

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Johnson & Johnson

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

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	12
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.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab	9

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
Breg-Zellen	Regulatorische B-Zellen
C1q	Komplementkomponente 1q
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
EU	Europäische Union
Fc	Freie Kette (Free Chain)
Ig	Immunglobuline
MDSC	Myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell)
NF-κB	Nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells)
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
PZN	Pharmazentralnummer
Treg-Zellen	Regulatorische T-Zellen

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:	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			

Für die in diesem Verfahren zu bewertenden Indikationserweiterungen in der systemischen AL-Amyloidose 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.

Systemische Leichtketten (AL-) Amyloidose

Die systemische Leichtketten (AL-) Amyloidose (im Folgenden als AL-Amyloidose bezeichnet) ist eine 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).

Eine Amyloidose kann im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten. Bei 90% der Patienten entspricht die zugrundeliegende Plasmazelldyskrasie einer monoklonalen Gammopathie oder einem asymptomatischen Multiplen Myelom. Nur ca. 10% sind an einem symptomatischen Multiplen Myelom oder einem B-Zell-Lymphom erkrankt (5). Durch die dem Multiplen Myelom und der AL-Amyloidose gemeinsamen Pathophysiologie sind eine Vielzahl der zur Behandlung des Multiplen Myeloms wirksamen Therapien auch in den Leitlinien zur Behandlung der AL-Amyloidose beschrieben (5).

Die systemische AL-Amyloidose ist potenziell lebensbedrohlich. Wird die Erkrankung nicht schnell und effektiv behandelt, kommt es durch die fortschreitende Organfunktions-einschränkung zum Organversagen der lebenswichtigen Organe Herz, Niere und Leber (6). Die Anzahl und das Ausmaß der Organbeteiligung haben eine prognostische Relevanz (5).

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 bei beiden Erkrankungen fördern könnten (7, 8). Die von den klonalen Plasmazellen der AL-Amyloidose gebildeten amyloidogenen 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 (7, 9, 10).

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 (11). Diese durch Aggregation der leichten Ketten entstehenden Amyloidablagerungen können in allen Organen (mit Ausnahme des zentralen Nervensystems) auftreten (12) und verursachen eine fortschreitende Organfunktionseinschränkung bis hin zum Organversagen (6, 13-16).

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.

Die häufigsten Organmanifestationen sind das Herz und die Nieren, aber auch die Leber, das periphere Nervensystem, das Weichteilgewebe und der Verdauungstrakt (16, 17).

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 (16, 18). Klinisch ist die Herzbeteiligung gekennzeichnet durch Symptome einer Herzinsuffizienz mit Atemnot bei Belastung und ggf. in Ruhe, Ödemen und Pleuraergüssen (19). Auch Herzrhythmusstörungen können auftreten und Schwindel, Synkopen 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 oder einen Herzinfarkt auslösen (19).

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 Patienten mit AL-Amyloidose eine signifikant schlechtere durchschnittliche Ausgangs-Lebensqualität als bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebsarten und ähnlich niedriger Ausgangs-Lebensqualität wie bei Hospizpatienten gezeigt (20, 21).

Das Oberflächenprotein Cluster of Differentiation (CD)38

Die klonalen, d. h. von einer gemeinsamen entarteten Vorläuferzelle abstammenden, Plasmazellen 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 (22-24). 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.

