

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Carfilzomib (Kyprolis®)*

Amgen GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                  | Seite    |
|------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                               | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                | <b>4</b> |
| <b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>                | <b>5</b> |
| 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 .....                          | 14       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 14       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 15       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 15       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 16       |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                             | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 5            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende<br>Arzneimittel.....          | 5            |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                          | 14           |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden<br>Arzneimittels ..... | 15           |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                   | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 2-1: Irreversible und zweifach kovalente Bindung von Carfilzomib an das Proteasom ..... | 8            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| ADCC             | antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität                                          |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code                                             |
| bzw.             | beziehungsweise                                                                      |
| CR               | komplette Remission (Complete Response)                                              |
| CS-1             | Cell-Surface Glycoprotein CD2 Subset 1                                               |
| ER               | Endoplasmatisches Retikulum                                                          |
| EU               | Europäische Union                                                                    |
| IMiD             | immunmodulierende Substanz                                                           |
| mg               | Milligramm                                                                           |
| MHC-Klasse I     | Haupthistokompatibilitätskomplex-Klasse I (Major Histocompatibility Complex class I) |
| NK-Zellen        | natürliche Killerzellen                                                              |
| PZN              | Pharmazentralnummer                                                                  |
| SLAMF7           | Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7                            |
| sog.             | sogenannt                                                                            |
| u. a.            | unter anderem                                                                        |
| UPS              | Ubiquitin-Proteasom-System                                                           |
| 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

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | <b>Carfilzomib</b> |
| <b>Handelsname:</b> | <b>Kyprolis®</b>   |
| <b>ATC-Code:</b>    | <b>L01XX45</b>     |

*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

| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b> | <b>Zulassungsnummer</b> | <b>Wirkstärke</b> | <b>Packungsgröße</b> |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|
| 11182843                         | EU/1/15/1060/001        | 60 mg             | N1                   |

### **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.*

Im Folgenden werden die Grundzüge der Pathophysiologie des multiplen Myeloms, die spezifische Sensitivität dieser Erkrankung gegenüber Proteasom-Inhibitoren sowie der Wirkmechanismus von Carfilzomib dargestellt.

#### **Pathophysiologie des multiplen Myeloms**

Das multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Erkrankung, die im absolut überwiegenden Teil der Fälle als unheilbar gilt. Pathologische klonale Plasmazellen proliferieren und akkumulieren vor allem innerhalb des Knochenmarks und sezernieren in großer Menge monoklonale Immunglobuline oder deren Teile (Gay et al. 2010, Palumbo et al. 2011). Durch die unkontrollierte Ausbreitung maligner Zellklone im Knochenmark werden die Stammzellen verdrängt und die Bildung von Blutzellen (Hämatopoese) sehr stark beeinträchtigt. Die daraus häufig resultierende Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie führt bei den Patienten zu Fatigue, Blutungsneigung und teils schwerwiegenden Infekten. Durch Botenstoffe werden zudem Osteoklasten überaktiviert und die Osteoblastenaktivität gehemmt, was zu einer Auflösung der Knochenstruktur führt, erkennbar an Knochenläsionen und Knochenschmerzen. Ablagerungen von Immunglobulin-Leichtketten in der Niere können zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen sowie zur Schädigung von anderen Organsystemen führen. Typisch für das multiple Myelom ist daher eine die Lebensqualität der Patienten teilweise stark beeinträchtigende Symptomatik mit initial unspezifischen Krankheitszeichen wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Knochenschmerzen, Infektionen, Hyperkalzämiefolgen (wie z. B. Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Exsikkose, Polyurie, Bewusstseinsstörungen) und Neuropathien. Im fortschreitenden Krankheitsverlauf treten pathologische Frakturen, Blutungen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung bis hin zu Nierenversagen sowie schwerwiegende Infektionen oder neurologische Ausfälle auf. Letztere können mit starken Schmerzen einhergehen und zu erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten bis hin zu einer vollständigen Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen (Kyle et al. 2009, Mohty et al. 2010, Durie 2011, Gentile et al. 2012). Häufige Rezidive und eine zunehmende Refraktärität gegenüber den aktuellen Therapieoptionen führen zu einer steten Verschlechterung der Lebensqualität (Kumar et al. 2004, Durie 2011, Jakubowiak 2012, MMRF 2012, Orlowski 2013). Die häufigsten Todesursachen des multiplen Myeloms sind erkrankungsbedingte Infektionen gefolgt von Blutungen und Nierenversagen (Oshima et al. 2001).

