

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Panobinostat (Farydak[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Panobinostat (6)	6
Abbildung 2-2: Epigenetische Regulation von Tumorentwicklung und -progression durch Pan-HDAC-Inhibitoren, wie Panobinostat.....	8
Abbildung 2-3: Inhibition der Aggresom- und Proteasom-Signalwege.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
FDA	Food and Drug Administration
HDAC	Histon-Deacetylase
HSP90	Heatshock Protein 90
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration)
IMiD	Immunmodulierende Medikamente (Immunomodulatory Drugs, eingetragenes Warenzeichen IMiD [®])
LD ₉₀	Letale Dosis für 90 % der Zellen
MM	Multiples Myelom
M-Proteine	Monoklonale Proteine
μM	Mikromolar
nM	Nanomolar
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
rrMM	Rezidiertes oder refraktäres Multiples Myelom
SZT	Stammzelltransplantation
T _{max}	Zeitpunkt der maximalen Konzentration

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:	Panobinostat
Handelsname:	Farydak[®]
ATC-Code:	L01XX42

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
11126425	EU/1/15/1023/001	10 mg	6 Kapseln
11126431	EU/1/15/1023/004	15 mg	6 Kapseln
11126448	EU/1/15/1023/007	20 mg	6 Kapseln

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.

Wirkstoff Panobinostat

Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. (1).

Panobinostat (LBH589) ist ein oraler pan-Histondeacetylaseinhibitor, der Enzyme aus der Familie der Histon-Deacetylasen (HDAC) hemmt (2). Panobinostat hemmt HDAC der Klasse I, Klasse II und Klasse IV und ist im nanomolaren Bereich wirksam (3, 4). Verantwortlich für die enzymhemmende Funktion und das Wirkspektrum von Panobinostat ist der Hydroxamsäure-Anteil dieses Zimt-Hydroxam-Derivats (Abbildung 2-1). Dieser verhindert die Abspaltung der Acetylgruppe eines acetylierten Lysinrests. Da sich diese Wirkung nicht allein auf Histonproteine beschränkt, reguliert Panobinostat nicht nur zelluläre epigenetische Prozesse, wie DNA-Kondensation und Genexpression, an denen Histone direkt beteiligt sind, sondern beeinflusst auch die Aktivität weiterer Proteine, wie Transkriptionsfaktoren, Signalmediatoren und Zytoskelettproteine (5).

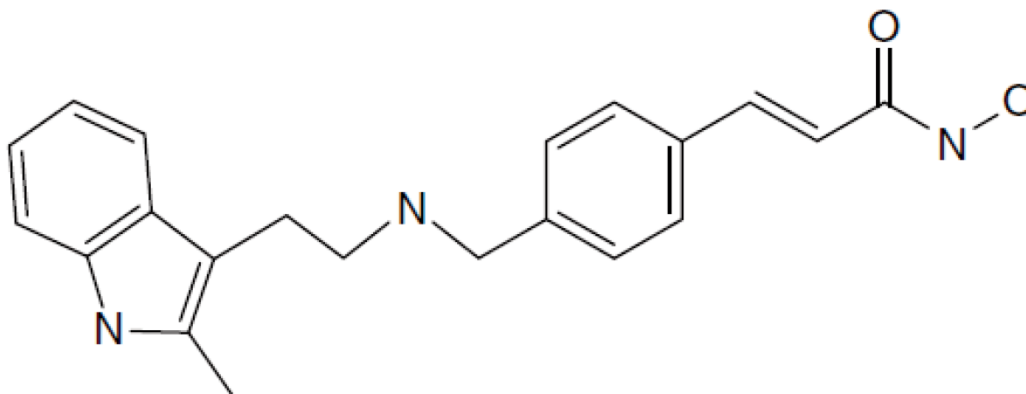


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Panobinostat (6)

Die Konzentration, bei der eine halbmaximale Inhibition (mittlere inhibitorische Konzentration IC_{50}) aller HDAC der Klassen I, II und IV (außer HDAC 4, 7, 8) beobachtet wird, beträgt $\leq 13,2$ nM (3). Darüber hinaus vermittelt Panobinostat eine tumorspezifische Toxizität. Die letale Dosis bei der 90 % der Zellen zugrunde gehen (LD_{90}) liegt für Panobinostat je nach Zelllinie zwischen 14 und 541 nM (3). Solide Tumorzellen benötigen eine höhere LD_{90} (306 bis 541 nM) als hämatologische Zelllinien (14 bis 57,5 nM). Bei normalen Zellen wird eine entsprechende Toxizität erst bei höheren Konzentrationen (> 5 μ M) erreicht (3).

