

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pomalidomid (IMNOVID[®])

Celgene GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wirkprinzipien von Pomalidomid	12
Tabelle 2-4: Wirkmechanismus von Pomalidomid im Vergleich zu den vom G-BA genannten möglichen zielgerichteten Vergleichstherapien.....	14
Tabelle 2-5: Vergleich der <i>in vitro</i> Pharmakologie von Pomalidomid und Lenalidomid.....	16
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Pomalidomid, Lenalidomid und Thalidomid..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
DC	dendritische Zelle (<i>Dendritic Cell</i>)
Dex	Dexamethason
d. h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EC ₅₀	50 % effektive Konzentration
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMD	extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>)
et al.	et alii
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
ggf.	gegebenenfalls
IC ₅₀	50 % inhibitorische Konzentration
IL	Interleukin
IMiD	immunmodulatorische Substanz (<i>Immunomodulatory Drug</i>)
inkl.	inklusive
IRF	<i>Interferon Regulatory Factor</i>
Len	Lenalidomid
m	Mol
mg	Milligramm
MM	Multiple Myelom
MP	Melphalan+Prednison
n. a.	nicht angegeben
NFκB	<i>Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells</i>
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RANKL	<i>Receptor activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand</i>
RNS	Ribonukleinsäure

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
rrMM	rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TRAIL	<i>TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand</i>
u. a.	unter anderem
US	<i>United States</i>
USA	<i>United States of America</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pomalidomid
Markenname:	IMNOVID®
ATC-Code:	L04AX06

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.

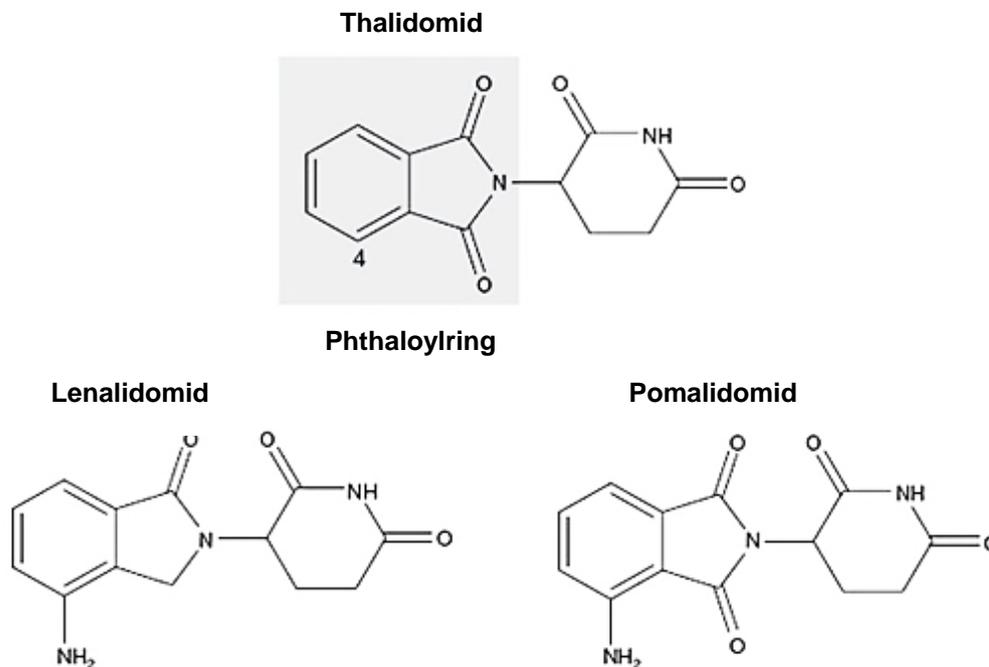
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10022764	EU/1/13/850/001	1 mg	21 Kapseln
10022770	EU/1/13/850/002	2 mg	21 Kapseln
10022787	EU/1/13/850/003	3 mg	21 Kapseln
10022793	EU/1/13/850/004	4 mg	21 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.

Pomalidomid (4-amino-2-(2,6-dioxipiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion; CC-4047; Handelsname IMNOVID[®]), ein Wirkstoff, der in Kombination mit Dexamethason als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (rrMM) zugelassen ist (European Commission, 2013), gehört zur Substanzklasse der immunmodulierenden Substanzen (IMiDs[®]). Es handelt sich um ein strukturelles Analogon von Thalidomid, von dem es sich durch eine Aminogruppe an Position 4 des Phthaloylrings unterscheidet (Suppiah et al., 2006). Pomalidomid ist ebenfalls mit Lenalidomid, einem weiteren Thalidomid-Analogon, verwandt, welches auch zur Therapie des rrMM zugelassen ist (Abbildung 2-1).



Quelle: Modifiziert nach Schey und Ramasamy (Schey und Ramasamy, 2011)

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Pomalidomid, Lenalidomid und Thalidomid

Pomalidomid unterscheidet sich von Thalidomid und Lenalidomid durch sein Wirkprofil (Quach et al., 2010, Hideshima et al., 2000, Corral et al., 1999, European Medicines Agency (EMA), 2013). Pomalidomid induziert sowohl eine anders geartete wie auch stärkere Immunmodulation als auch einen stärkeren antiangiogenen Effekt als Lenalidomid und Thalidomid (Quach et al., 2010, Corral et al., 1999). Zudem wird das unterschiedliche Wirkprofil dadurch belegt, dass Pomalidomid sowohl bei Thalidomid- wie auch Lenalidomid-refraktärem Myelom wirksam ist (Lacy et al., 2010, Lacy et al., 2011, Lacy und Tefferi, 2011, Quach et al., 2010, Schey und Ramasamy, 2011). Die therapeutische Wirkung von Pomalidomid beruht auf der Antagonisierung der wesentlichen für die Entstehung und

Propagation der malignen Plasmazellproliferation verantwortlichen Pathomechanismen des Multiplen Myeloms.

