

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	24
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	25
2.4 Referenzliste für Modul 2	26

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 und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab.....	13
Tabelle 2-4: Wirkmechanismus der zugelassenen und im Verkehr befindlichen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab	16
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	24
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Wirkmechanismus von Elotuzumab	9
Abbildung 2 Elotuzumab aktiviert <i>in vitro</i> NK-Zellen direkt über CD16-abhängige und unabhängige Mechanismen (Quelle: eigene Darstellung)	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EAT2	Adaptorprotein Ewing's sarcoma/FLI1-activated transcript 2
EMA	European Medicines Agency
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HDAC	Histon-Deacetylase-Inhibitoren
IgG1	Immunglobulin G1
IMiD	Immunmodulatorische Substanzen
mg	Milligramm
NK	Natürliche Killerzellen
PI	Proteasominhibitoren
SLAMF7	Signaling lymphocytic activation molecule F7
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

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:	Elotuzumab
Handelsname:	EMPLICITI [®]
ATC-Code:	L01XC23

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
11617399	EU/1/16/1088/001-002	300 mg	1 Durchstechflasche
11617407	EU/1/16/1088/001-002	400 mg	1 Durchstechflasche

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.

Elotuzumab ist der erste von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassene monoklonale Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Er ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, welche mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Elotuzumab aktiviert das Immunsystem des Patienten und ist die erste immunonkologische Substanz zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Es besitzt einen dualen Wirkmechanismus: zum einen bindet es an das Oberflächenprotein SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule F7*) auf den Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), wodurch diese aktiviert werden. Zum anderen bindet Elotuzumab an SLAMF7 auf Myelomzellen selbst und markiert diese, so dass sie von NK-Zellen erkannt und durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) zerstört werden können.

Vor der weiteren Beschreibung des Wirkmechanismus von Elotuzumab wird kurz auf die Bedeutung des Immunsystems für die Tumorabwehr eingegangen. Anschließend wird der Wirkmechanismus von Elotuzumab und seine synergistische Wirkung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beschrieben.

Auf die Besonderheiten der immunonkologischen Behandlung mit Elotuzumab, die selektive Wirkung auf SLAMF7 und die darin begründete gute Verträglichkeit von Elotuzumab wird in einem weiteren Abschnitt eingegangen.

Bedeutung des Immunsystems für die Tumorabwehr

Das Immunsystem ist eines der komplexesten Systeme des menschlichen Körpers und in erster Linie dafür zuständig, Bakterien, Parasiten, Viren und andere Krankheitserreger, die in den Körper eindringen, zu erkennen und zu eliminieren. Dieselbe Aufgabe übernimmt es auch bei entarteten Zellen. Das Immunsystem umfasst ein interagierendes Netzwerk von unterschiedlichen Zellen, Geweben und Organen, die koordiniert zusammenarbeiten [1].

Tumorzellen können eine Immunreaktion auslösen, weil sie oft Oberflächenmoleküle (Antigene) tragen, die sich nicht auf den unveränderten, gesunden körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und greift sie an [2]. Eine zentrale Rolle in der Erkennung und Beseitigung entarteter Zellen spielen die NK-Zellen.

Die NK-Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem. Dieser Zelltypus ist in der Lage, veränderte körpereigene Zellen wie Tumorzellen oder von Viren infizierte Zellen zu erkennen und diese durch direkte Interaktion abzutöten. Zur Erkennung dienen den NK-Zellen spezielle Rezeptoren, die mit bestimmten Oberflächenproteinen der Zielzelle interagieren. Die NK-Zelle schüttet zytotoxische Granula aus, die die Zielzelle zerstören.

Ein Charakteristikum des Multiplen Myeloms ist, dass es zu einer eingeschränkten Aktivität des Immunsystems führt, wobei eine effektive Immunantwort mit Langzeitüberleben und einer Kontrolle der Erkrankung assoziiert ist [3]. Neue Therapieansätze, die auf die Immunantwort abzielen, könnten die Chance auf ein dauerhaftes Überleben bieten [4]. Diese immuntherapeutischen Ansätze, auch bekannt als immunonkologische Therapien, nutzen die Eigenschaft des patienteneigenen Immunsystems, den Krebs zu bekämpfen [5].

Zu den derzeitigen Therapieoptionen zur Behandlung des Multiplen Myeloms, die von verschiedenen Leitlinien empfohlen werden, gehören immunmodulatorische Substanzen (IMiDs; Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), Proteasom-inhibitoren (PIs; Bortezomib und Carfilzomib), Chemotherapeutika (Melphalan, Cyclophosphamid, Doxorubicin), ein Histondeacetylase-Inhibitor (Panobinostat) sowie die autologe Stammzelltransplantation. Die Therapie des refraktären und rezidierten Multiplen Myeloms besteht in der Regel aus einer Kombinationstherapie unterschiedlicher Substanzen zusammen mit einem Cortison-Präparat.

Trotz der Verbesserung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens durch die aktuellen Therapieoptionen, erleiden fast alle Patienten mit Multiplem Myelom ein Rezidiv (vgl. Modul 3). Das erneut auftretende Myelom wird meist von Rezidiv zu Rezidiv aggressiver und führt somit zu einer Entwicklung einer fortgeschrittenen Erkrankung, die sowohl gegenüber IMiDs als auch PI resistent ist. Dies führt zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Überlebens und einer schlechten Prognose für die Patienten [6, 7].

Obwohl neuere Therapien vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung gezeigt haben, ist das Ansprechen nicht dauerhaft und verkürzt sich mit zunehmender Anzahl der Therapielinien. Zum Beispiel sind die neuen Therapieoptionen Pomalidomid und Carfilzomib jeweils Vertreter der gleichen Klassen wie Lenalidomid bzw.

Bortezomib und besitzen daher ähnliche Effekte im Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil [6, 8-15].