Panobinostat zeigt über einen Dosisbereich von 10 bis 80 mg eine lineare Pharmakokinetik (7). Es wird rasch absorbiert – die maximale Konzentration im Körper wird innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme erreicht (T_{max}). Dabei liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei 21 %. Panobinostat wird über verschiedene metabolische Prozesse abgebaut. Die mediane Halbwertszeit bis zur endgültigen Elimination von Panobinostat beträgt etwa 31 Stunden (8).

Wirkmechanismus

Modifikationen von Histonen, wie die Histonacetylierung und –deacetylierung, stellen einen wichtigen epigenetischen Regulationsmechanismus der Genexpression dar (9), der im Gegensatz zu genetischen Mutationen reversibel ist. Zwei Gruppen von Enzymen, Histonacetylasen und HDAC, regulieren die Acetylierung eines N-terminalen Histon-Lysin-Rests (Abbildung 2-2). Die Gruppe der HDAC verringert dabei die Acetylierung und unterdrückt dadurch die Transkription von Tumorsuppressor-Genen sowie die Bildung von Zellzyklusinhibitoren, die dem unkontrollierten Tumorwachstum entgegenwirken (10). Entsprechend wird in vielen Tumoren eine HDAC-Überexpression und damit eine verringerte Acetylierung von Histonen beobachtet, die mit einer gesteigerten Proliferation und Immortalisierung der malignen Zellklone einhergeht (11, 12). Umgekehrt bewirken Pan-HDAC-Inhibitoren eine vermehrte Histon-Acetylierung (Abbildung 2-2); sie heben so die epigenetische Repression von Tumorsuppressor-Genen und Zellzyklus-Inhibitoren auf (10). Pan-HDAC-Inhibitoren regulieren so die Expression von Faktoren, die bei der Tumorentwicklung und -progression eine entscheidende Rolle spielen (13, 14). Hierbei handelt es sich um Transkriptionsfaktoren (15-18) und Signalmediatoren (19, 20), die den Teilungszyklus und programmierten Zelltod der MM-Zellen regulieren. Weitere Faktoren erhöhen die Suszeptibilität von MM-Zellen für die durch DNA-Schäden induzierte Apoptose (21, 22).

