplen Myeloms (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 Multiple Myelom zu Endorganschäden durch Ablagerungen der M-Proteine und Infiltration der Myelomzellen in verschiedene Organsysteme (Kyle 2009).

Das Multiple Myelom gilt derzeit als unheilbar. Bei den aktuell verfügbaren Therapieoptionen kommt es wiederholt zu Rezidiven bzw. zunehmender Refraktärität. Trotz Behandlung führt das Multiple Myelom zum Tod mit krankheitsbedingten, schweren Infektionen und Nierenversagen als Haupttodesursachen (AWMF 2022; 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 Cluster of Differentiation (CD)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 2 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-κB) (Vallario 1999). Der NF-κB-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 (Vrábel 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 Adenosindiphosphat-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 Multiplen Myelom besonders ausgeprägt und führt zu einer sehr hohen Zahl und Dichte an CD38 auf der Zelloberfläche, sowohl bei therapienaiven als auch bereits therapierten Patienten mit Multiplem Myelom (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 Multiplen Myeloms 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 Ig (Immunglobulin)G1 κ-Antikörper (Monoclonal Antibody, 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.

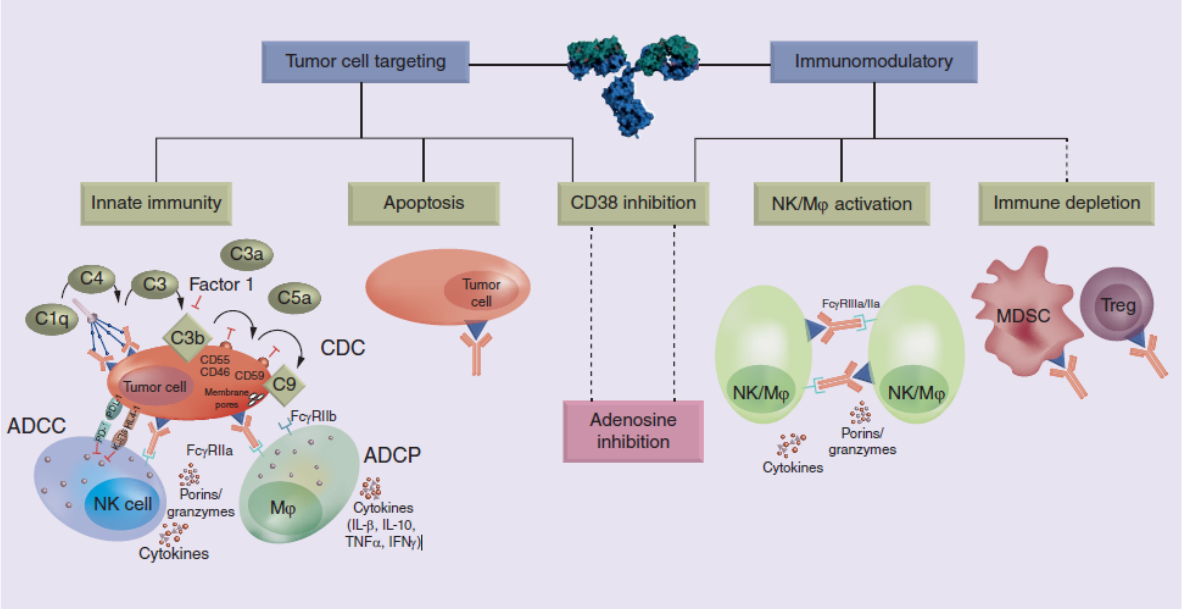

Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Isatuximab

ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity); ADCP: Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis); CD: Cluster of Differentiation; CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity); FcγRII: Fcγ-Rezeptor II; HL: Hyperdiploid-ähnlich (Hyperdiploid-like); IFNγ: Interferon gamma; IL: Interleukin; KIRs: Killer Immunoglobulin-like Receptors; Mφ: Makrophage; MDSC: Myeloide Suppressorzelle (Myeloid-Derived Suppressor Cell); NK: Natürliche Killerzelle; PD: Programmed Cell Death Protein; PD-L: Programmed Cell Death Ligand; TNFα: Tumornekrosefaktor alpha; Treg: Regulatorische T-Zellen.

Quelle: (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 zytotoxisch auf die Myelomzelle wirken. Auch für Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile und γδ-T-Zellen wurde bereits das Potenzial für eine ADCC

nachgewiesen. Allerdings ist ihre Funktion in der durch Anti-CD38-Antikörper induzierten ADCC weiterhin nicht vollständig 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 gebundenen 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 über das Caspase-Protein Caspase-3 sowie über Lysosomen-vermittelte Wege (Jiang 2016; van de Donk 2018b).

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 Calcium $(Ca)^{2+}$-Mobilisator wiederum stimulierend auf immunregulatorische Funktionen aus (Bannas 2018; Ellis 2008; Howard 1993; Richardson 2018). Indem Isatuximab als ein Anti-CD38-spezifischer 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 Multiplen Myelom ist die CD38-Expression bei regulatorischen T-Zellen (Treg), B-Zellen (Breg) und myeloiden Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC) erhöht, wodurch ihre immunsupprimierende Aktivität steigt. Dies hat zur Folge, dass die Aktivität des Immunsystems beim Multiplen Myelom im Vergleich zu dem Immunsystem eines gesunden Menschen reduziert ist und sich Myelomzellen dem Immunsystem leichter entziehen können. Isatuximab hemmt die supprimierende 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 Treg und reduziert die Ausschüttung der

inhibitorischen Zytokine dieser Zellen (Transforming Growth Factor beta, (TGF-β) und Interleukin (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 immunmodulatorische Wirkstoffe (Immunomodulatory Imide Drug, IMiD) synergistisch weiter steigern. 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 Multiplen Myeloms 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 Multiplen Myeloms 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 Multiplen Myeloms dar. Die synergistisch wirkenden Effekte von Isatuximab mit einem Proteasom-Inhibitor (z. B. Bortezomib, Carfilzomib) und/oder einem Immunmodulator (z. B. Lenalidomid, Pomalidomid) ermöglichen daher die Anwendung von Isatuximab als Teil einer Kombinationstherapie nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie und als neuer Kombinationspartner bereits etablierter Therapien bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

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 Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	nein	20.01.2025	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet (AWG) sind aus der Fachinformation von SARCLISA® mit Stand Januar 2025 entnommen (Sanofi 2025).

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 indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	30.05.2020
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).	15.04.2021

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 Januar 2025 entnommen (Sanofi 2025).

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 2025). 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Goldner W. 2016. *Cancer-Related Hypercalcemia.* Journal of oncology practice 12 (5), S. 426–432.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Rajkumar S. V. 2022. *Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management.* American journal of hematology 97 (8), S. 1086–1107.
20. 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.
21. 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.
22. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 28.01.2025.
23. 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.
24. 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.
25. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025*.
26. Stewart A. F. 2005. *Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer.* The New England journal of medicine 352 (4), S. 373–379.
27. Tai Y.-T. und Anderson K. C. 2017. *Targeting CD38 alleviates tumor-induced immunosuppression.* Oncotarget 8 (68), S. 112166–112167.

28. Vallario A., Chilosi M., Adami F. et al. 1999. *Human myeloma cells express the CD38 ligand CD31.* British journal of haematology 105 (2), S. 441–444.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Vrábel D., Pour L. und Ševčíková S. 2019. *The impact of NF-κB signaling on pathogenesis and current treatment strategies in multiple myeloma.* Blood reviews 34, S. 56–66.