

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	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1 Abgrenzung des aktiven Multiplen Myeloms von seinen Vorstufen, die sich durch ihre Progressionswahrscheinlichkeit unterscheiden	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismen von Daratumumab.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
MM	Multiples Myelom
MDSC	myeloide Suppressorzellen (Myeloid-Derived Suppressor Cell)
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MRT	Magnetresonanztomografie
NAD ⁺	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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SMM	Schwelendes / Smouldering Multiples Myelom
Treg	regulatorische T-Zellen
z. B.	zum Beispiel

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

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
16354059	EU/1/16/1101/004	1800 mg	1 Stück, N1
Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter; N1: kleinste Packungsgröße; PZN: Pharmazentralnummer.			

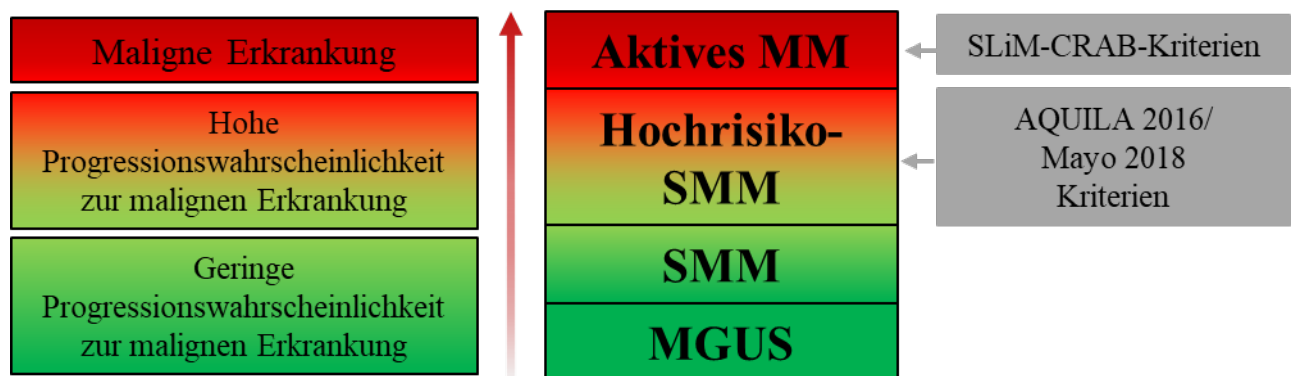
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Das Schwelende oder Smouldering Multiple Myelom (SMM) und das Multiple Myelom (MM) sind eng miteinander verbundene Indikationen. Das SMM ist eine asymptomatische Vorstufe des MM (1, 2) Trotz der daraus resultierenden Ähnlichkeiten gibt es bedeutende Unterschiede, auf die im Folgenden in separaten Abschnitten eingegangen wird. Zunächst wird das SMM näher beleuchtet, folgend das Multiple Myelom.

Das Schwelende Myelom – die Vorstufe des Multiplen Myeloms

Beim SMM handelt es sich um einen Zustand, der auf Basis der aktuell gültigen diagnostischen Kriterien zwischen der Monoklonalen Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) und dem MM eingeordnet wird (s. Abbildung 2-1) (3). Patienten mit SMM haben zwar ein Tumorleiden, aber noch keine MM-spezifischen Krankheitszeichen. Sie weisen jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko auf, in ein aktives MM überzugehen (1, 2, 4) (s. Abbildung 2-1).



Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (5).

Abbildung 2-1 Abgrenzung des aktiven Multiplen Myeloms von seinen Vorstufen, die sich durch ihre Progressionswahrscheinlichkeit unterscheiden

Das klinische Erscheinungsbild des SMM

Bei den meisten Patienten beginnt die Erkrankung schleichend. Obwohl das SMM per Definition asymptomatisch ist, können in Einzelfällen unspezifische Symptome wie Fatigue,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Schwäche oder Schmerzen auftreten (6) Diese sind jedoch nicht Ausdruck einer Organbeteiligung, sondern eher auf die monoklonale Proteinbildung oder die immunologische Veränderung zurückzuführen (7) Daher entdecken Ärzte ein MM [oder seine Vorstufen] häufig als Zufallsbefund bei einer Blut- oder Urinuntersuchung (8).