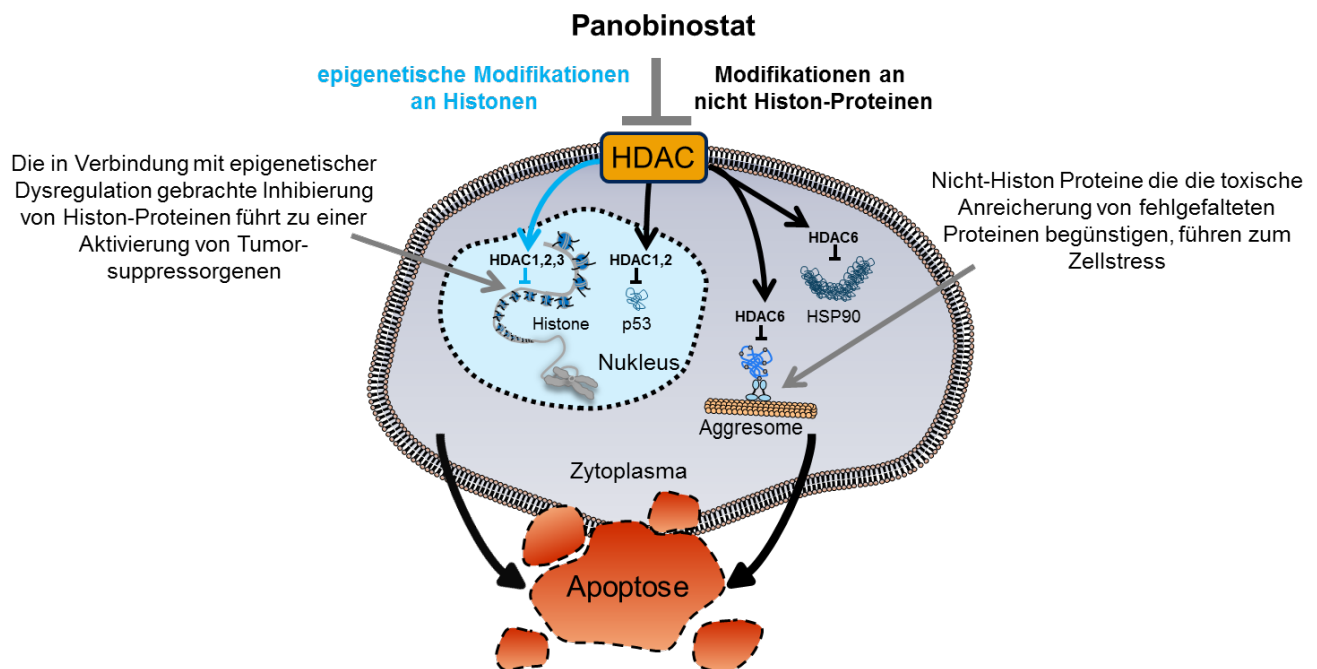


Abbildung 2-2: Epigenetische Regulation von Tumorentwicklung und -progression durch Pan-HDAC-Inhibitoren, wie Panobinostat

Das Multiple Myelom ist eine maligne Plasmazellerkrankung. Plasmazellen sind auf die effiziente Produktion von Antikörpern spezialisiert. Während der Antikörpersynthese entsteht dabei immer auch ein gewisser Anteil an schadhafte Proteinen. Da diese zytotoxisch sind und den programmierten Zelltod auslösen können, müssen Plasmazellen über effektive Mechanismen zum Abbau schadhafte Proteine verfügen (23).

Eine zentrale Rolle beim Proteinabbau spielen das Ubiquitin-Proteasom-System (24) sowie molekulare Chaperone, die fehlerhafte Proteine erkennen und gegebenenfalls reparieren können (25). Das Proteasom ist das therapeutische Ziel sogenannter Proteasom-Inhibitoren, wie Bortezomib (26). Darüber hinaus existiert ein Alternativweg: Bei diesem werden abnorme Polypeptide an Elemente des Zytoskeletts (α -Tubulin) gebunden und im sogenannten Aggresom konzentriert und lysosomal abgebaut (27). Der Pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat greift in diese Proteasom-unabhängigen Mechanismen des Proteinabbaus ein, indem er sowohl die Aggresombildung als auch die Chaperon-Funktion des HSP90 (*Heatshock Protein 90*) inhibiert (26). Die Kombination des Pan-HDAC-Inhibitors Panobinostat mit einem Proteasom-Inhibitor, wie Bortezomib, bedeutet so einen neuen vielversprechenden therapeutischen Ansatz (Abbildung 2-3). Durch Inhibition des intrazellulären Proteinabbaus kann die intrazelluläre Akkumulation zytotoxischer und somit Apoptose auslösender Proteine in den hochsekretorischen Plasmazellen dauerhaft erhöht werden (28).

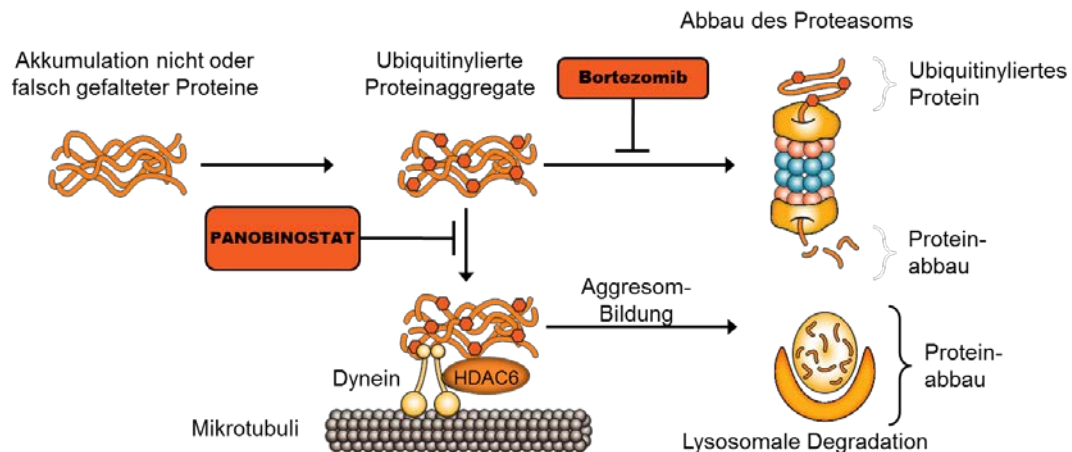


Abbildung 2-3: Inhibition der Aggresom- und Proteasom-Signalwege

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Arzneimitteltherapie des Multiplen Myeloms