Das Multiple Myelom ist eine bei fast allen Patienten unheilbare Tumorerkrankung, bei der maligne Plasmazellen insbesondere im Knochenmark proliferieren. Dadurch verdrängen sie das gesunde Knochenmark und induzieren so eine zunehmende Knochenmarkinsuffizienz, die in Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie resultiert. Die Patienten leiden deshalb an Abgeschlagenheit, Blutungsneigung und Infekten. Die malignen Plasmazellen sezernieren ein monoklonales Immunglobulin, das M-Protein, welches nephrotoxisch ist und die Nierenfunktion bis hin zum vollständigen Nierenversagen schädigt (Stringer et al., 2011). Durch Signalaustausch mit dem umgebenden Knochenmarkstroma induziert das Myelom das Wachstum von Mikrogefäßen (Angiogenese) und die Aktivierung von Osteoklasten. Ersteres resultiert in einer verbesserten Versorgung der Tumorzellen mit Nährstoffen und dadurch einer Förderung der Tumorpheriferation, letzteres führt zu Osteolysen, Frakturen, Knochenschmerzen und Nervenkompressionen (Schmidmaier et al., 2012, Abedinpour et al., 2012).

Das Multiple Myelom ist im Laufe seiner Entwicklung durch eine fortschreitende Immunsuppression, d. h. eine Schwächung der generellen sowie tumorspezifischen Immunfunktionen, gekennzeichnet (Noonan und Borrello, 2011, Brimnes et al., 2010, Quach et al., 2010). Dieses Phänomen ist von allen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium bekannt und führt dazu, dass das Immunsystem des Wirtes nicht mehr in der Lage ist, Wachstum und Ausbreitung des Tumors zu kontrollieren (Rui et al., 2011, Zou, 2005). Aufgrund dessen kommt es beim Multiplen Myelom auch nach initial erfolgreicher tumortoxischer Therapie zu Rezidiven, da residuelle maligne Plasmazellen, aus denen sich das Multiple Myelom konstituiert, nicht mehr vom Immunsystem zerstört oder in ihrer Proliferation gehemmt werden können. Da durch multiple Therapielinien zunehmend aggressive Tumorklone selektiert werden, die insensitiv gegen die etablierten Wirkstoffe werden, verkürzen sich zudem die Remissionszeiten (Kumar et al., 2004).

Neben der mangelnden Suppression des Tumorklons führt die myelombedingte Fehlregulation des Immunsystems zudem zu einer Einschränkung der Infektabwehr, was – zusammen mit der Zerstörung des gesunden Knochenmarks – zur erhöhten Infektneigung dieser Patienten beiträgt. Hierbei spielt auch eine Rolle, dass die malignen Plasmazellen - welche nur dysfunktionale, monoklonale Immunglobuline produzieren - die physiologischen Plasmazellen verdrängen und so zu einem Zusammenbruch der humoralen Immunität führen (Böhler und Pönisch, 2001, Abedinpour et al., 2012).

Das rezidierte/refraktäre Multiple Myelom ist somit eine weit fortgeschrittene Tumorerkrankung, die durch mehrere Charakteristika gekennzeichnet ist:

- zunehmende Refraktärität gegenüber etablierten Wirkstoffen (Kumar et al., 2004, Schey und Ramasamy, 2011)
- zunehmende Aggressivität der Tumorklone (kürzere Remissionszeiten) (Kumar et al., 2004)
- fortschreitende Organdestruktion (u. a. Verdrängung der gesunden Hämatopoese, Osteolysen, Niereninsuffizienz, Myelom-induzierte Neuropathie) (Laubach et al., 2011, Dimopoulos et al., 2010)
- kumulative Toxizitäten aufgrund der multiplen Therapielinien (z. B. periphere Neuropathie, Myelosuppression) (Mohty et al., 2011)
- fortschreitende Immunsuppression mit Infektneigung (Cook und Campbell, 1999)
- Ausbildung von Weichteilplasmozytomen (extramedulläre Erkrankung, EMD) (Short et al., 2011)

Diese Charakteristika erschweren zum einen jede weitere Behandlung, zum anderen mindern sie die Lebensqualität und bedrohen direkt das Leben der Patienten. Myelom-Patienten, deren Erkrankung refraktär gegen die etablierten Wirkstoffe Lenalidomid und Bortezomib ist, haben ohne weitere Therapie ein Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) von nur drei Monaten (Kumar et al., 2012). Insofern besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Substanzen, die die Erkrankung schnell und möglichst langanhaltend kontrollieren können und gleichzeitig ein Nebenwirkungsprofil aufweisen, das die Langzeitgabe erlaubt, d. h. insbesondere nicht zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt (Straka et al., 2012).

Pomalidomid weist multifaktorielle Wirkmechanismen auf, die dem oben genannten Profil entsprechen. Seine Hauptwirkmechanismen können in drei Funktionen gegliedert werden: **Direkte antitumorale Effekte**, **Inhibierung der Wechselwirkung zwischen Myelom und stromaler Mikroumgebung** sowie **Immunmodulation** (indirekte Tumortoxizität und -kontrolle).

Direkte, antitumorale Effekte

Pomalidomid führt durch epigenetische Modulation zur Expression von Tumorsuppressorgenen (z. B. p21^{WAF-1}), während gleichzeitig Onkogene, die in Myelomzellen aktiv sind (z. B. IRF-4), herunterreguliert werden (Verhelle et al., 2007, Escoubet-Lozach et al., 2009, Li et al., 2011). Dies resultiert in einer Proliferationshemmung oder Apoptose (programmierter Zelltod) der Tumorzellen. Pomalidomid inhibiert zudem tumorspezifisch die Translation verschiedener Gene, die für die Proliferation und das Überleben der malignen Plasmazellen wesentlich sind (Li et al., 2011). Auf diese Weise induziert Pomalidomid einen Zellzyklusarrest in den Myelomzellen, während es normale B-Zellen/Plasmazellen vor Apoptose und Zellzyklusarrest schützt und so zur Regeneration der humoralen Immunität beiträgt (Verhelle et al., 2007). Dabei ist wesentlich, dass die Pomalidomid-induzierte Re-Expression des Tumorsuppressorgens p21^{WAF-1} p53-unabhängig erfolgt (Escoubet-Lozach et al., 2009, Lacy und Tefferi, 2011). p53 ist ein Transkriptionsfaktor mit kritischer Tumorsuppressorfunktion, der beim Hochrisiko-Myelom, welches mit schlechtem Therapieansprechen, aggressivem Wachstum und schlechter Prognose einhergeht, oft deletiert ist (del17p = p53-Deletion). Der genannte Effekt wird als wesentlicher molekularer Mechanismus angesehen, der auch bei p53-defizitärer Myelomerkrankung ein Ansprechen ermöglicht (Escoubet-Lozach et al., 2009, Schey und Ramasamy, 2011).