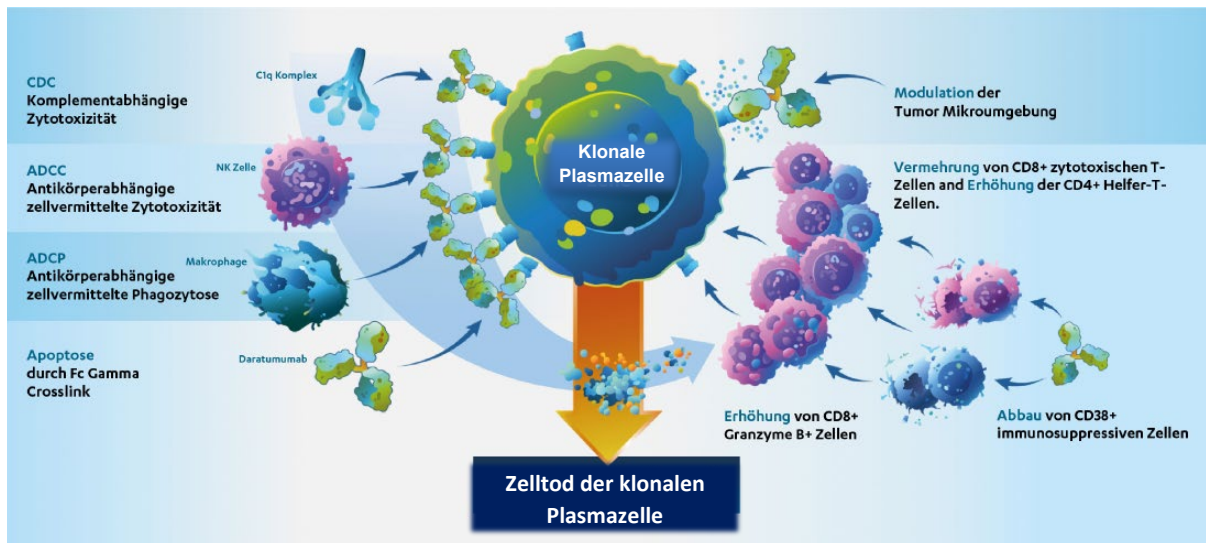
Als Rezeptor vermittelt CD38 eine intrazelluläre Signalkaskade und ist so an Adhäsionsprozessen zwischen zirkulierenden Lymphozyten und endothelialen Zellen beteiligt. Die Bindung eines agonistischen Liganden (z. B. CD31) führt unter anderem zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors nuklearer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells, NF-κB). Dieser Signalweg spielt eine wichtige Rolle für das Zellüberleben und die gesteigerte Zellproliferation (25).

CD38 besitzt neben dieser Funktion als Rezeptor auch eine enzymatische Funktion und bewirkt einerseits die Synthese von Signalmolekülen im Kalziumhaushalt (26) und andererseits im Zusammenspiel mit weiteren Enzymen die Produktion des Nukleosids Adenosin im Extrazellulärraum. Neben anderen Funktionen im Organismus hemmt Adenosin verschiedene Immunzellen, wodurch es die klonale Plasmazelle vor dem Zugriff des Immunsystems schützt (25, 27, 28). CD38 stellt daher eine ideale Struktur für eine zielgerichtete Therapie zur Bekämpfung der klonalen Plasmazellen bei der AL-Amyloidose unter Schonung anderer Zellstrukturen dar (26, 29-31).

Auch beim Multiplen Myelom wird in den klonalen Plasmazellen CD38 exprimiert. Aus diesem Grund ist das beim Multiplen Myelom wirksame Daratumumab auch bei der Behandlung der AL-Amyloidose wirksam.

Wirkmechanismus von Daratumumab

Daratumumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1κ, welcher spezifisch gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist, das auf den klonalen Plasmazellen überexprimiert wird. Daratumumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den extrazellulären Anteil von CD38 (32). 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 (33), in der Folge dargestellt an klonalen Plasmazellen des Multiplen Myeloms (Myelomzellen) und der AL-Amyloidose (Abbildung 2-1).



Abkürzungen: ADCC: Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity); ADCP: Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis); C1q: Komplementkomponente 1q; CD: Cluster of Differentiation; CDC: Komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity); Fc: freie Kette (Free Chain); NK Zelle: Natürliche Killer-Zelle.

Quelle: Modifiziert nach (33)

Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von Daratumumab

Direkte Immunwirkung

Durch die Überexpression von CD38 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 entarteten Plasmazelle gesetzt und damit die Lyse und der Tod der entarteten Plasmazelle eingeleitet wird (32).
2. *Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Phagocytosis, ADCP): Makrophagen und andere zur Phagozytose befähigte Immunzellen erkennen die mit Daratumumab markierten CD38 überexprimierenden entarteten Plasmazellen und phagozytieren diese (34).
3. *Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität* (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC): Effektorzellen/Immunzellen, z. B. NK-Zellen (NK: Natürliche Killer), werden angelockt. 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 entarteten Plasmazellen (32).