Nichtmedikamentös erfolgt die Behandlung des Multiplen Myeloms mittels autologer Stammzelltransplantation (SZT). Allerdings sind die Mehrheit der Patienten hierfür nicht geeignet. Eine ersatzweise Therapie mittels allogener SZT kommt aufgrund des hohen individuellen Behandlungsrisikos nicht regelhaft in Betracht. Für die Mehrzahl der Patienten erfolgt die Therapie einschließlich des rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom (rrMM) medikamentös (siehe Modul 3).

Panobinostat, in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, ist für die Behandlung von Patienten mit MM indiziert, die bereits mindestens zwei Therapielinien erhalten haben und einen Rückfall erleiden (1). Die zugrunde liegende Therapiesituation ist die eines rrMM, d. h. es handelt sich um Patienten, die nach oder unter Vortherapie einen Rückfall (Rezidiv) erleiden oder bei denen die Vorbehandlung des MM nicht angesprochen hat (Refraktärität). Zur Behandlung eines nach oder unter Vortherapie wiederkehrendes MM sind in Deutschland folgende Arzneimittel zugelassen (29):

- **Bortezomib** ist als Einzeltherapeutikum oder in Kombination mit Dexamethason und gegebenenfalls pegyliertem-liposomalen Doxorubicin zur Behandlung eines progressiven MM zugelassen, wenn Patienten zumindest eine Therapielinie erhalten und sich einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. für diese ungeeignet sind (30).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- **Lenalidomid** ist in Kombination mit Dexamethason für Patienten zugelassen, die bereits eine Therapielinie erhalten haben (31).
- **Pomalidomid** in Kombination mit Dexamethason ist zugelassen für Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapielinien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben (32).
- **Melphalan** ist zur Behandlung des MM zugelassen und wird üblicherweise mit Prednison kombiniert oder in der Hochdosistherapie angewendet. (33).

Bei bestimmten Komorbiditäten oder aufgrund von Toxizitäten gegen vorausgegangene Therapien werden auch andere Kombinationen von Bortezomib oder Lenalidomid in der Behandlung des wiederkehrenden oder refraktären MM experimentell eingesetzt (29).

Die Wirkung der einzelnen Substanzen beruht auf sehr unterschiedlichen Mechanismen. Neben der genannten Proteasom-Inhibition durch Bortezomib existieren immunmodulierende, immunsuppressive und entzündungshemmende sowie zytostatische Wirkmechanismen. Diese unterscheiden sich grundlegend von der epigenetischen Expressionskontrolle und der Hemmung des Aggresom-assoziierten Proteinabbaus durch den pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat. Bortezomib hemmt selektiv das 26S-Proteasom. Durch die daraus resultierende Akkumulation ubiquitinylierter und daher zytotoxischer Proteine induziert Bortezomib einen Zellzyklusarrest und Apoptose. Weiterhin beeinflussen Proteasom-Inhibitoren die Wechselwirkung zwischen MM-Zellen und dem Mikromilieu des Knochenmarks (34, 35). Immunmodulierende Substanzen hemmen zum einen direkt die Vermehrung von Tumorzellen des blutbildenden Systems. Zum anderen wirken sie auf physiologische Prozesse, die die Tumorprogression eindämmen können. So inhibieren sie die Produktion entzündungsfördernder (proinflammatorischer) Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-6, Interleukin-12). Weiterhin stimulieren sie bestimmte Zellen des Immunsystems (T-Zellen, natürliche Killerzellen) und verbessern so die gegen den Tumor gerichtete körpereigene Immunantwort (36). Synthetische Glukokortikoide, wie Dexamethason oder Prednison, wirken immunsuppressiv und entzündungshemmend. Diese Effekte beruhen auf der Transkription Glukokortikoid-sensitiver Gene, die die Funktion und Migration von Entzündungszellen beeinflussen (37). Interkalierende (wie Doxorubicin) und alkyierende Substanzen (wie Melphalan) induzieren strukturelle DNA-Veränderungen. In Tumorzellen führen diese Veränderungen zu einer Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese, wodurch Zellwachstum und -vermehrung inhibiert werden (38).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	ja	28.08.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Grundlage der Angaben in obiger Tabelle ist die Fachinformation zu Farydak[®] (Panobinostat) (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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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.