Die unmittelbar zytotoxische Wirkung von Pomalidomid beruht auf einer Aktivierung der Caspase-8 in den Tumorzellen, was zu deren Apoptose führt (Mitsiades, 2002, Herr, 2001, Lacy und Tefferi, 2011). Zudem erhöht Pomalidomid die Sensitivität der Myelomzellen für FAS- und *TNF-Related-Apoptosis Inducing Ligand*-(TRAIL)-vermittelte Apoptose (Mitsiades, 2002).

Im Rahmen der zytotoxischen und proliferationshemmenden Effekte von Pomalidomid scheint das kürzlich identifizierte Protein Cereblon eine Rolle zu spielen (Lopez-Girona et al., 2012). Cereblon ist Teil eines Ubiquitin-Ligase-Komplexes, der über die Steuerung des Abbaus von intrazellulären Proteinen eine regulatorische Funktion im Zellmetabolismus ausübt. Pomalidomid bindet an Cereblon und hemmt dadurch den proteasomalen Abbau zellulärer Proteine, was ein weiterer Mechanismus zu sein scheint, der die proliferationshemmenden und zytotoxischen Effekte der Substanz erklären könnte.

Wesentlich ist, dass die beschriebenen Wirkmechanismen auch in Myelomzellen, die resistent gegenüber verschiedenen Therapien wie Dexamethason, Doxorubicin, Melphalan, Lenalidomid oder Bortezomib sind, nachweisbar sind (Hideshima et al., 2000).

In Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason werden die genannten antitumoralen Effekte von Pomalidomid synergistisch verstärkt (European Medicines Agency (EMA), 2013).

Inhibierung der Wechselwirkung zwischen Myelom und stromaler Mikroumgebung

Für Etablierung und Wachstum des Multiplen Myeloms ist die Wechselwirkung mit der Mikroumgebung, insbesondere den Stromazellen des Knochenmarks, ein wesentlicher pathogenetischer Mechanismus. Die malignen Myelomzellen induzieren – durch Wechselwirkung mit dem umgebenden Knochenmarksstroma – die Produktion und Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, welche wiederum die Proliferation der Myelomzellen begünstigen. Über den gleichen Mechanismus, d. h. die Wechselwirkung zwischen Tumorzelle und umgebendem Mikromilieu, führen Myelomzellen zu einer zunehmenden Gefäßneubildung (Angiogenese), wodurch die Versorgung der wachsenden Tumormasse mit Nährstoffen ermöglicht wird (Raab et al., 2009, Jain und Carmeliet, 2012, Dredge et al., 2002a). Pomalidomid greift auf mehrfache Weise in diesen Prozess ein. Erstens reduziert es die Zahl der Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche der Myelomzellen und hemmt auf diese Weise die direkte Wechselwirkung zwischen Tumor und Stroma (Gupta et al., 2001). Zweitens inhibiert es die Differenzierung von Osteoklasten und stört durch die Hemmung der osteoklastogenen Faktoren PU.1, TNF- α und *Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand* (RANKL) deren Entwicklung (Munemasa et al., 2008, Anderson et al., 2006, Quach et al., 2010). Dies ist bedeutsam, da das Multiple Myelom Osteoklasten aktiviert und somit das Gleichgewicht zwischen

Knochenauf- und -abbau zugunsten des Abbaus verschiebt, was in Osteolysen, Knochenschmerzen, Frakturen und Hyperkalzämie resultieren kann (Anderson et al., 2006, Roodman, 2009). Drittens reduziert Pomalidomid die Produktion von proangiogenen Faktoren wie *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), TNF- α und Interleukin-6 (IL-6) und hemmt so das Wachstum von Mikrogefäßen in der Tumorumgebung (Gupta et al., 2001, Dredge et al., 2002a).

Immunmodulation

Es wurden verschiedene Mechanismen identifiziert, über die Pomalidomid das Immunsystem moduliert. So verstärkt es die Proliferation aktivierter T-Zellen, erhöht die Produktion von für eine effektive Immunantwort relevanten Zytokinen (Interferon- γ , Interleukin-2) und reduziert auf der anderen Seite dem Myelom förderliche Immunfaktoren wie Interleukin-6 (Schafer et al., 2003, Gorgun et al., 2010, Marriott et al., 2002). Pomalidomid wirkt nicht direkt als ko-stimulierender Faktor, doch es erhöht die Antwort von T-Zellen auf die Kombination Stimulus/Ko-Stimulus, amplifiziert also den aktivierenden Reiz (Schafer et al., 2003). *In vivo* konnte gezeigt werden, dass Pomalidomid die Frequenz aktivierter CD4⁺ und CD8⁺-T-Zellen sowie von Gedächtnis-T-Zellen (*Memory T Cells*) steigert (Schey et al., 2004). Darüber hinaus mindert Pomalidomid die Proliferation und Funktion immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen und fördert die tumortoxische, pro-inflammatorische und T-Zell-basierte Th1-Immunantwort (Galustian et al., 2009, Schafer et al., 2003, Dredge et al., 2002b).

Zusätzlich verstärkt Pomalidomid die NK-Zell-vermittelte Apoptose von Tumorzellen, u. a. durch erhöhte Expression des Adhäsionsmoleküls CD56 auf der Oberfläche der NK-Zellen (Reddy et al., 2007). Auch die Reifung und Aktivierung von dendritischen Zellen (*Dendritic Cells*, DCs) sowie die Zytokinproduktion dieser für die Etablierung einer effektiven Immun-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

antwort zentralen Zellpopulation werden durch Pomalidomid gefördert (Reddy et al., 2007). Zudem erhöht Pomalidomid die Zahl aktivierter und Interferon- γ exprimierender neutrophiler Granulozyten (McCarthy et al., 2006).