Es werden daher neue Substanzen mit anderen und neuartigen Wirkmechanismen zur Behandlung des Multiplen Myeloms benötigt, um die Rezidivrate und hierdurch die langfristige Prognose für Myelompatienten zu verbessern, verbunden mit einer guten Verträglichkeit der neuen Substanzen.

Monoklonale Antikörper werden bereits bei anderen hämatologischen Tumoren als wirksame Therapieoption eingesetzt. Bisher stand kein monoklonaler Antikörper, der das Immunsystem direkt aktiviert und die Myelomzellen für eine Zerstörung durch das Immunsystem markiert und zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führt, zur Verfügung. Eine Therapie, die auf einzigartige und konservierte Epitope auf der Zelloberfläche abzielt und das Immunsystem aktiviert, damit entartete Plasmazellen erkennt und eliminiert, kombiniert mit geringer Toxizität, fehlt somit in der therapeutischen Landschaft zur Behandlung des Multiplen Myeloms.

Wirkmechanismus von Elotuzumab

Elotuzumab ist ein humanisierter, immunaktivierender monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1) Antikörper und erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Das Zielmolekül von Elotuzumab ist der Oberflächenrezeptor SLAMF7, ein Glykoprotein, das sehr häufig auf Myelomzellen unabhängig von zytogenetischen Anomalien exprimiert wird. SLAMF7 findet sich auch auf NK-Zellen sowie in deutlich geringerem Maße auf anderen Zellen des Organismus [16, 17]. Die Wirkweise von Elotuzumab ist einzigartig im Vergleich zu anderen therapeutischen Antikörpern. Elotuzumab hat einen zweifachen Wirkmechanismus [16, 18, 19]: zum einen wirkt es durch eine direkte Aktivierung von NK-Zellen, zum anderen durch NK-Zellen vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) (vgl. Abbildung 1).

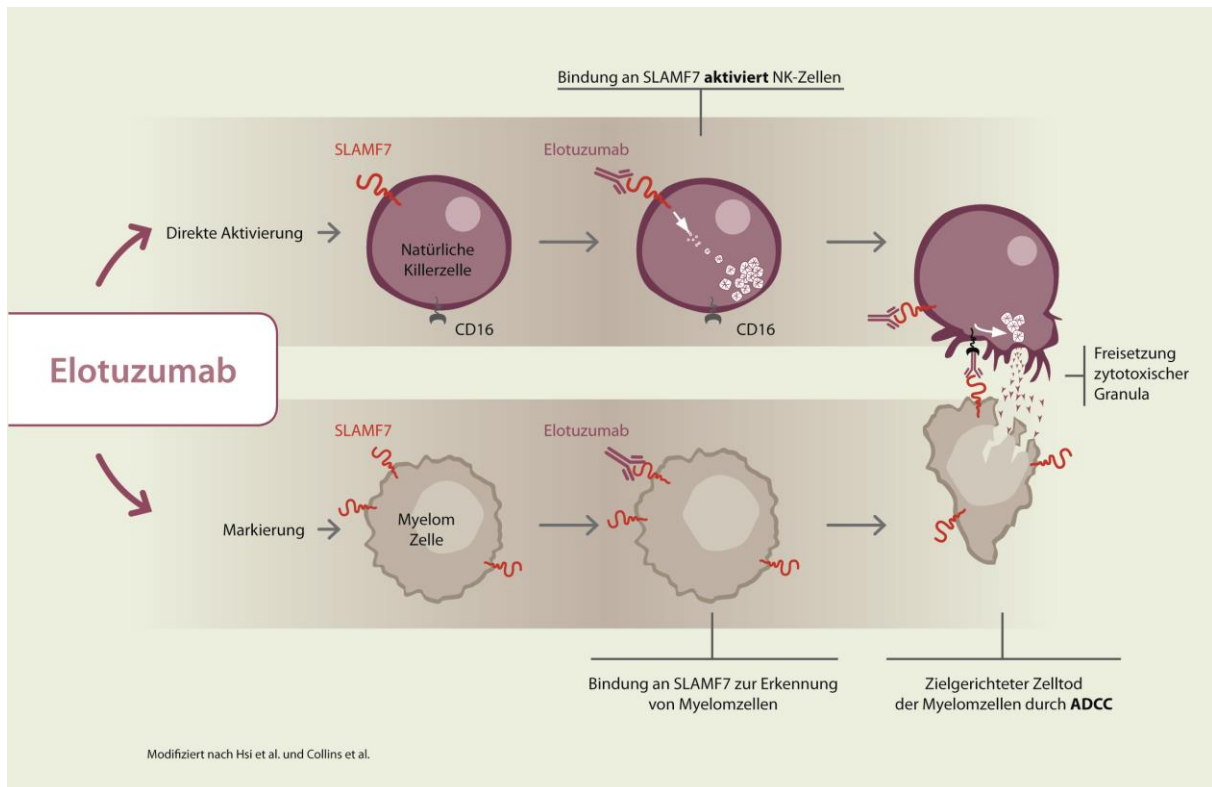


Abbildung 1 Wirkmechanismus von Elotuzumab

Direkte Aktivierung von NK-Zellen durch Elotuzumab

Elotuzumab bindet an SLAMF 7 auf den NK-Zellen. Durch die Bindung an SLAMF7 wird aufgrund des Adaptorproteins Ewing's sarcoma/FLI1-activated transcript 2 (EAT-2) eine Signalkaskade ausgelöst, wodurch die NK-Zelle direkt aktiviert wird. Die NK-Zellen Degranulation erfolgt, wodurch NK-Zellen die Zielzellen eliminieren können.

NK-Zellen vermittelte Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC)

Elotuzumab bindet auch an SLAMF 7 auf den Myelomzellen und rekrutiert dadurch aktivierte NK-Zellen. Myelomzellen exprimieren kein EAT-2 Adaptorprotein, sodass diese nicht aktiviert werden (vgl. Abbildung 2).