Eine etablierte Therapieoption des multiplen Myeloms ist die Inhibition des Ubiquitin-Proteasom-Systems durch Proteasom-Inhibitoren.

**Das Ubiquitin-Proteasom-System und die Bedeutung von Proteasom-Inhibitoren für die Behandlung des multiplen Myeloms**

Myelomzellen reagieren besonders sensitiv auf Proteasom-Inhibitoren, die am sogenannten Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) angreifen, einem zentralen System für die Proteinqualitätskontrolle und -regulation in der Zelle (Shah et al. 2009, Bedford et al. 2011). Das UPS ist der wichtigste Proteinabbaumechanismus in eukaryotischen Zellen und essentiell für die Zellproliferation und das Zellüberleben. Proteasomen bestehen aus einem 20S-Kernkomplex mit proteolytischer Aktivität und zwei regulatorischen 19S-Komplexen am Ende einer Hohlzylinderstruktur (Nooka et al. 2013). Die 20S-Untereinheit des Proteasoms ist als multikatalytischer Protease-Komplex der zentrale Bestandteil dieses Systems. Intrazelluläre Proteine, die für den Abbau im Proteasom bestimmt sind, werden zunächst für den Abbau markiert (Ubiquitinierung), über die regulatorischen 19S-Komplexe erkannt, entfaltet und danach in den aktiven Zentren des Proteasoms enzymatisch gespalten. In diesem System werden auch Proteine abgebaut, die eine zentrale Funktion in der Zellzyklus-Regulation besitzen und das Zellüberleben regulieren. Daher ist das UPS essentiell für die Zellhomöostase (Field-Smith et al. 2006, Kuhn et al. 2009).

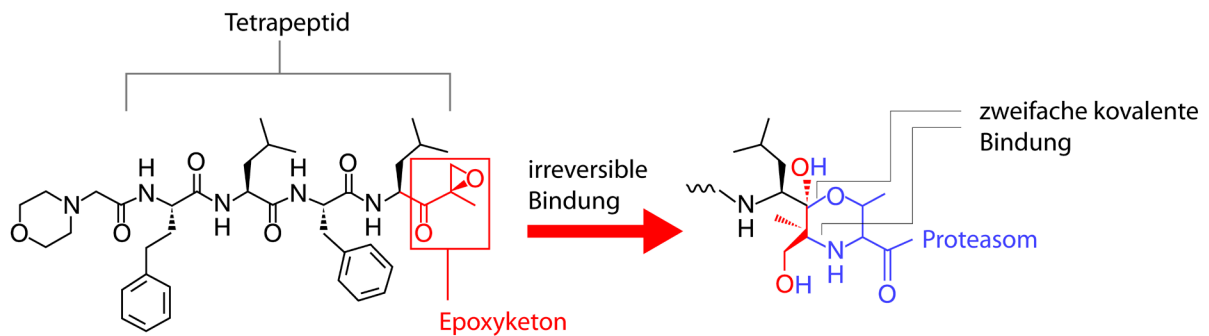
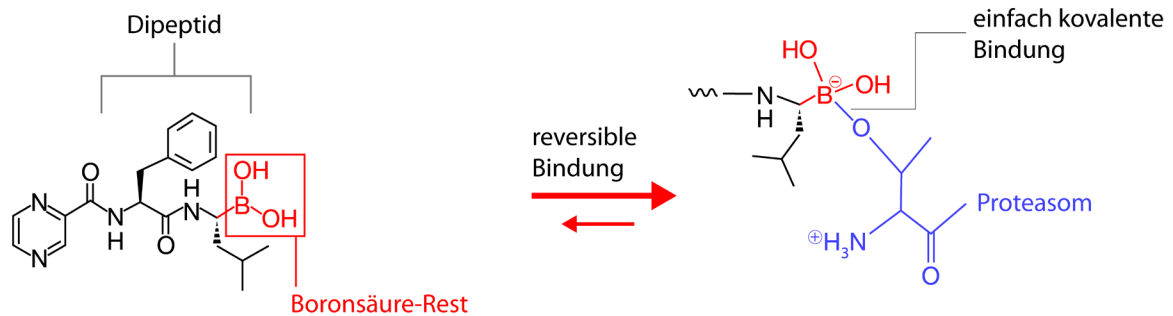
Das UPS hat somit eine Schlüsselfunktion innerhalb der Zelle inne und ist daher ein bedeutsamer Angriffspunkt für die Behandlung mit Proteasom-Inhibitoren. Die Inhibierung der Proteasomen verhindert den zeitgerechten Abbau der oben genannten regulatorischen Proteine und führt so zum Zellzyklus-Arrest und letztlich zur Apoptose. Es gibt verschiedene Klassen von Proteasomen. Die beiden häufigsten werden als „konstitutives Proteasom“, das in den meisten Zellen vorkommt, und als „Immunoproteasom“, das in Zellen des Immunsystems (z. B. Lymphozyten) dominiert, bezeichnet. Das Immunoproteasom spielt eine wichtige Rolle in der Immunantwort, insbesondere bei der Präsentation von Antigenen über den Haupthistokompatibilitätskomplex-Klasse I (MHC-Klasse I) (Murata et al. 2007, Neefjes et al. 2011). Proteasom-Inhibitoren hemmen in der Regel beide Proteasom-Klassen (Bedford et al. 2011).