Pomalidomid hat ebenfalls eine chemotaktische Wirkung: Es verbessert die Rekrutierung von Monozyten, Gedächtnis-T-Zellen und dendritischen Zellen (Koh et al., 2005). Zusammenfassend führen die immunstimulierenden Eigenschaften von Pomalidomid zu einer indirekten, Immunzell-vermittelten Tumortoxizität und -kontrolle.

Pomalidomid hat keine toxischen oder proliferationshemmenden Effekte auf gesunde hämatopoetische Stammzellen, was bei stark vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Myelom und demgemäß reduzierter Knochenmarkreserve von hoher Bedeutung ist (Koh et al., 2005). Dies ermöglicht die längerfristige Gabe von Pomalidomid, da eine kumulative Knochenmarkstoxizität nicht entsteht.

Tabelle 2-3: Wirkprinzipien von Pomalidomid

Direkte Effekte auf Myelomzellen	Inhibierung der Stromalen Wechselwirkung	Immunmodulation
<ul style="list-style-type: none"> • „Normalisierung“ des Genexpressionsprofils der Tumorzellen (Tumorsuppressorgene\uparrow, Onkogene\downarrow) • Induzierung von Apoptose • Zellzyklusarrest • Synergie mit Dexamethason • wirksam auch in refraktären Myelomzellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung von Wachstums- und Überlebenssignalen durch Reduktion von Adhäsionsmolekülen • Inhibierung der Osteoklastogenese • Angiogenesehemmung 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung und Proliferation verschiedener Immunzellpopulationen (T-Zellen, NK-Zellen, DCs) • Shift zu tumortoxischer Th1-Antwort • Hemmung immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen • Erhöhung der NK-Zell-vermittelten Zytotoxizität

Die Analyse einer Phase II-Studie, die die Therapiewirkung von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason in 174 rrMM-Patienten untersuchte, zeigt, dass die oben genannten Wirkungen auch gegenüber extramedullären Myelommanifestationen bestehen (Short et al., 2011).

Zusammenfassend adressieren die Wirkmechanismen von Pomalidomid genau die wesentlichen Pathogenesemechanismen des Multiplen Myeloms.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Pomalidomid stellte der G-BA fest, dass es in der für Pomalidomid zugelassenen Indikation in Deutschland keine weiteren zugelassenen Medikamente gibt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Dies bestätigt auch eine Stichwortsuche in der AMIS-Datenbank des DIMDI seitens des pharmazeutischen Unternehmens, laut der sich der Wortlaut „rezidiert und refraktär“ lediglich in der Fachinformation von IMNOVID[®] wiederfindet (Celgene Europe Limited, 2015a). Verschiedene andere Substanzen verfügen jedoch über eine breite Zulassung in der Behandlung des Multiplen Myeloms, die sich mit der von Pomalidomid überschneidet:

- Dexamethason
- Bortezomib (als Re-Therapie)
- Lenalidomid (als Re-Therapie)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin
- Vincristin
- Cyclophosphamid
- Prednison/Prednisolon
- Interferon alfa-2b

Auf Basis ihrer breiten Zulassung in der Behandlung des Multiplen Myeloms stehen diese Wirkstoffe als patientenindividuelle zielgerichtete Therapien nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA Beratungsgespräch zur Verfügung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015).

In nachfolgender Tabelle 2-4 werden daher die Wirkmechanismen der oben aufgeführten Substanzen diskutiert, und in Tabelle 2-5 noch einmal separat auf die Wirkmechanismen von Pomalidomid und Lenalidomid eingegangen.

Als weitere Patientengruppe definierte der G-BA diejenigen Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom und Vorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind und deshalb nur mit Best Supportive Care (BSC) unter Ausschluss jeglicher zielgerichtet wirksamer Substanzen therapiert werden. Da es sich bei BSC um kein zugelassenes Arzneimittel im Wortsinne handelt, sondern um einen Sammelbegriff für verschiedene therapeutische Maßnahmen zur Symptomlinderung, kann hier kein Wirkmechanismus angegeben und vergleichend diskutiert werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismus von Pomalidomid im Vergleich zu den vom G-BA genannten möglichen zielgerichteten Vergleichstherapien