Diagnosekriterien

Das SMM wird seit den 2014 aktualisierten International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien (9) diagnostisch erfasst durch das Vorhandensein von

- Klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10 - 60\%$ und/oder
- Monoklonales Protein (M-Protein) im Serum $\geq 30\text{ g/l}$ und/oder
- M-Protein im Urin $\geq 500\text{ mg/24 h}$ (nur beim Leichtkettentyp) und
- Nicht nachweisbaren Endorganschäden (10)

Die Grundlagen der Diagnose eines Multiplen Myeloms und somit auch der Einleitung der Erstlinientherapie bilden die SLiM-CRAB Kriterien der IMWG (10, 11). Die SLiM-Kriterien fragen den Anteil klonaler Plasmazellen an allen Knochenmarkszellen ab (S \geq Sixty percent ($\geq 60\%$)), die Erhöhung des Leichtkettenquotienten im Serum (Li=Leichtkettenquotient im Serum ≥ 100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)) sowie das Vorhandensein fokaler Läsionen an den Knochen (M ≥ 1 fokale Läsion $> 1\text{ cm}$ nachgewiesen durch Magnetresonanztomografie (MRT)).

Die CRAB-Kriterien berücksichtigen die Parameter Hyperkalzämie C, Niereninsuffizienz R, Anämie A sowie Knochenbeteiligung B, die aussagekräftig für einen weiten Teil des klinischen Erscheinungsbildes des Multiplen Myeloms sind. Die international konsentierten Grenzwerte berücksichtigen ein Vorliegen von durch die Krankheit ausgelösten Organschäden.

Die Behandlung des Schwelenden Multiplen Myeloms

Die Leitlinien empfehlen aktuell keine Behandlung des SMM, sondern ein beobachtendes Abwarten mit regelmäßigen Kontrollen, in dem alle 3 bis 6 Monate Verlaufskontrollen durchgeführt werden sollten, um frühzeitig Anzeichen einer Progression zu erkennen (11).

Patienten mit einem SMM haben zwar ein Tumorleiden, aber noch keine MM-spezifischen Krankheitszeichen, weshalb sie nicht in einer palliativen Therapiesituation sind (11, 12) Aus diesem Grund ist das wichtigste Therapieziel bei Patienten mit einem SMM das Aufrechterhalten dieses Stadiums und somit die Verzögerung der Zeit bis zur Diagnose des MM (12-15). Auch wenn nach der Diagnose eines MM mittlerweile für einige Patienten durch den Einsatz intensiver Therapiekombinationen das Erreichen einer Langzeitremission möglich ist, befinden sich viele Patienten bereits kurz nach Diagnosestellung des Multiplen Myeloms in einer palliativen Therapiesituation.

So fassen die Autoren des Abschlussberichts des BMBF-geförderten Forschungsprojekts „TRANSCAN V – iMMunocell: Entwicklung minimal-invasiver Verfahren zur Identifikation von Smouldering Myelom (SMM) Patienten“ zusammen: „Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne Erkrankung ausgehend von Plasmazellen im Knochenmark und gilt weiterhin als nicht heilbar. Trotz einer großen Anzahl an neuen Therapiemöglichkeiten, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, entstehen regelhaft Resistenzen gegen alle verfügbaren Medikamente. Eine realistische Chance auf Heilung scheint in der Vermeidung des Überganges aus der prämaligen Vorstufe dem Smouldering Multiplem Myelom (SMM) in das aktive, symptomatische MM zu liegen (16).“

Zudem wird durch das Aufrechterhalten des Zustands eines SMM das Auftreten von spürbaren und ggf. schwerwiegenden Symptomen verzögert bzw. sogar verhindert und somit eine normale Lebensqualität bewahrt (17). Teilnehmer mit MGUS oder SMM, die an einer Survey-Befragung im Vereinigten Königreich teilgenommen haben, empfahlen wirksame Präventionsbehandlungen, um so die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen aufrechtzuerhalten, da diese sehr wahrscheinlich die Unsicherheiten im Leben mit MGUS und SMM lindern könnten (18). Dabei gilt es auch die potenzielle Toxizität einer Intervention mit dem Behandlungsbedarf der Patienten in Einklang zu bringen (19).

Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom wird den Plasmazelldyskrasien zugeordnet (20-24). Damit nimmt diese Krankheit 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 (24). 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 (25).

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, Leberversagen, Sehstörungen und Neuropathien manifestieren (26-28).

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 (29, 30).

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 (31-33). So tragen verminderte Spiegel von physiologischen und schützenden Antikörpern sowie die Einschränkung der Bildung von Immunzellen im Knochenmark zu einer partiellen Immundefizienz bei (34). 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 (24). 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 (35, 36).

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 (37, 38). 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 (39).

Das Oberflächenprotein CD38

Myelomzellen exprimieren auf ihrer Zelloberfläche in sehr hoher Anzahl das Transmembranprotein CD38. Diese hohe CD38-Expression ist eng mit der Tumorentstehung und -progression verbunden, was das Protein zu einem attraktiven Ziel für therapeutische Interventionen macht. Die CD38 Expression ist dabei weitgehend unabhängig vom Stadium der Erkrankung, von Anzahl und Art der Vortherapien sowie von genomischen Risikofaktoren (40-

43). CD38 wird auch von anderen lymphoiden und myeloiden Zellen sowie weiteren Geweben exprimiert, jedoch in deutlich geringerer Zahl und Dichte (43).

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:

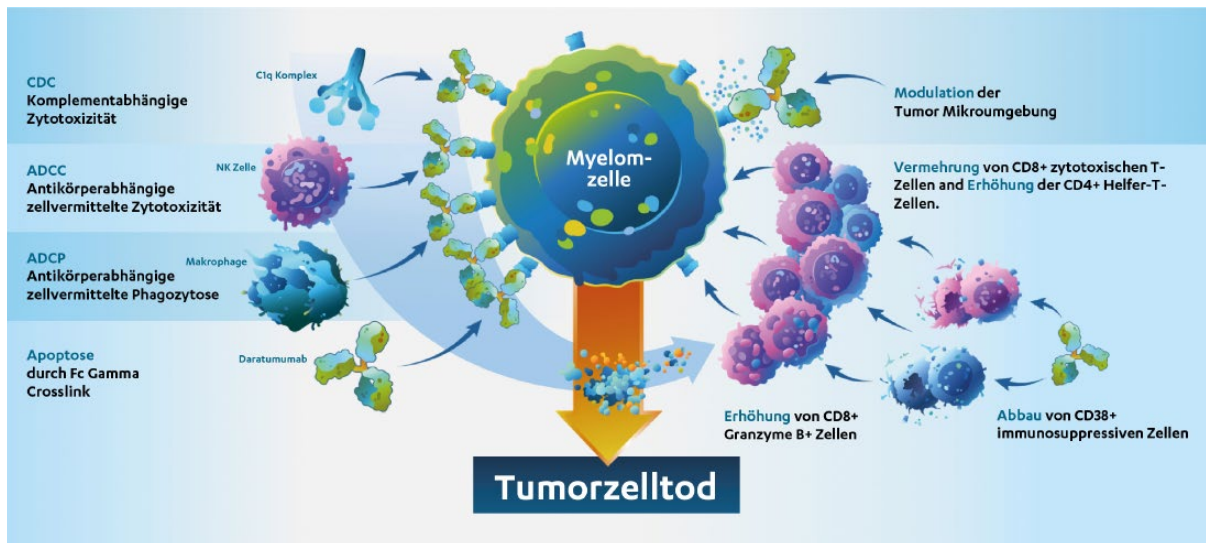
Als Rezeptor vermittelt CD38 zum Beispiel die Adhäsion von zirkulierenden Lymphozyten und endothelialen Zellen. In Folge der Rezeptoraktivierung kommt es über verschiedene Signalwege auch zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-Cells, nuklearer Faktor kappa B) und damit zum Verstärken von Zellproliferation (44).