Nicht zutreffend.

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.

Informationen zu Wirkmechanismen, pathogenetischen Grundlagen und dem Zulassungsstatus der verfügbaren Therapiemöglichkeiten wurden zahlreichen Originalpublikationen und den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Literatursuche und -auswahl erfolgte dabei nichtsystematisch.

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. Novartis. Fachinformation Farydak. 2015.
2. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. Nature reviews Cancer. 2006;6(1):38-51.
3. Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. Cancer letters. 2009;280(2):233-41.
4. Richardson PG, Mitsiades CS, Laubach JP, Hajek R, Spicka I, Dimopoulos MA, Moreau P, Siegel DS, Jagannath S, Anderson KC. Preclinical data and early clinical experience supporting the use of histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma. Leukemia research. 2013;37(7):829-37.

5. Anne M, Sammartino D, Barginear MF, Budman D. Profile of panobinostat and its potential for treatment in solid tumors: an update. *OncoTargets and therapy*. 2013;6:1613-24. Epub 2013/11/23.
6. Neri P, Bahlis NJ, Lonial S. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Expert opinion on investigational drugs*. 2012;21(5):733-47.
7. Savelieva M, Woo MM, Weber HA, Hirawat S, Paul S, Schindler J, Fisch R. Population pharmacokinetics of panobinostat (LBH589) in patients with advanced solid tumors and hematologic malignancies following intravenous and oral administration. 51st American Society of Hematology Annual Meeting; New Orleans, LA, USA.2009.
8. Clive S, Woo MM, Nydam T, Kelly L, Squier M, Kagan M. Characterizing the disposition, metabolism, and excretion of an orally active pan-deacetylase inhibitor, panobinostat, via trace radiolabeled ¹⁴C material in advanced cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;70(4):513-22.
9. Inche AG, La Thangue NB. Chromatin control and cancer-drug discovery: realizing the promise. *Drug discovery today*. 2006;11(3-4):97-109.
10. Marks PA, Xu WS. Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy. *Journal of cellular biochemistry*. 2009;107(4):600-8.
11. Weichert W. HDAC expression and clinical prognosis in human malignancies. *Cancer letters*. 2009;280(2):168-76.
12. Weichert W, Roske A, Gekeler V, Beckers T, Stephan C, Jung K, Fritzsche FR, Niesporek S, Denkert C, Dietel M, Kristiansen G. Histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in prostate cancer and HDAC2 expression is associated with shorter PSA relapse time after radical prostatectomy. *British journal of cancer*. 2008;98(3):604-10.
13. Glozak MA, Sengupta N, Zhang X, Seto E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. *Gene*. 2005;363:15-23.
14. Glozak MA, Seto E. Histone deacetylases and cancer. *Oncogene*. 2007;26(37):5420-32.
15. Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell*. 1997;90(4):595-606.
16. Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, Kim SH, Sohn TK, Bae MH, Yoo MA, Song EJ, Lee KJ, Kim KW. Regulation and destabilization of HIF-1alpha by ARD1-mediated acetylation. *Cell*. 2002;111(5):709-20.
17. Martinez-Balbas MA, Bauer UM, Nielsen SJ, Brehm A, Kouzarides T. Regulation of E2F1 activity by acetylation. *The EMBO journal*. 2000;19(4):662-71.
18. Patel JH, Du Y, Ard PG, Phillips C, Carella B, Chen CJ, Rakowski C, Chatterjee C, Lieberman PM, Lane WS, Blobel GA, McMahon SB. The c-MYC oncoprotein is a substrate of the acetyltransferases hGCN5/PCAF and TIP60. *Molecular and cellular biology*. 2004;24(24):10826-34.
19. Blanchard F, Kinzie E, Wang Y, Duplomb L, Godard A, Held WA, Asch BB, Baumann H. FR901228, an inhibitor of histone deacetylases, increases the cellular responsiveness to IL-6 type cytokines by enhancing the expression of receptor proteins. *Oncogene*. 2002;21(41):6264-77. Epub 2002/09/06.
20. Bali P, Pranpat M, Bradner J, Balasis M, Fiskus W, Guo F, Rocha K, Kumaraswamy S, Boyapalle S, Atadja P, Seto E, Bhalla K. Inhibition of histone deacetylase 6 acetylates and disrupts the chaperone function of heat shock protein 90: a novel basis for antileukemia activity of histone deacetylase inhibitors. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(29):26729-34.