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Wesentliche Wirkmechanismen
Pomalidomid	IMiD [®]	<p><i>Immunmodulierend</i> <i>Direkt antitumoral</i> <i>Inhibierung der Stromalen Wechselwirkung</i> <i>Antiangiogenetisch</i> <i>Hemmung der Osteoklastogenese</i></p> <p>Siehe Tabelle 2-3 und zugehöriger Text.</p>
Lenalidomid	IMiD [®]	<p><i>Immunmodulierend</i> <i>Direkt antitumoral</i> <i>Inhibierung der Stromalen Wechselwirkung</i> <i>Antiangiogenetisch</i> <i>Hemmung der Osteoklastogenese</i></p> <p>Siehe Tabelle 2-5 mit weiterführenden Vergleichen zwischen Pomalidomid und Lenalidomid.</p>
Dexamethason	Glukokortikoid	<p><i>Aktivierung der Transkription von kortikoidsensitiven Genen</i> <i>Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen</i></p> <p>⇒ Antiinflammatorische, immunsuppressive und antiproliferative Effekte</p>
Prednison/Prednisolon	Glukokortikoid	<p><i>Inhibierung der Chemotaxis und Aktivität von Immunzellen</i> <i>Hemmung der Sezernierung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen (z. B. lysosomale Enzyme, Prostaglandine und Leukotriene)</i></p> <p>⇒ Antiinflammatorische, immunsuppressive und antiproliferative Effekte</p>
Bortezomib	Proteasom-Inhibitor	<p><i>Selektive Hemmung des 26S-Proteasoms, dadurch:</i></p> <p>⇒ Veränderung von Regulatorproteinen, die den Verlauf des Zellzyklus und die Aktivierung von NF-κB kontrollieren</p> <p>⇒ Stillstand im Zellzyklus und Apoptose</p> <p><i>Beeinflussung der Fähigkeit der Myelomzellen, mit dem Knochenmarksmikromilieu in Wechselwirkung zu treten.</i></p> <p><i>Erhöhung der Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten und Inhibierung der Funktion von Osteoklasten</i></p>
Melphalan	Alkylanz	<p><i>Alkylierung von Guanosinbasen der DNS über die Bildung von Carboniumzwischenstufen</i></p> <p>⇒ Verknüpfung zweier DNS-Stränge</p> <p>⇒ Verhinderung der DNS-Replikation der Zelle</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Wesentliche Wirkmechanismen
Carmustin	Alkylanz	<i>Macht DNS, RNS und Proteine durch Alkylierung für den Zellstoffwechsel unbrauchbar. Die unter Alkylanzien und Strahlentherapie häufig beobachteten Repairmechanismen an der DNS werden durch Carmustin bzw. seine Metaboliten gehemmt. Carmustin wirkt Zellzyklusphasen-unspezifisch und auch auf ruhende Zellen zytotoxid.</i>
Cyclophosphamid	Alkylanz	<i>Interaktion der alkylierenden Metaboliten mit der DNS.</i> ⇒ Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen ("Cross Links") ⇒ Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase <i>Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch.</i> <i>Eine immunsuppressive Wirkung wird diskutiert.</i>
Doxorubicin	Anthrazyklin	<i>Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS</i> ⇒ Verhinderung der Entfaltung zur Replikation ⇒ Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese
Vincristin	Mitosehemmer	<i>„Spindelgift“: Bindet an mikrotubuläre Protein Tubulin</i> ⇒ Verhinderung der Zellteilung <i>Kann auch einwirken auf: RNS- und DNS-Synthese, zyklisches AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca²⁺-Transport-ATPase.</i>
Interferon alfa-2b	Zytokin/Interferon	<i>Beeinflusst über Bindung an spezifische Rezeptoren diverse zelluläre Enzymkaskaden</i> ⇒ Suppression der Zellteilung ⇒ Immunmodulation (verstärkte Aktivität von Makrophagen und Lymphozyten)

Quellen: (Celgene Europe Limited, 2015a, Celgene Europe Limited, 2015b, AbZ-Pharma GmbH, 2013, Merck Serono GmbH, 2013, Janssen-Cilag International NV, 2015b, Aspen Pharma Trading Limited, 2014, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2010, Baxter Oncology GmbH, 2015, Janssen-Cilag International NV, 2015a, TEVA GmbH, 2014, Merck Sharp & Dohme Limited, 2013)

Pomalidomid in seiner Eigenschaft als immunmodulatorische Substanz unterscheidet sich in seinem Wirkprofil maßgeblich von anderen für die Therapie des rrMM zugelassenen Substanzklassen (Tabelle 2-4). Das Zusammengehen dreier Wirkmechanismen (antitumorale Wirkung, Inhibierung des stromalen Supports, Immunmodulation) ermöglicht eine rasche und langanhaltende Kontrolle des Myeloms. Der antiproliferative und tumortoxische Effekt von Pomalidomid basiert auf verschiedenen molekularen Angriffspunkten, was zur Wirksamkeit auch bei fortgeschrittener, refraktärer und/oder Hochrisiko-Erkrankung beiträgt. Insbesondere die Immunmodulation differenziert die IMiDs[®] klar von anderen Substanzklassen (Quach et al., 2010). Über diesen Wirkmechanismus wird sowohl zellvermittelte Tumortoxizität induziert als auch der tumorinduzierten Immunparese entgegengewirkt, was insbesondere bei fortgeschrittener Myelomerkrankung wesentlich ist.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Obwohl IMiDs[®] und Proteasom-Inhibitoren zum Teil übereinstimmende Effekte haben, basieren diese aber auf unterschiedlichen molekularen Mechanismen. So induziert Pomalidomid unter anderem Apoptose Caspase-8-abhängig über *Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells* (NFκB)-Regulierung und Erhöhung der zellulären Sensitivität für TRAIL- und FAS-Interaktionen, und nicht über Caspase-9 (Quach et al., 2010). Die Erhöhung der Immunzell-vermittelten Tumortoxizität, sowie die Förderung von Immunzell-aktivierung und -proliferation bei gleichzeitiger Steigerung der Produktion von immunologischen Effektormolekülen (z. B. Interferon-γ, Interleukin-2) ist als Wirkmechanismus in dieser Form jedoch nur den IMiDs[®] zu eigen.

Von Lenalidomid, dem anderen für die Therapie des rrMM zugelassenen Wirkstoff aus der Substanzklasse der IMiDs[®], unterscheidet Pomalidomid sich ebenfalls maßgeblich in seinem Wirkprofil (European Medicines Agency (EMA), 2013). Pharmakologische Daten zeigen, dass Pomalidomid etwa um den Faktor zehn wirksamer ist als Lenalidomid (Tabelle 2-5).

Weiterhin gibt es auf molekularer Ebene deutliche Unterschiede im Wirkmechanismus der beiden Substanzen: So ist der antiproliferative p21^{WAF-1}-vermittelte Effekt von Pomalidomid p53-unabhängig, was sich in der Wirksamkeit bei p53-deletiertem MM widerspiegelt (Reece et al., 2009, Klein et al., 2011, Escoubet-Lozach et al., 2009).

Die von Pomalidomid und Lenalidomid ausgeübten Immunmodulationen unterscheiden sich ebenfalls: Zum einen inhibiert Pomalidomid Interleukin-6 stärker als Lenalidomid, zum anderen induziert es Interleukin-2, -5, -10 und Interferon-γ deutlich effektiver (Gorgun et al., 2010, Schafer et al., 2003).