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 (41), 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 (44-46).

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 (40-42).

Daratumumab ruft eine starke Immunantwort gegen Myelomzellen hervor

Daratumumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper des Typs IgG1 κ , welcher spezifisch mit hoher Affinität den extrazellulären Anteil des Oberflächenproteins CD38 bindet, das auf Myelomzellen stark exprimiert wird (47). 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 (48) (Abbildung 2-2).



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 (48)

Abbildung 2-2: 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 (47).
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 (49).
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 (47).

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 (50).

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⁺). 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 (44, 51).
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 (52). 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 (53).

CD38 ist ebenfalls auf diesen suppressiven Immunzellen exprimiert und Daratumumab kann über die oben genannten Mechanismen dazu beitragen, diese suppressiven Zellen ebenfalls zu neutralisieren. In der Folge kommt es zu einem Anstieg der aktivierten Effektorzellen im Knochenmark und zu einer vermehrten Aktivität des Immunsystems gegen die Myelomzellen (48).

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 (54, 55).

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 Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. ^b	ja	Notification date: 07.04.2025 Decision date: 04.04.2025	A
Daratumumab [®] ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwelendem multiplen Myelom, die ein hohes Risiko zur Entwicklung eines multiplen Myeloms haben.	ja	Notification date: 23.07.2025 Decision date: 18.07.2025	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Wortlaut basierend auf „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ aus der Fachinformation. 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[®] (Stand: Juli 2025) (54).

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 <i>neu diagnostiziertem Multiplen Myelom</i> , die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	21.10.2024
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit <i>neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose</i> .	21.06.2021
Darzalex® ist indiziert in Kombination mit <i>Pomalidomid und Dexamethason</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem 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 <i>neu diagnostiziertem Multiplen Myelom</i> , 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 <i>neu diagnostiziertem Multiplen Myelom</i> , 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 Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	28.04.2017
Darzalex® ist indiziert als <i>Monotherapie</i> für die Behandlung erwachsener Patienten mit <i>rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom</i> , 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® [Stand: Juli 2025] (54).