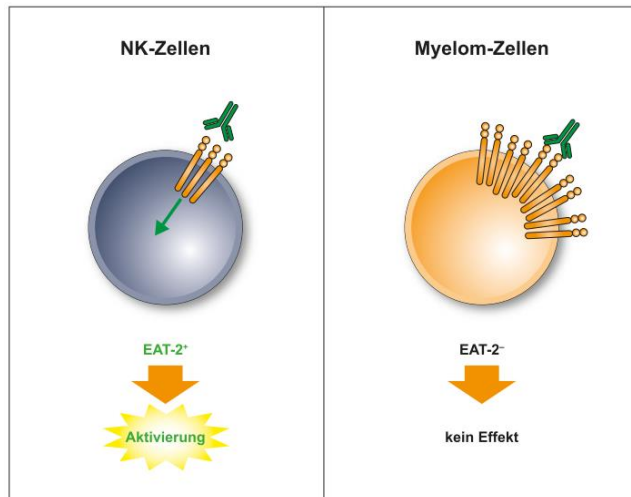


Abbildung 2 Elotuzumab aktiviert *in vitro* NK-Zellen direkt über CD16-abhängige und unabhängige Mechanismen (Quelle: eigene Darstellung)

Elotuzumab fungiert hierbei als Marker auf der Zelloberfläche der Myelomzelle und erleichtert die Interaktion der NK-Zelle mit CD16, einem aktivierenden Protein (Fc-Rezeptor) auf den NK-Zellen, welches das Myelom-gebundene Elotuzumab erkennt. Die aktivierte NK-Zelle bindet so an den Elotuzumab-Myelomzell-Komplex und löst CD16-vermittelt die Ausschüttung von zytotoxischen Botenstoffen aus, was zum selektiven Zelltod von Myelomzellen führt.

Dieser Mechanismus der NK-Zell-vermittelten Abtötung der Myelomzellen wird Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) genannt und ist typisch für die Wirkweise monoklonaler Antikörper, die gegen ein Tumorzell-Antigen gerichtet sind. Die Fähigkeit von Elotuzumab, direkt eine Wirkung auf die NK-Zellen zu entfalten und deren Wirkung zu verstärken, macht es zu einer immunaktivierenden, oder auch immunonkologisch wirkenden Substanz.

Rationale für Elotuzumab-Kombinationen

Da das Multiple Myelom ein sehr heterogenes Krankheitsbild mit teils unterschiedlich therapeutisch sensiblen Myelom-Zellklonen darstellt, erfordert auch die Therapie eine Kombination aus Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten [20]. Einschränkend hierbei ist, dass die Kombinationstherapien häufig zu mehr Nebenwirkungen führen, die eine langfristige Therapie nicht ermöglichen. Das Ziel einer erfolgreichen und lang andauernden Therapie muss daher sein, die Effektivität der Therapie zu maximieren, indem man die am besten geeigneten Kombinationen und Therapieabfolgen wählt und gleichzeitig möglichst wenig Nebenwirkungen provoziert [20].

Das Knochenmark stellt ein besonderes Milieu dar, in dem sowohl verschiedene Zelltypen als auch Myelomzellen eine Rolle bei der Beeinflussung der Immunantwort spielen. Während sowohl die Zellen des angeborenen als auch adaptiven Immunsystems die Fähigkeit haben, die Immunantwort gegenüber Myelomzellen zu verstärken, gibt es andere Zelltypen, die die Immunantwort behindern. Die Möglichkeit, solche Zelltypen und Signalwege zu beeinflussen, zusammen mit der Möglichkeit, auf Myelomzellen direkt einzuwirken, stellen die Grundlage für eine Kombinationstherapie mit Elotuzumab dar. IMiDs stellen einen entsprechend geeigneten Ansatz dar, bei dem sowohl die Wirkung der NK- und T-Zellen verstärkt wird [21].

Synergistischer Wirkmechanismus von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Lenalidomid wurde in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem refraktären Multiplen Myelom in zwei Phase 3-Studien (MM-009, MM-010) untersucht. Die zwei Zulassungsstudien von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wurden in den USA (N=353) und Europa (N=351) bei Patienten mit Multiplem Myelom durchgeführt, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten hatten [10, 22].

Der Wirkmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, Erythropoese-stimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. Im Speziellen hemmt Lenalidomid die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen (einschließlich der Myelom-Plasmazellen); es fördert die T-Zell-vermittelte und NK-Zell-vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von NK-Zellen [23].

Dexamethason ist ein monofluoriertes Glukokortikoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel. Glukokortikoide wie Dexamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u.a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert [24].

In präklinischen Modellen zeigte Elotuzumab Anti-Myelom-Aktivität bei alleiniger Gabe, wies aber auch in Kombination mit Lenalidomid synergistische Effekte in der Reduktion der Tumormasse in einem Maus-*Xenograft*-Modell auf [25]. Lenalidomid verstärkt in Kombination mit Elotuzumab die T-Zell-Aktivierung und Zytokin-Ausschüttung, was zu einer Aktivierung der NK-Zellen führt. Die Kombination weist außerdem direkte Anti-Myelom-Aktivität auf, wodurch die Sensitivität der Myelomzellen gegenüber der NK-Zell-vermittelten ADCC verstärkt wird [25]. Daten in nicht-klinischen Modellen zeigten, dass die Kombination von Elotuzumab und Lenalidomid die Präsenz/Häufigkeit aktivierter NK-Zellen am Tumor erhöhte, unklar ist jedoch, ob diese durch erhöhte Proliferation im oder Rekrutierung der NK-Zellen zum Tumor-Milieu erfolgte [25]. Des Weiteren zeigten *in vitro*-Daten, dass, neben der erhöhten Präsenz der NK-Zellen am Tumor, die Kombination aus Lenalidomid und Elotuzumab ein verstärktes Abtöten der Myelomzellen bewirkte im Vergleich zur Gabe einer Substanz alleine [25]. Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason unterstützt somit den Wirkmechanismus von Elotuzumab.