Direkte Apoptose-Induktion durch Quervernetzung

4. Durch an der entarteten Plasmazelle gebundenes Daratumumab kann, ausgelöst durch Quervernetzung (Cross-Linking) der konstanten Daratumumab Fragmente (Fc-Teil) z. B. mittels Fc-Rezeptoren, die Apoptose der entarteten Plasmazellen ausgelöst werden (35).

Systemische, immunvermittelte Wirkung

5. *Veränderung des Mikromilieus mit Demaskierung der entarteten Plasmazellen:* CD38 ist über einen katalytischen Bereich seines extrazellulären Anteils an der Aufrechterhaltung des extrazellulären Adenosin-Gleichgewichts beteiligt. Aufgrund der Überexpression von CD38 auf entartete Plasmazellen kommt es in der Umgebung der entarteten Plasmazelle 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 entarteten Plasmazellen nicht länger gehemmt wird (36). Dieser Teil des Wirkmechanismus beeinflusst das Mikromilieu im Knochenmark und verringert die Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer entarteten Plasmazelle (25).
6. *Immunstimulation gegen entartete Plasmazellen:* 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 (37). Im Falle einer malignen Erkrankung wie der AL-Amyloidose ist die Balance zwischen immunsuppressiven und immunstimulierenden Mechanismen gestört und das Immunsystem in seiner Aktivität gebremst, sodass der Tumor der Kontrolle des Immunsystems entkommt und fortschreitend wächst (38).

Die immunsuppressiv wirkenden Treg-, Breg-Zellen und MDSC exprimieren CD38, wenn auch in geringerem Ausmaß als entartete Plasmazellen, 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 (33). 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 entarteten Plasmazellen 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.

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 entartete Plasmazellen 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 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 (33), was 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 (39).

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 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 ^a
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose.	ja	Decision date: 21.06.2021 Notification date: 23.06.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: 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 <i>Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	21.10.2024
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Pomalidomid und Dexamethason</i> 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.	21.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	20.01.2020
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib, Melphalan und Prednison</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom , die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	19.11.2019 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) 31.08.2018 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Lenalidomid und Dexamethason</i> oder <i>Bortezomib und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplen Myelom , die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als <i>Monotherapie</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem 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: Oktober 2024. 2024.
2. Attalman M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-8.
3. Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. *Systemic amyloidoses*. Annu Rev Biochem. 2013;82:745-74.
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. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. *Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) -Amyloidose)*. 2022 [Abgerufen am: 28.01.2025]. www.onkopedia.com.
6. Palladini G, Milani P, Merlini G. *Management of AL amyloidosis in 2020*. Blood. 2020;136(23):2620-7.
7. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. *AL amyloidosis*. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:54.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mahmood S, Palladini G, Sanchurawala V, Wechalekar A. *Update on treatment of light chain amyloidosis*. Haematologica. 2014;99(2):209-21.
12. Merlini G, Stone MJ. *Dangerous small B-cell clones*. Blood. 2006;108(8):2520-30.
13. Gertz MA. *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment*. Am J Hematol. 2020;95(7):848-60.
14. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Stork S. *Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease*. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(10):159-66.
15. Schönland SO, Bochtler T, Kristen AV, Ho AD, Hegenbart U. *Aktuelle Diagnostik und Therapie der Leichtkettenamyloidose*. Pathologe. 2009;30(3):205-11.
16. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis*. Blood Rev. 2020;40:100636.
17. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchurawala V, Schonland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. *Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):38.
18. Palladini G, Merlini G. *What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?* Blood. 2016;128(2):159-68.

19. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Buchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK)*. Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479-506.
20. 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.
21. 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.
22. 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 B Clin Cytom. 2018;94(5):611-20.
23. 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.
24. 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.
25. Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. *Daratumumab granted breakthrough drug status*. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23(4):445-52.
26. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. *Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors*. Leuk Res. 2001;25(1):1-12.
27. 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(1):152-62.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Overdijk MB, Verploegen S, Marijn B, van Egmond M, Groen RWJ, Martens ACM, et al. *Phagocytosis Is A Mechanism of Action for Daratumumab*. Blood. 2012;120(21):4054.

35. 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.
36. 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.
37. Ostrand-Rosenberg S. *Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity*. Curr Opin Genet Dev. 2008;18(1):11-8.
38. 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.
39. Kastritis E, Dimopoulos MA. *Recent advances in the management of AL Amyloidosis*. Br J Haematol. 2016;172(2):170-86.