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 aus der Fachinformation von Darzalex® (Stand: Juli 2025) (54) 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. Kim EB, Yee AJ, Raje N. *Treatment of Smoldering Multiple Myeloma: Ready for Prime Time?* Cancers (Basel). 2020;12(5):1223.
2. Raje N, Yee AJ. *How We Approach Smoldering Multiple Myeloma.* J Clin Oncol. 2020;38(11):1119-1125.
3. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study.* Blood. 2009;113(22):5412-5417.
4. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. *Smoldering multiple myeloma.* Blood. 2015;125(20):3069-3075.
5. International Myeloma Foundation. *What Are Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Smoldering Multiple Myeloma, and Active Myeloma?* : 2025 [abgerufen am: 08.08.2025]. Verfügbar unter: <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm#:~:text=It%27s%20a%20benign%20precursor%20to,eventually%20progress%20to%20active%20myeloma.>
6. Jean-Baptiste M, Gries KS, Lenderking WR, Fastenau J. *Symptom burden and health-related quality of life impacts of smoldering multiple myeloma: the patient perspective.* J Patient Rep Outcomes. 2020;4(95).
7. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pugliese M, Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, et al. *Lymphocyte Subsets and Inflammatory Cytokines of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma.* Int J Mol Sci. 2019;20(2822).
8. gesund.bund.de. *Krankheiten: Multiples Myelom.* 2022 [abgerufen am: 23.05.2025]. Verfügbar unter: <https://gesund.bund.de/multiples-myelom>.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-548.
10. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom. Stand Oktober 2024.* 2024 [abgerufen am: 10.05.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Version 1.0.* 2022 [abgerufen am: 14.03.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
12. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, Gonzalez-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. *International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM).* Blood Cancer J. 2020;10(10):102.
13. Mateos MV, González-Calle V. *Timing of treatment of smoldering myeloma: early treatment.* Blood Adv. 2018;2(21).
14. Rodríguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. *Roadmap to cure multiple myeloma.* Cancer Treat Rev. 2021;100(102284).
15. Salem KZ, Ghobrial IM. *The road to cure in multiple myeloma starts with smoldering disease.* Expert Opin Orphan Drugs. 2015;3(6):653-661.
16. Goldschmidt H, Raab M-S, Weinhold N, Grab AL, Mai E. *TRANSCAN V – iMMunocell: Entwicklung minimal-invasiver Verfahren zur Identifikation von Smoldering Myelom (SMM) Patienten* 2022 [abgerufen am: 10.05.2025]. Verfügbar unter: <https://edocs.tib.eu/files/e01fb24/1881459705.pdf>.
17. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, Cohen YC, Hungria V, Sandhu I, et al. *Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma.* N Engl J Med. 2025;392(18):1777-1788.
18. Quinn SCM, Romaniuk D. *The Complex Psychological Effects and Perspectives of Patients on Diagnosis, Monitoring, and Future Treatments for MGUS and Smoldering Myeloma: A Mixed Methods Study.* Blood. 2024;144:1913-1914.
19. Vaxman I, Gertz MA. *How I approach smoldering multiple myeloma.* Blood. 2022;140(8):828-838.
20. Attalman M, Levinson SS. *Understanding and identifying monoclonal gammopathies.* 2000;46(8 Pt 2):1230-1238.
21. 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 dyscrasia.* Leukemia. 2018;32(9):1883-1898.
22. 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.
23. Wei A, Juneja S. *Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms.* J Clin Pathol. 2003;56(6):406-411.
24. 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(636):1-14.
25. 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.
26. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot 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.

27. Ganeval DM, Preud'homme J, Noël L, Morel-Maroger L, Droz D, Brouet J. *Visceral Deposition of Monoclonal Light Chains and Immunoglobins: A Study of Renal and Immunopathologic Abnormalities*. Adv Nephrol Necker Hosp. 1982;11(25):25-63.
28. 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.
29. Lentzsch S, Ehrlich LA, Roodman GD. *Pathophysiology of multiple myeloma bone disease*. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(6):1035-1049.
30. Oyajobi BO. *Multiple myeloma/hypercalcemia*. Arthritis Research & Therapy. 2007;9(Suppl 1):S4.
31. Dasanu CA. *Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma*. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):257-263.
32. Pratt G, Goodyear O, Moss P. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2007;138(5):563-579.
33. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Muller S, et al. *Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections*. Leuk Lymphoma. 2006;47(8):1570-1582.
34. 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.
35. Perez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, Moro MJ, Martin-Nunez 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.
36. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma*. Hematol Oncol. 2003;21(1):33-42.
37. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer*. Eur J Pharmacol. 2009;625(1-3):41-54.
38. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research*. N Engl J Med. 2012;366(23):2207-2214.
39. Minnie SA, Hill GR. *Immunotherapy of multiple myeloma*. J Clin Invest. 2020;130(4):1565-1575.
40. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. *Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors*. Leuk Res. 2001;25(1):1-12.
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):482-488.
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):841-886.
43. 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.
44. Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. *Daratumumab granted breakthrough drug status*. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23(4):445-452.

45. 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):152-162.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Overdijk MB, Verploegen S, Marijn B, van Egmond M, Groen RWJ, Martens ACM. *Phagocytosis Is A Mechanism of Action for Daratumumab*. Blood. 2012;120(21):4054.
50. 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.
51. 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.
52. Ostrand-Rosenberg S. *Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity*. Curr Opin Genet Dev. 2008;18(1):11-18.
53. Finn OJ. *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*. Ann Oncol. 2012;23(Suppl. 8):viii6-9.
54. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung*. Stand: Juli 2025. 2025.
55. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA, et al. *Daratumumab in multiple myeloma*. Cancer. 2019;125(14):2364-2382.