**Wirkmechanismus von Carfilzomib****Proteasom-Inhibition durch Carfilzomib**

Carfilzomib (Systematischer Name: (S)-4-Methyl-N-(((S)-1-(((S)-4-methyl-1-((R)-2-methyloxiran-2-yl)-1-oxopentan-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-2-((S)-2-(2-morpholinoacetamido)-4-phenylbutanamido)pentanamid)) ist ein Proteasom-Inhibitor der nächsten Generation und gehört zur Gruppe der Epoxyketone.

Die chemische Struktur von Carfilzomib unterscheidet sich von der ebenfalls beim multiplen Myelom zugelassenen Substanzklasse der Boronat-Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib). Bortezomib, ein seit längerem klinisch validierter und zugelassener Proteasom-Inhibitor der ersten Generation, ist durch einen Boronsäure-Rest charakterisiert (Field-Smith et al. 2006, Orlowski et al. 2008). Abbildung 2-1 veranschaulicht die unterschiedlichen funktionellen Gruppen der beiden Substanzklassen: Die Epoxyketon-Gruppe bei Carfilzomib bzw. der Boronsäure-Rest bei Bortezomib.



**Carfilzomib****Bortezomib**

Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 2-1: Irreversible und zweifach kovalente Bindung von Carfilzomib an das Proteasom

Carfilzomib besitzt im Vergleich zu Bortezomib einen andersartigen molekularen Wirkmechanismus, obwohl es am gleichen Wirkort – dem Proteasom – angreift. Es bindet im Gegensatz zu Bortezomib hochselektiv und irreversibel an das aktive Zentrum des Proteasoms. Diese besonderen molekularen Eigenschaften unterscheiden Carfilzomib fundamental vom aktuellen Therapiestandard Bortezomib und bedingen die in Studien beobachtete höhere Wirksamkeit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib (Dimopoulos et al. 2015). Die irreversible Bindung ist auf die Epoxyketon-Struktur des Carfilzomibs zurückzuführen, die zwei stabile kovalente Bindungen mit den N-terminalen Threoninen im aktiven Zentrum des Proteasoms bildet. Peptide, wie Bortezomib, bilden hingegen eine einfache kovalente und reversible Bindung aus (Demo et al. 2007, Ruschak et al. 2011, Kubiczkova et al. 2014) (Abbildung 2-1).