21. Cohen HY, Lavu S, Bitterman KJ, Hekking B, Imahiyerobo TA, Miller C, Frye R, Ploegh H, Kessler BM, Sinclair DA. Acetylation of the C terminus of Ku70 by CBP and PCAF controls Bax-mediated apoptosis. *Molecular cell*. 2004;13(5):627-38.
22. Munshi A, Kurland JF, Nishikawa T, Tanaka T, Hobbs ML, Tucker SL, Ismail S, Stevens C, Meyn RE. Histone deacetylase inhibitors radiosensitize human melanoma cells by suppressing DNA repair activity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(13):4912-22.
23. Mimnaugh EG, Xu W, Vos M, Yuan X, Isaacs JS, Bisht KS, Gius D, Neckers L. Simultaneous inhibition of hsp 90 and the proteasome promotes protein ubiquitination, causes endoplasmic reticulum-derived cytosolic vacuolization, and enhances antitumor activity. *Molecular cancer therapeutics*. 2004;3(5):551-66.
24. Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system for protein degradation. *Annual review of biochemistry*. 1992;61:761-807.
25. Bukau B, Weissman J, Horwich A. Molecular chaperones and protein quality control. *Cell*. 2006;125(3):443-51.
26. Catley L, Weisberg E, Kiziltepe T, Tai YT, Hideshima T, Neri P, Tassone P, Atadja P, Chauhan D, Munshi NC, Anderson KC. Aggresome induction by proteasome inhibitor bortezomib and alpha-tubulin hyperacetylation by tubulin deacetylase (TDAC) inhibitor LBH589 are synergistic in myeloma cells. *Blood*. 2006;108(10):3441-9.
27. Garcia-Mata R, Gao YS, Sztul E. Hassles with taking out the garbage: aggravating aggresomes. *Traffic*. 2002;3(6):388-96.
28. Sato A, Asano T, Isono M, Ito K, Asano T. Panobinostat synergizes with bortezomib to induce endoplasmic reticulum stress and ubiquitinated protein accumulation in renal cancer cells. *BMC urology*. 2014;14(1):71.
29. Kortüm M, Einsele H, Driessen C, Gunsilius E, Kröger N, Kropff M, Liebisch P, Ludwig H, Naumann R, Peest D, Taverna C, Wörmann B, Goldschmidt H. Multiples Myelom Leitlinie. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013 [Zuletzt aktualisiert 2013; abgerufen am 10.09.2014]; Abrufbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index.html>.
30. Janssen. Fachinformation Velcade - Stand: Januar 2015. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
31. Celgene. Fachinformation Revlimid - Stand: März 2015. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
32. Celgene. Fachinformation Imnovid - Stand: Mai 2015. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
33. Aspen. Fachinformation Alkeran - Stand: Juli 2014. Abrufbar unter: www.fachinfo.de.
34. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, Maas J, Pien CS, Prakash S, Elliott PJ. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer research*. 1999;59(11):2615-22.
35. Adams J. Development of the proteasome inhibitor PS-341. *The oncologist*. 2002;7(1):9-16.
36. Chang X, Zhu Y, Shi C, Stewart AK. Mechanism of immunomodulatory drugs' action in the treatment of multiple myeloma. *Acta biochimica et biophysica Sinica*. 2014;46(3):240-53.
37. Coleman RE. Glucocorticoids in cancer therapy. *Biotherapy (Dordrecht, Netherlands)*. 1992;4(1):37-44.
38. Scott RB. Cancer chemotherapy--the first twenty-five years. *British medical journal*. 1970;4(5730):259-65.