Sicherheit von Elotuzumab

Die Wirkungsweise von Elotuzumab ist hoch selektiv. SLAMF7 wird fast ausschließlich auf malignen Plasmazellen und NK-Zellen stark exprimiert. Auf normalen Immunzellen findet man SLAMF7 nur in geringen Mengen und auf normalem Gewebe sowie hämatopoetischen Stammzellen wird SLAMF7 nicht exprimiert [16, 17]. Diese zielgerichtete Wirkweise von Elotuzumab spiegelt sich in einem günstigen Sicherheitsprofil wider [26] (vgl. auch Modul 4).

Die Verträglichkeit von Elotuzumab ist akzeptabel verglichen mit Lenalidomid und Dexamethason allein (vgl. Daten zu ELOQUENT 2 in Modul 4). Eine Ausnahme stellen die Infusionsreaktionen dar, die durch entsprechende Prämedikation abgemildert werden können (vgl. Modul 3.4 Qualitätsgesicherte Anwendung). Übereinstimmende Sicherheitsergebnisse aus dem gesamten Studienprogramm von Elotuzumab unterstreichen die Zuverlässigkeit der Risikoabschätzung [26].

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.

Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit bereits vorbehandeltem Multiplem Myelom sind die in Tabelle 2-3 aufgelisteten Wirkstoffe zugelassen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene und im Verkehr befindliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab

Wirkstoff ATC-Code Handelsname Stand der herangezogenen Fachinformation	Anwendungsgebiet
Proteasominhibitoren	
Bortezomib [27] L01XX32 VELCADE® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung April 2015	VELCADE® als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib [28] L01XX45 Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung November 2015	Kyprolis ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Immunmodulatorische Substanzen	
Lenalidomid [23] L04AX04 REVLIMID® Hartkapseln Juni 2015	REVLIMID® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Pomalidomid [29] L04AX06 IMNOVID® November 2015	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.
Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)	
Panobinostat [30] L01XX42 FARYDAK® Hartkapseln August 2015	Farydak® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien , darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Alkylantien	
Melphalan [31] L01AA03 Alkeran® 50 mg i.v. Juli 2014	Multiples Myelom (Plasmozytom), [...].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Cyclophosphamid [32] L01AA01 Endoxan® Januar 2015	Endoxan® ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Carmustin [33] L01AD01 CARMUBRIS® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung Juli 2010	CARMUBRIS® ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] <ul style="list-style-type: none"> • Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.
Anthrazycline	
Doxorubicin [34] L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung März 2014	<p style="text-align: center;">– fortgeschrittenes multiples Myelom [...]</p>
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin [35] L01DB01 Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung April 2015	<p style="text-align: center;">Caelyx ist indiziert: [...]</p> <p>– In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.</p>
Pflanzliche Alkaloide	
Vincristin [36] L01CA02 Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung November 2014	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> • multiplem Myelom [...]
Kortikosteroide	
Dexamethason [24] H02AB02 Dexamethason-ratiopharm® 4mg/8 mg Tabletten Juli 2015	<p style="text-align: center;">[...] Palliativtherapie maligner Tumoren</p>
Prednisolon [37] H02AB06 Prednisolon-ratiopharm® 5mg/ 50 mg Tabletten August 2010	Prednisolon-ratiopharm® Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: [...] <p style="text-align: center;">Multiples Myelom</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Prednison [38] H02AB07 Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten September 2011	Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: [...] Multiples Myelom
Quelle: Recherche in der AMIS-Datenbank, Informationen zu den Anwendungsgebieten aus Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation	

Wirkmechanismen der zugelassenen Wirkstoffe

Als monoklonaler Antikörper unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Elotuzumab grundlegend vom Wirkmechanismus der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe, die im Folgenden substanzspezifisch erläutert werden.

In Tabelle 2-4 werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem Multiplem Myelom zugelassen sind, anhand der Ausführungen in den Fachinformationen dargestellt.

Tabelle 2-4: Wirkmechanismus der zugelassenen und im Verkehr befindlichen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Elotuzumab