Tabelle 2-5: Vergleich der *in vitro* Pharmakologie von Pomalidomid und Lenalidomid

IC/EC ₅₀ (μM)	Pomalidomid	Lenalidomid	Relative Wirksamkeit zugunsten von Pomalidomid
TNF-α-Hemmung IC ₅₀	0,01	0,1	10-fach
T-Zell-Stimulation (IL-2) EC ₅₀	0,001	0,015	15-fach
antiproliferative Wirkung EC ₅₀	0,01-0,1	0,1-1	10-fach
anti-Angiogenese IC ₅₀	0,33	1,9	6-fach

EC₅₀: 50 % effektive Konzentration; IC₅₀: 50 % inhibitorische Konzentration; IL-2: Interleukin-2; TNF-α: Tumor-Nekrose-Faktor-α
Quellen: (Corral et al., 1999, Hideshima et al., 2000)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Auch die Metabolisierung von Pomalidomid und Lenalidomid unterscheidet sich: Während Lenalidomid nahezu unmetabolisiert als aktive Substanz über die Nieren ausgeschieden wird, trifft dies nur auf 2,2 % der resorbierten Pomalidomiddosis zu (Hoffmann et al., 2013). Weitere 7,7 % werden über die Fäzes ausgeschieden, und etwa 90 % des aufgenommenen Wirkstoffes werden modifiziert, unter anderem durch Hydroxylierung. Erst die so entstehenden Metabolite werden renal eliminiert. Die Metabolite sind mindestens um den Faktor 26 weniger aktiv als die Ursprungssubstanz, weshalb Siegel et al. schlussfolgern, dass aufgrund des genannten Metabolisierungsweges eine eventuell vorliegende Nierenfunktionsstörung keine relevante Akkumulierung der aktiven Substanz zur Folge hat (Siegel et al., 2012).

Schlussendlich werden die Unterschiede im Wirkprofil beider Substanzen dadurch belegt, dass Pomalidomid auch bei Lenalidomid-refraktärem Myelom wirksam ist (Lacy et al., 2010, Lacy et al., 2011, Lacy und Tefferi, 2011, Quach et al., 2010, Schey und Ramasamy, 2011).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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 2-6: 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
IMNOVID [®] ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	ja	05. August 2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Produktinformation Pomalidomid (Kombination aus Fach- und Gebrauchsinformation sowie Kennzeichnung und Annex II); Stand 27.05.2015 (Celgene Europe Limited, 2015c), desweiteren der Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 05. August 2013 (European Commission, 2013).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet derzeit zugelassen.	n. a.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 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.

Die Angaben zum ATC-Code und weitere Informationen zu den Packungsgrößen von IMNOVID[®] in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Produktinformation von IMNOVID[®] sowie den internen Datenbanken von Celgene. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der jeweiligen Fachinformationen sowie einer händischen Literaturrecherche entsprechender Originalarbeiten (siehe Referenzliste). Die primären Quellen für Therapie und andere Therapiemöglichkeiten stellen hierbei die jeweiligen Fachinformationen aus dem Fachinfoservice (Stand: 08.09.2015) dar. Angaben zum Anwendungsgebiet in Deutschland beruhen auf der Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss am 18.06.2015, internen Datenbanken sowie der deutschen Produktinformation des pharmazeutischen Unternehmens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015, Celgene Europe Limited, 2015c).

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. ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
2. ABZ-PHARMA GMBH 2013. Fachinformation Dexamethason 4/8 mg Tabletten.
3. ANDERSON, G., GRIES, M., KURIHARA, N., HONJO, T., ANDERSON, J., DONNENBERG, V., DONNENBERG, A., GHOBRIAL, I., MAPARA, M. Y., STIRLING, D., ROODMAN, D. & LENTZSCH, S. 2006. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. *Blood*, 107, 3098-105.
4. ASPEN PHARMA TRADING LIMITED 2014. Fachinformation Alkeran® 2 mg Filmtabletten.
5. BAXTER ONCOLOGY GMBH 2015. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g.
6. BÖHRER, S. & PÖNISCH, W. 2001. Multiples Myelom. In: MITROU, P. S. (ed.) *Non-Hodgkin-Lymphome*. Frankfurt/M.: Tumorzentrum Rhein-Main.
7. BRIMNES, M. K., VANGSTED, A. J., KNUDSEN, L. M., GIMSING, P., GANG, A. O., JOHNSEN, H. E. & SVANE, I. M. 2010. Increased level of both CD4+FOXP3+ regulatory T cells and CD14+HLA-DR(-)/low myeloid-derived suppressor cells and decreased level of dendritic cells in patients with multiple myeloma. *Scand J Immunol*, 72, 540-7.
8. BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA 2010. Fachinformation CARMUBRIS®.
9. CELGENE EUROPE LIMITED 2015a. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln.
10. CELGENE EUROPE LIMITED 2015b. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln.
11. CELGENE EUROPE LIMITED 2015c. IMNOVID® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation).
12. COOK, G. & CAMPBELL, J. D. 1999. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood Rev*, 13, 151-62.
13. CORRAL, L. G., HASLETT, P. A., MULLER, G. W., CHEN, R., WONG, L. M., OCAMPO, C. J., PATTERSON, R. T., STIRLING, D. I. & KAPLAN, G. 1999. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J Immunol*, 163, 380-6.
14. DIMOPOULOS, M. A., TERPOS, E., CHANAN-KHAN, A., LEUNG, N., LUDWIG, H., JAGANNATH, S., NIESVIZKY, R., GIRALT, S., FERMAND, J. P., BLADE, J., COMENZO, R. L., SEZER, O., PALUMBO, A., HAROUSSEAU, J. L., RICHARDSON, P. G., BARLOGIE, B., ANDERSON, K. C., SONNEVELD, P., TOSI, P., CAVO, M., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & SAN MIGUEL, J. 2010. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 28, 4976-84.
15. DREDGE, K., MARRIOTT, J. B., MACDONALD, C. D., MAN, H. W., CHEN, R., MULLER, G. W., STIRLING, D. & DALGLEISH, A. G. 2002a. Novel thalidomide