Wirkstoff ATC-Code Handelsname Stand der herangezogenen Fachinformation	Wirkmechanismus
Proteasominhibitoren	
<p>Bortezomib [27] L01XX32 VELCADE® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung April 2015</p>	<p>Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Er wurde spezifisch entwickelt um die Chymotrypsinartige Aktivität des 26S Proteasoms in Säugetierzellen zu hemmen.</p> <p>Das 26S Proteasom ist ein großer Proteinkomplex der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der Ubiquitin-Degradationsweg spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Metabolisierung bestimmter Proteine, und damit für den Erhalt der Homöostase innerhalb der Zellen.</p> <p>Die Hemmung des 26S Proteasoms verhindert die angestrebte Proteolyse und bewirkt eine Vielzahl von Signalkaskaden innerhalb der Zelle, die letztlich zum Absterben der Krebszelle führen. Bortezomib ist hochselektiv für Proteasomen.</p> <p>Bei Konzentrationen von 10 µM hemmt Bortezomib weder eine Vielzahl von Rezeptoren noch Proteasen, die getestet wurden. Es ist mehr als 1.500-fach selektiver für Proteasomen als für das Enzym mit der nächst höheren Affinität. Die Kinetik der Proteasomen-Hemmung wurde in vitro untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass Bortezomib mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten vom Proteasom dissoziiert; damit ist nachgewiesen, dass die Proteasomen-Hemmung durch Bortezomib reversibel ist.</p> <p>Die durch Bortezomib vermittelte Proteasom-Hemmung wirkt auf vielfältige Weise auf Krebszellen, einschließlich (aber nicht darauf begrenzt) einer Veränderung der Regulatorproteine, die den Verlauf der Zellzyklen und die Aktivierung des Nukleären Faktors kappa B (NF-κB) kontrollieren. Die Hemmung der Proteasomen führt zu einem Stillstand im Zellzyklus und zu Apoptose. NF-κB ist ein Transkriptionsfaktor, der für viele Aspekte der Tumorentstehung aktiviert werden muss, einschließlich Zellwachstum und Überleben, Angiogenese, Zell-Zell-Interaktion und Metastasierung.</p> <p>Beim Multiplen Myelom beeinflusst Bortezomib die Fähigkeit der Myelomzellen, mit dem Knochenmarkmikromilieu in Wechselwirkung zu treten. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Bortezomib auf eine Reihe von Krebszelltypen zytotoxisch wirkt und dass Krebszellen anfälliger für die Apoptose-induzierenden Wirkungen der Proteasom-Hemmung sind als normale Zellen. Bortezomib führt in vivo zu einer Verminderung des Tumorwachstums bei vielen präklinischen Tumormodellen, einschließlich des multiplen Myeloms.</p> <p>Daten aus in-vitro-, ex-vivo- und Tier-Modellen mit Bortezomib deuten darauf hin, dass es die Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten erhöht und die Funktion von</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Osteoklasten inhibiert. Diese Effekte wurden bei Patienten mit multiplem Myelom, die unter einer fortgeschrittenen osteolytischen Erkrankung leiden und die mit Bortezomib behandelt wurden, beobachtet.
Carfilzomib [28] L01XX45 Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung November 2015	Carfilzomib ist ein Tetrapeptid-Epoxyketon-Proteasom-Inhibitor, der selektiv und irreversibel an die N-terminal Threonin-enhaltenden aktiven Zentren des 20S-Proteasoms, dem proteolytischen Kernpartikel innerhalb des 26S-Proteasoms, bindet. Es zeigt geringe bis keine Aktivität gegenüber anderen Protease-Klassen. Carfilzomib zeigte antiproliferative und proapoptotische Aktivitäten in präklinischen Modellen in hämato-logischen Tumoren. Bei Tieren inhibierte Carfilzomib die Proteasomaktivität im Blut und im Gewebe und verzögerte das Tumorwachstum in Modellen mit multiplem Myelom. In vitro zeigte Carfilzomib minimale Neurotoxizität und eine minimale Reaktion gegenüber nicht-proteasomalen Proteasen.
Immunmodulatorische Substanzen	
Lenalidomid [23] L04AX04 REVLIMID® Hartkapseln Juni 2015	Der Wirkmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, erythropoeseestimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. Im Speziellen hemmt Lenalidomid die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen (einschließlich MM- Plasmazellen und Zellen mit Chromosom-5-Deletionen); es fördert die T-Zell vermittelte und NK-(Natural Killer)-Zell-vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von NKT-Zellen; es hemmt die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen; es steigert die fetale Hämoglobinproduktion durch CD34+ hämatopoetische Stammzellen und es hemmt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF- α und IL-6) durch Monozyten. Bei MDS del(5q) hat Lenalidomid eine selektive Hemmung des abnormalen Klon gezeigt, indem es die Apoptose der Del(5q)-Zellen verstärkt. Lenalidomid bindet direkt an Cereblon, eine Komponente eines Cullin-RING-E3-Ubiquitin-Ligase-Enzym-Komplexes, welcher Desoxyribonukleinsäure (DNA) Damage-Binding-Protein 1(DDB1), Cullin 4 (CUL4) und den Cullin-Regulator 1 (Roc1) umfasst. In Gegenwart von Lenalidomid bindet Cereblon die Substratproteine Aiolos und Ikaros, bei denen es sich um lymphoide Transkriptionsfaktoren handelt; dadurch kommt es zu deren Ubiquitinierung und nachfolgendem Abbau, was wiederum zu zytotoxischen und immunmodulierenden Effekten führt.
Pomalidomid [29] L04AX06 IMNOVID® November 2015	Pomalidomid besitzt eine direkt gegen das Myelom gerichtete, tumorizide Wirkung, immunmodulierende Wirkungen und hemmt die durch Stromazellen vermittelte Unterstützung des Tumorzellwachstums beim multiplen Myelom. Insbesondere hemmt Pomalidomid die Proliferation und induziert die Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Darüber hinaus hemmt Pomalidomid die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Zelllinien des multiplen Myeloms und wirkt sowohl in Lenalidomid-sensitiven als auch in Lenalidomid-resistenten Zelllinien synergistisch mit Dexamethason zur Induktion der Tumorzellapoptose. Pomalidomid verstärkt die durch T-Zellen und durch natürliche Killerzellen (NK) vermittelte Immunität und hemmt die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (wie z. B. TNF- α und IL-6) durch Monozyten. Pomalidomid hemmt außerdem die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen.
Hyston-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)	
Panobinostat [30]	Panobinostat ist ein Histon Deacetylase (HDAC)- Hemmer, der in nanomolaren Konzentrationen die enzymatische Aktivität von HDACs hemmt. HDACs katalysieren die Entfernung von Acetylgruppen von den LysinrestePn von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen. Die Hemmung der HDAC-Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, eine epigenetische Modulation, die zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung führt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>L01XX42 FARYDAK® Hartkapseln August 2015</p>	<p>In vitro verursachte Panobinostat eine Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen, einschließlich des Stillstands des Zellzyklus und/oder der Apoptose einiger transformierter Zellen.</p> <p>In Xenograft-Maus-Modellen zeigte sich bei Behandlung mit Panobinostat ein erhöhter Spiegel acetylierter Histone. Panobinostat zeigt eine stärkere Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen als gegenüber gesunden Zellen.</p> <p>Die Behandlung von Tumorzellen mit Panobinostat führte zu einem dosisabhängigen Anstieg der Acetylierung der Histone H3 und H4 sowohl in vitro als auch in präklinischen Xenograft-Tiermodellen, was auf eine zielgerichtete Hemmung hinweist. Zusätzlich wurde durch die Panobinostat-Exposition eine erhöhte Expression des Tumorsuppressor-Gens p21 CDKN1A (Inhibitor cyclin-abhängiger Kinasen 1/p21) ausgelöst, einem Schlüsselmediator für G1-Arrest und -Differenzierung</p>
Alkylantien	
<p>Melphalan [31] L01AA03 Alkeran® 50 mg i.v. Juli 2014</p>	<p>Melphalan kann als bifunktionelle, alkylierende Substanz über die Bildung von Carboniumzwischenstufen Guanosinbasen der DNA alkylieren und 2 DNA-Stränge miteinander verknüpfen. Die DNA-Replikation in der Zelle wird hierdurch verhindert.</p>
<p>Cyclophosphamid [32] L01AA01 Endoxan® 100 mg/200 mg/500 mg/1 g in Durchstechflaschen: weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Januar 2015</p>	<p>Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem Stickstofflost verwandt. Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird in vivo überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein).</p> <p>Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht.</p> <p>Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert. Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch an deren Alkylantien, ist nicht auszuschließen.</p>
<p>Carmustin [33] L01AD01 CARMUBRIS® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung Juli 2010</p>	<p>Carmustin, ein Nitrosoharnstoff, wirkt antineoplastisch und zytozid. Es wirkt als Alkylanz und macht DNS, RNS und Proteine durch Alkylierung für den Zellstoffwechsel unbrauchbar.</p> <p>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 zytozid.</p>
Anthrazycline	
<p>Doxorubicin [34] L01DB Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</p>	<p>Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazycline und ist ein zytostatisches Antibiotikum, das aus Kulturen von Streptomyces peuceletius var. caesius isoliert wurde. Es wird mittlerweile semisynthetisch aus Daunorubicin hergestellt.</p> <p>Doxorubicin ist stark gewebereizend. Die biologische Aktivität von Doxorubicin wird dessen DNA-Bindungsfähigkeit zugeschrieben, die zur Hemmung des für die DNA-Replikation und DNA-Transkription unverzichtbaren enzymatischen Systems führt.</p> <p>Die Blockierung des Zellzyklus scheint während der S-Phase und der Mitose am stärksten zu sein, jedoch wurde eine Hemmung auch während anderen</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

März 2014	Zellzyklusphasen beobachtet.
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin [35] L01DB01 Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung April 2015	Der wirksame Bestandteil von Caelyx ist Doxorubicin-HCl, ein zytotoxisches Anthrazyklin-Antibiotikum, das aus <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> gewonnen wird. Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin ist nicht bekannt. Es wird allgemein angenommen, dass die Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese für die Mehrheit der zytotoxischen Wirkungen verantwortlich ist. Das ist wahrscheinlich die Folge der Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basen-paare der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird.
Pflanzliche Alkaloide	
Vincristin [36] L01CA02 Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung November 2014	Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrünewächs <i>Vinca rosea</i> L. gewonnen wird. Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren. Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein: – durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes – durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus – durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird. Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNASynthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca ²⁺ -Transport-ATPase.
Kortikosteroide	
Dexamethason [24] H02AB02 Dexamethason-ratiopharm® 4/8 mg Tabletten Juli 2015	Dexamethason ist ein monofluoriertes Glukokortikoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel. Dexamethason besitzt eine etwa 7,5-mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam, mineralokortikoide Wirkungen fehlen. Glukokortikoide wie Dexamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u.a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert.
Prednisolon [37] H02AB06 Prednisolon-ratiopharm® 5mg/ 50 mg Tabletten August 2010	Prednisolon ist ein nicht-fluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde (NNR) kann Prednisolon das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5 mg Prednisolon 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralcorticoiden Wirkung von Prednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.</p> <p>Beim androgenitalen Syndrom ersetzt Prednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).</p> <p>Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR. Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern.</p>
<p>Prednison [38] H02AB07 Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten September 2011</p>	<p>Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednison beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.</p> <p>Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednison das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5mg Prednison 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralocorticoiden Wirkung von Prednison muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNRfunktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.</p> <p>Beim androgenitalen Syndrom ersetzt Prednison das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednison rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).</p> <p>Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR. Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednison noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern.</p>
<p>Quelle: Informationen zu den Wirkmechanismen aus Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation</p>	

Der Wirkmechanismus lässt sich anhand der in Tabelle 2-4 zitierten Fachinformationen wie folgt zusammenfassen:

Proteasominhibitoren

Proteasomen sind Eiweißkomplexe, die das Wachstum und das Absterben der Zellen (Apoptose) regulieren. Proteasominhibitoren sind Substanzen, die die Aktivität von Proteasomen hemmen (inhibieren). Sie bewirken eine Verlangsamung des Zellwachstums und eine Beschleunigung der Apoptose. Proteasomen spielen eine wichtige Rolle beim Abbau von Proteinen, die den Zellzyklus und somit das Zellwachstum regulieren. Der Wirkmechanismus

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

bei Proteasom-Hemmern beruht somit auf einer Blockierung der Stoffwechselwege der Krebszellen, die durch unkontrolliertes Wachstum gekennzeichnet sind.

Beispielsweise ist das 26S Proteasom ein großer Proteinkomplex, der Ubiquitin-gebundene Proteine abbaut. Der Ubiquitin-Degradationsweg spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Metabolisierung bestimmter Proteine, und damit für den Erhalt der Homöostase innerhalb der Zellen.

Die Hemmung u.a. des 26S Proteasoms durch z.B. Bortezomib verhindert die angestrebte Proteolyse und bewirkt eine Vielzahl von Signalkaskaden innerhalb der Zelle, die letztlich zum Absterben der Krebszelle führen.

Immunmodulatorische Substanzen

Immunmodulierende Substanzen haben sich in den vergangenen Jahren als ausgesprochen wirksames Mittel gegen Krebserkrankungen erwiesen. IMiDs verfügen neben der immunmodulierenden Wirkung (es hemmt die Ausschüttung von entzündungs- oder tumorfördernden Stoffen) über weitere Mechanismen, die zur Tumorbekämpfung beitragen. Dazu gehören

- Aktivierung von Immunzellen (T-Zellen und NK-Zellen, die ihrerseits die Tumorzellen angreifen)
- Wachstumsstopp durch direkten Angriff auf die Tumorzellen
- Angiogenesehemmung (Hemmung der Neubildung von Blutgefäßen, welche den Tumor mit Nährstoffen versorgen)
- Unterdrückung der Freisetzung von tumorfördernden Botenstoffen

Anders als beispielsweise eine Chemotherapie, bei der neben der Zerstörung des Tumorgewebes die vorübergehende Beeinträchtigung der gesunden Zellen unvermeidlich ist, wirken IMiDs gezielt gegen die tumorauslösenden Prozesse.