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects. *Br J Cancer*, 87, 1166-72.
16. DREDGE, K., MARRIOTT, J. B., TODRYK, S. M., MULLER, G. W., CHEN, R., STIRLING, D. I. & DALGLEISH, A. G. 2002b. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. *J Immunol*, 168, 4914-9.
 17. ESCOUBET-LOZACH, L., LIN, I. L., JENSEN-PERGAKES, K., BRADY, H. A., GANDHI, A. K., SCHAFER, P. H., MULLER, G. W., WORLAND, P. J., CHAN, K. W. & VERHELLE, D. 2009. Pomalidomide and lenalidomide induce p21 WAF-1 expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism. *Cancer Res*, 69, 7347-56.
 18. EUROPEAN COMMISSION 2013. Commission Implementing Decision of 5.8.2013 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Pomalidomide Celgene - Pomalidomide", an orphan medicinal product for human use. Brüssel.
 19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013. CHMP Assessment Report. Pomalidomide Celgene. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
 20. GALUSTIAN, C., MEYER, B., LABARTHE, M. C., DREDGE, K., KLASCHKA, D., HENRY, J., TODRYK, S., CHEN, R., MULLER, G., STIRLING, D., SCHAFER, P., BARTLETT, J. B. & DALGLEISH, A. G. 2009. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother*, 58, 1033-45.
 21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).
 22. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).
 23. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-046, Pomalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms. Berlin.
 24. GORGUN, G., CALABRESE, E., SOYDAN, E., HIDESHIMA, T., PERRONE, G., BANDI, M., CIRSTEA, D., SANTO, L., HU, Y., TAI, Y. T., NAHAR, S., MIMURA, N., FABRE, C., RAJE, N., MUNSHI, N., RICHARDSON, P. & ANDERSON, K. C. 2010. Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma. *Blood*, 116, 3227-37.
 25. GUPTA, D., TREON, S. P., SHIMA, Y., HIDESHIMA, T., PODAR, K., TAI, Y. T., LIN, B., LENTZSCH, S., DAVIES, F. E., CHAUHAN, D., SCHLOSSMAN, R. L., RICHARDSON, P., RALPH, P., WU, L., PAYVANDI, F., MULLER, G., STIRLING, D. I. & ANDERSON, K. C. 2001. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia*, 15, 1950-61.
 26. HERR, I. 2001. Cellular stress response and apoptosis in cancer therapy. *Blood*, 98, 2603-2614.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. HIDESHIMA, T., CHAUHAN, D., SHIMA, Y., RAJE, N., DAVIES, F. E., TAI, Y. T., TREON, S. P., LIN, B., SCHLOSSMAN, R. L., RICHARDSON, P., MULLER, G., STIRLING, D. I. & ANDERSON, K. C. 2000. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*, 96, 2943-50.
28. HOFFMANN, M., KASSERRA, C., REYES, J., SCHAFFER, P., KOSEK, J., CAPONE, L., PARTON, A., KIM-KANG, H., SURAPANENI, S. & KUMAR, G. 2013. Absorption, metabolism and excretion of [(14)C]pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol*, 71, 489-501.
29. JAIN, R. K. & CARMELIET, P. 2012. SnapShot: Tumor angiogenesis. *Cell*, 149, 1408-1408 e1.
30. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015a. Fachinformation Caelyx® 2mg/ml.
31. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015b. Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver.
32. KLEIN, U., JAUCH, A., HIELSCHER, T., HILLENGASS, J., RAAB, M. S., SECKINGER, A., HOSE, D., HO, A. D., GOLDSCHMIDT, H. & NEBEN, K. 2011. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer*, 117, 2136-44.
33. KOH, K. R., JANZ, M., MAPARA, M. Y., LEMKE, B., STIRLING, D., DORKEN, B., ZENKE, M. & LENTZSCH, S. 2005. Immunomodulatory derivative of thalidomide (IMiD CC-4047) induces a shift in lineage commitment by suppressing erythropoiesis and promoting myelopoiesis. *Blood*, 105, 3833-40.
34. KUMAR, S. K., LEE, J. H., LAHUERTA, J. J., MORGAN, G., RICHARDSON, P. G., CROWLEY, J., HAESSLER, J., FEATHER, J., HOERING, A., MOREAU, P., LELEU, X., HULIN, C., KLEIN, S. K., SONNEVELD, P., SIEGEL, D., BLADE, J., GOLDSCHMIDT, H., JAGANNATH, S., MIGUEL, J. S., ORLOWSKI, R., PALUMBO, A., SEZER, O., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26, 149-57.
35. KUMAR, S. K., THERNEAU, T. M., GERTZ, M. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., RAJKUMAR, S. V., FONSECA, R., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LARSON, D. R., KYLE, R. A. & GREIPP, P. R. 2004. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 79, 867-874.
36. LACY, M. Q., ALLRED, J. B., GERTZ, M. A., HAYMAN, S. R., SHORT, K. D., BUADI, F., DISPENZIERI, A., KUMAR, S., GREIPP, P. R., LUST, J. A., RUSSELL, S. J., DINGLI, D., ZELDENRUST, S., FONSECA, R., BERGSAGEL, P. L., ROY, V., STEWART, A. K., LAUMANN, K., MANDREKAR, S. J., REEDER, C., RAJKUMAR, S. V. & MIKHAEL, J. R. 2011. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood*, 118, 2970-5.
37. LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., GERTZ, M. A., SHORT, K. D., DISPENZIERI, A., KUMAR, S., GREIPP, P. R., LUST, J. A., RUSSELL, S. J., DINGLI, D., ZELDENRUST, S., FONSECA, R., BERGSAGEL, P. L., ROY, V., MIKHAEL, J. R., STEWART, A. K., LAUMANN, K., ALLRED, J. B., MANDREKAR, S. J., RAJKUMAR, S. V. & BUADI, F. 2010. Pomalidomide (CC4047) plus low dose

- dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia*, 24, 1934-9.
38. LACY, M. Q. & TEFFERI, A. 2011. Pomalidomide therapy for multiple myeloma and myelofibrosis: an update. *Leuk Lymphoma*, 52, 560-6.
 39. LAUBACH, J., RICHARDSON, P. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *Annu Rev Med*, 62, 249-64.
 40. LI, S., PAL, R., MONAGHAN, S. A., SCHAFER, P., OUYANG, H., MAPARA, M., GALSON, D. L. & LENTZSCH, S. 2011. IMiD immunomodulatory compounds block C/EBP{beta} translation through eIF4E down-regulation resulting in inhibition of MM. *Blood*, 117, 5157-65.
 41. LOPEZ-GIRONA, A., MENDY, D., ITO, T., MILLER, K., GANDHI, A. K., KANG, J., KARASAWA, S., CARMEL, G., JACKSON, P., ABBASIAN, M., MAHMOUDI, A., CATHERS, B., RYCHAK, E., GAIDAROVA, S., CHEN, R., SCHAFER, P. H., HANDA, H., DANIEL, T. O., EVANS, J. F. & CHOPRA, R. 2012. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*, 26, 2326-35.
 42. MARRIOTT, J. B., CLARKE, I. A., DREDGE, K., MULLER, G., STIRLING, D. & DALGLEISH, A. G. 2002. Thalidomide and its analogues have distinct and opposing effects on TNF-alpha and TNFR2 during co-stimulation of both CD4(+) and CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol*, 130, 75-84.
 43. MCCARTHY, D. A., MACEY, M. G., STREETLY, M., SCHEY, S. A. & BROWN, K. A. 2006. The neutropenia induced by the thalidomide analogue CC-4047 in patients with multiple myeloma is associated with an increased percentage of neutrophils bearing CD64. *Int Immunopharmacol*, 6, 1194-203.
 44. MERCK SERONO GMBH 2013. Fachinformation Decortin® Tabletten.
 45. MERCK SHARP & DOHME LIMITED 2013. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung.
 46. MITSIADES, N. 2002. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood*, 99, 4525-4530.
 47. MOHTY, B., EL-CHEIKH, J., YAKOUB-AGHA, I., AVET-LOISEAU, H., MOREAU, P. & MOHTY, M. 2011. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia*, 26, 73-85.
 48. MUNEMASA, S., SAKAI, A., KURODA, Y., OKIKAWA, Y., KATAYAMA, Y., ASAOKU, H., KUBO, T., SHIMOSE, S. & KIMURA, A. 2008. Osteoprogenitor differentiation is not affected by immunomodulatory thalidomide analogs but is promoted by low bortezomib concentration, while both agents suppress osteoclast differentiation. *Int J Oncol*, 33, 129-36.
 49. NOONAN, K. & BORRELLO, I. 2011. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenviron*, 4, 313-23.
 50. QUACH, H., RITCHIE, D., STEWART, A. K., NEESON, P., HARRISON, S., SMYTH, M. J. & PRINCE, H. M. 2010. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*, 24, 22-32.
 51. RAAB, M. S., PODAR, K., BREITKREUTZ, I., RICHARDSON, P. G. & ANDERSON, K. C. 2009. Multiple myeloma. *Lancet*, 374, 324-39.
 52. REDDY, N., HERNANDEZ-ILIZALITURRI, F. J., DEEB, G., ROTH, M., VAUGHN, M., KNIGHT, J., WALLACE, P. & CZUCZMAN, M. S. 2007.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br J Haematol*, 140, 36-45.
53. REECE, D., SONG, K. W., FU, T., ROLAND, B., CHANG, H., HORSMAN, D. E., MANSOOR, A., CHEN, C., MASIH-KHAN, E., TRIEU, Y., BRUYERE, H., STEWART, D. A. & BAHLIS, N. J. 2009. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood*, 114, 522-5.
 54. ROODMAN, G. D. 2009. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 23, 435-41.
 55. RUI, L., SCHMITZ, R., CERIBELLI, M. & STAUDT, L. M. 2011. Malignant pirates of the immune system. *Nat Immunol*, 12, 933-40.
 56. SCHAFER, P. H., GANDHI, A. K., LOVELAND, M. A., CHEN, R. S., MAN, H. W., SCHNETKAMP, P. P., WOLBRING, G., GOVINDA, S., CORRAL, L. G., PAYVANDI, F., MULLER, G. W. & STIRLING, D. I. 2003. Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T cells by thalidomide-related immunomodulatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 305, 1222-32.
 57. SCHEY, S. & RAMASAMY, K. 2011. Pomalidomide therapy for myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*, 20, 691-700.
 58. SCHEY, S. A., FIELDS, P., BARTLETT, J. B., CLARKE, I. A., ASHAN, G., KNIGHT, R. D., STREETLY, M. & DALGLEISH, A. G. 2004. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 22, 3269-76.
 59. SCHMIDMAIER, R., BASSERMANN, F. & LAMERZ, R. 2012. Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 60. SHORT, K. D., RAJKUMAR, S. V., LARSON, D., BUADI, F., HAYMAN, S., DISPENZIARI, A., GERTZ, M., KUMAR, S., MIKHAEL, J., ROY, V., KYLE, R. A. & LACY, M. Q. 2011. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*, 25, 906-8.
 61. SIEGEL, D. S., RICHARDSON, P. G., BAZ, R., CHEN, M., ZAKI, M. & ANDERSON, K. C. 2012. Pomalidomide (POM) with Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Impact of Renal Function on Patient Outcomes. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 120, 4072.
 62. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 63. STRINGER, S., BASNAYAKE, K., HUTCHISON, C. & COCKWELL, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011, 493697.
 64. SUPPIAH, R., SRKALOVIC, J. G. & HUSSEIN, M. A. 2006. Immunomodulatory analogues of thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*, 6, 301-5.
 65. TEVA GMBH 2014. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung.

66. VERHELLE, D., CORRAL, L. G., WONG, K., MUELLER, J. H., MOUTOUH-DE PARSEVAL, L., JENSEN-PERGAKES, K., SCHAFER, P. H., CHEN, R., GLEZER, E., FERGUSON, G. D., LOPEZ-GIRONA, A., MULLER, G. W., BRADY, H. A. & CHAN, K. W. 2007. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res*, 67, 746-55.
67. ZOU, W. 2005. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*, 5, 263-74.