HDAC-Inhibitoren

Ein wichtiger epigenetischer Schlüsselmechanismus ist die transkriptionelle Gen-Stillegung durch die Modifikation von Histonen – kleine Zellkernproteine, die sich zu Komplexen zusammenschließen und um die sich der DNA-Strang wickelt. Bestimmte Enzyme, Histon-Acetyltransferasen, katalysieren die Übertragung negativ geladener Acetylgruppen auf die Histone. Dadurch stoßen sich die Moleküle stärker von der ebenfalls negativ geladenen DNA ab, wodurch sich die DNA-Struktur auflockert. Transkriptionsfaktoren finden dadurch Zugang zur DNA und die Gene können abgelesen werden.

Histon-Deacetylasen spalten Acetylgruppen von Histon-Molekülen ab und bewirken das Gegenteil. Durch die enge Bindung der Proteine an die DNA werden regulatorische Genabschnitte für die Transkription blockiert. Auf diesem Wege wird auch die Expression von Genen beeinflusst, die an der Tumorentstehung beteiligt sind. Indem HDAC Inhibitoren Histon-Deacetylasen hemmen, werden unter anderem erhöhte Expressionen von Tumorsuppressor-Genen ermöglicht.

Alkylantien

Alkylantien entfalten eine zytotoxische Wirkung, indem sie Alkylgruppen in Amino-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Phosphat- und Sulfhydrylgruppen der Ribonukleinsäuren der DNA einbauen. Sie interferieren mit der biologischen DNA-Methylierung als enzymatischem Prozess und können Erbinformationen nachhaltig verändern. In höheren Konzentrationen führen sie zu Strangbrüchen der DNA. Bifunktionelle Alkylantien können zudem zwei DNA-Stränge chemisch dauerhaft verknüpfen. Alle Alkylantien sind potentiell mutagen und karzinogen.

Die Schädigung der DNA trifft vor allem schnell wachsende Zellen wie Tumorzellen, aber auch andere rasch wachsende Zellen wie Schleimhautzellen, Haarwurzeln oder Knochenmarkszellen.

Anthrazycline

Anthracycline sind aus Streptomyces-Arten isolierte Antibiotika, die in der Chemotherapie als Zytostatika gegen verschiedene Malignitäten eingesetzt werden.

Anthracycline wirken unter anderem durch Bindung an Topoisomerase II α . Topoisomerase II α ist ein Schlüsselenzym der Zellteilung. Zudem interkalieren Anthracycline in die DNA und verhindern dadurch eine weitere Nucleinsäuresynthese. Ein weiterer Wirkmechanismus ist, dass durch Biotransformation freie Radikale entstehen, die Doppelstrangbrüche der DNA erzeugen können. Ferner wird durch Bindung der Anthracycline an die Zellmembran deren Permeabilität und Fluidität erhöht, was zu vermehrtem Absterben der betroffenen Zelle führt. Wegen des schnellen Wachstums von malignen Zellen werden diese durch Anthracycline stärker gestört als gesunde Zellen. Allerdings werden auch gesunde Körperzellen angegriffen, was zu schweren, teilweise irreversiblen Nebenwirkungen wie Störungen des Knochenmarks und vor allem des Herzens führen kann, es besteht die Gefahr der Kardiomyopathie mit irreversibler Herzinsuffizienz. Zu den Anthracyclinen gehören z. B. Epirubicin, Idarubicin, Doxorubicin und Daunorubicin.

Pflanzliche Alkaloide

Zur Gruppe der Pflanzenalkaloide gehört Vincristin. Es wurde als erstes aus der rosafarbenen Catharanthe isoliert. Spezieller betrachtet ist Vincristin eine Substanz aus der Gruppe der halbsynthetischen Vincaalkaloide.

Wie alle Vincaalkaloide heftet sich das Vincristin an das Protein Tubulin und verhindert die Ausbildung von Mikrotubuli. Diese haben die Aufgabe, im Rahmen der M-Phase der Mitose die jeweiligen Chromosomenpaare der neu gebildeten Zellen zu separieren.

Unterbleibt dieser Mechanismus, ist die Bildung neuer Zellen nicht mehr möglich. Infolgedessen kommt es bei den neuen Zellen zur Apoptose. Da sich die Zellen in einem Tumor sehr schnell teilen, ist die Mitose dort besonders stark von dem Einsatz dieses Zytostatikums betroffen. Eine weitere Wirkung von Vincristin ist die Hemmung bzw. Störung der DNA-Synthese und der RNA-Produktion, mit Hemmung der Proteinsynthese als Folge.

Kortikosteroide

Kortikosteroide haben vielfältige physiologische Wirkungen. Sie beeinflussen den Stoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt, das Herz-Kreislaufsystem und das Nervensystem. Ferner wirken sie entzündungshemmend und immunsuppressiv. In hoher Dosierung wird die Protein-Synthese gehemmt, die Antikörperproduktion des Immunsystems vermindert und Entzündungsvorgänge werden unterdrückt. Noch höhere Dosen, die nur bei Gabe hochwirksamer künstlicher Kortikosteroide wie Dexamethason erreicht werden, wirken dem Kreislaufchock bei lebensgefährlichen Erkrankungen und Verletzungen entgegen.

Zusammenfassung: Unterschiede im Wirkmechanismus von Elotuzumab im Vergleich zu den anderen in Deutschland bereits zugelassenen Arzneimitteln

Monoklonale Antikörper haben die Therapiepraxis in der Onkologie grundlegend verändert. Während in vielen verschiedenen Entitäten die Einführung von Antikörpern zu signifikanten Verbesserungen in der Krankheitsprogression führten, war das Multiple Myelom diesbezüglich noch im Hintertreffen. Mit Elotuzumab steht nun der erste von der EMA zugelassene monoklonale Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms zur Verfügung. Durch sein einzigartiges duales Wirkprinzip, der Antikörper-abhängigen zellulären Toxizität durch Bindung an Myelomzellen und der direkten Aktivierung der Natürlichen Killerzellen, führt Elotuzumab zu einer Mobilisation des Immunsystems und einer zielgerichteten Bekämpfung der Myelomzellen. Der direkt aktivierende und verstärkende Effekt von Elotuzumab auf das Immunsystem, d.h. die NK-Zellen, macht es zu einer immunaktivierenden, oder auch immunonkologisch wirkenden Substanz.

Durch die Kombination mit etablierten antimyeloisch wirksamen Substanzen wird ein verlängertes Gesamt- und progressionsfreies Überleben erreicht (siehe Modul 4). Zudem entspricht das Sicherheitsprofil von E-Ld den Erwartungen an das Sicherheitsprofil eines monoklonalen Antikörpers [26]. Durch das selektive Expressionsmuster von SLAMF7, der Zielstruktur von Elotuzumab, primär auf Natürlichen Killerzellen und Myelomzellen, sind die mit der Anwendung von Elotuzumab verbundenen Toxizitäten gering, da SLAMF7 kaum in anderen Geweben vorkommt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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
„Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1)“ ¹	nein	11.05.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der deutschen Fachinformation [39].

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 2-6 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

¹ In Abschnitt 4.2 werden Angaben zur Prämedikation, zum Management von Infusionsreaktionen, zur Dosierung, Art der Anwendung und speziellen Populationen gemacht. In Abschnitt 5.1 werden Angaben zum Wirkmechanismus, sowie klinischen Wirksamkeit und Sicherheit gemacht. Detaillierte Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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.

Abschnitt 2.1.1

Die Informationen zum Produkt Elotuzumab wurden der deutschen Fachinformation entnommen.

Abschnitt 2.1.2

Informationen zum Wirkmechanismus von Elotuzumab wurden der Fachinformation sowie verschiedenen Publikationen des für Elotuzumab charakteristischen Signalwegs entnommen. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im relevanten Anwendungsgebiet wurde in der Datenbank des PharmNet.Bund-Arzneimittelinformationssystem (Datenbank AMIS-Öffentlicher Teil) ermittelt. Zusätzlich wurde die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie „Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“ geprüft.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete der beschriebenen Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirkmechanismen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Abschnitt 2.2

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, beruhen auf der Fachinformation.

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. Finn OJ (2008): Cancer immunology. *The New England journal of medicine*; 358(25):2704-15.
2. Rosenberg SA (2012): Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Science translational medicine*; 4(127):127ps8.
3. Bryant C, Suen H, Brown R, Yang S, Favaloro J, Aklilu E, et al. (2013): Long-term survival in multiple myeloma is associated with a distinct immunological profile, which includes proliferative cytotoxic T-cell clones and a favourable Treg/Th17 balance. *Blood cancer journal*; 3:e148.
4. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA (2012): Two hundred years of cancer research. *The New England journal of medicine*; 366(23):2207-14.
5. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS (2009): Immunotherapy of cancer. *European journal of pharmacology*; 625(1-3):41-54.
6. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. (2013): Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 14(11):1055-66.
7. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. (2012): A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*; 120(14):2817-25.
8. Castelli R, Orofino N, Losurdo A, Gualtierotti R, Cugno M (2014): Choosing treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert review of anticancer therapy*; 14(2):199-215.
9. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. (2008): Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England journal of medicine*; 359(9):906-17.
10. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. (2007): Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*; 357(21):2123-32.
11. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al. (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(11):2970-5.
12. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, Jagannath S, Orłowski RZ, Giver CR, et al. (2005): Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*; 106(12):3777-84.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. (2005): Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*; 352(24):2487-98.
14. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. (2013): Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*; 98(11):1753-61.
15. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. (2007): Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine*; 357(21):2133-42.
16. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A, Shum BP, et al. (2008): CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 14(9):2775-84.
17. Moreau P, Touzeau C (2014): Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. *Future oncology (London, England)*; 10(6):949-56.
18. Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, Hofmeister CC, Efebera YA, Kwon H, et al. (2013): Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*; 62(12):1841-9.
19. Tai YT, Dillon M, Song W, Leiba M, Li XF, Burger P, et al. (2008): Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood*; 112(4):1329-37.
20. Kurtin SE, Bilotti E (2013): Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. *Journal of the advanced practitioner in oncology*; 4(5):307-21.
21. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, Glavey S, Gorgun GT, Roccaro AM, et al. (2015): Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunological reviews*; 263(1):160-72.
22. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. (2009): Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*; 23(11):2147-52.
23. Celgene (2015): REVLIMID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Ratiopharm (2015): Dexamethason-ratiopharm® 4mg/8 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Balasa B, Yun R, Belmar NA, Fox M, Chao DT, Robbins MD, et al. (2015): Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF-alpha pathways. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*; 64(1):61-73.
26. EMA (2016): Empliciti: EPAR - Public assessment report. Stand: 28.01.2016. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003967/human_med_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
27. Janssen-Cilag (2015): VELCADE® 3,5 mg; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Amgen (2015): Kyprolis® 60 mg; Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Celgene (2015): IMNOVID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novartis Pharma (2015): Farydak® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 08/2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Aspen (2014): Alkeran® 50 mg i.v.; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Baxter Oncology (2015): Endoxan®; Fachinformation. Stand: 01/2015 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Bristol-Myers Squibb (2010): Carmubris®; Fachinformation. Stand: 07/2010 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Teva (2014): Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 03/2014 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Janssen-Cilag (2015): Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 27.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Teva (2014): Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11/2014 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Ratiopharm (2010): Prednisolon-ratiopharm 5mg/ 50 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Ratiopharm (2011): Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 09/2011 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Bristol-Myers Squibb (2016): Empliciti® 300 mg/ 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 17.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.