Carfilzomib zeichnet sich zudem durch eine selektive Bindung an das Proteasom aus. Andere nicht proteasomale Proteasen werden von Carfilzomib nicht bzw. nur minimal inhibiert und es werden daher kaum unspezifische ungewollte Effekte (Off-target-Effekte) beobachtet (Demo et al. 2005). Diese hochspezifische Inhibition ist auch von besonderer Bedeutung für das in klinischen Studien beobachtete günstige Nebenwirkungsprofil von Carfilzomib mit einer insbesondere reduzierten Neurotoxizität im Vergleich zu Bortezomib (Arastu-Kapur et al. 2011, Dimopoulos et al. 2015).

**Auswirkungen der Proteasom-Inhibition durch Carfilzomib auf das multiple Myelom**

Die durch Carfilzomib hervorgerufene Inhibition der Proteasomen hat im Wesentlichen folgende Auswirkungen:

- Direkte antitumorale Effekte: Proapoptotische und proliferationshemmende Wirkung
- Hemmende Wirkung auf die Interaktion zwischen Mikroumgebung und Tumorzellen
- Regenerative Effekte auf den Knochen

Direkte antitumorale Effekte: Proapoptotische und proliferationshemmende Wirkung

Das Proteasom ist von zentraler Bedeutung für die intrazelluläre Proteinhomöostase von Zellen. Im Vergleich zu normalen Zellen zeigen Myelomzellen generell eine höhere Proteasom-Aktivität und sind sensibler gegenüber den proapoptotischen Effekten der Proteasom-Inhibitoren (Edwards et al. 2009, Shah et al. 2009, Bedford et al. 2011, Moreau et al. 2012).

Grund dafür ist zum einen, dass der kontrollierte Abbau bestimmter regulatorischer Proteine über das UPS wichtig für das Tumorwachstum und -überleben ist und das UPS somit eine essentielle Rolle für die zelluläre Homöostase spielt. Die Hemmung der Proteasomen durch Carfilzomib verhindert z. B. den zeitgerechten Abbau von Tumorsuppressorproteinen, entzündungsfördernden Faktoren sowie die Expression antiapoptotischer Zielgene (Dick et al. 2010). Dadurch häufen sich proapoptotische Signale in der Myelomzelle an und führen zum Zellzyklus-Arrest und zur Apoptose (Demo et al. 2007, Kuhn et al. 2007, Parlati et al. 2009, Fostier et al. 2012, Kubiczkova et al. 2014).

Ein weiterer Grund für die besondere Sensitivität der Myelomzellen gegenüber den Proteasom-Inhibitoren wie Carfilzomib ist die hohe Empfindlichkeit auf sogenannten proteotoxischen Stress. Charakteristisch für Myelomzellen ist eine sehr hohe Produktion und Sekretion von meist nicht funktionalen Immunglobulinen. Diese exzessive Immunglobulin-Produktion führt zwangsläufig zu einem gewissen Anteil an fehlgefalteten Proteinen, die über die Proteasomen entsorgt werden müssen, um das Zellüberleben zu sichern. Wird dieser Proteinabbau durch den therapeutischen Einsatz von Proteasom-Inhibitoren verhindert, kommt es zu einer Ansammlung dieser fehlgefalteten Proteine in der Myelomzelle sowie zu einer Häufung von reaktiven Sauerstoffspezies. Dies löst zellulären Stress im endoplasmatischen Retikulum (ER) aus (sog. proteotoxischer oder ER-Stress) (Nawrocki et al. 2005, Obeng et al. 2006, McConkey et al. 2008, Bianchi et al. 2009, Mujtaba et al. 2011). Ist dieser Stress stark ausgeprägt und langanhaltend, ist das ER nicht mehr in der Lage essentielle Funktionen für das Zellüberleben auszuführen (u. a. die Produktion und Faltung überlebenswichtiger Proteine) und es kommt zur Apoptose (Nawrocki et al. 2005, Obeng et al. 2006). Carfilzomib führt daher vorrangig in Myelomzellen zum Zelltod (Demo et al. 2007).

Gegenüber gesunden, ruhenden Zellen des Patienten weisen Proteasom-Inhibitoren abgesehen von Substanz-spezifischen Off-target-Effekten eine geringe Toxizität auf (Hideshima et al. 2001, Voorhees et al. 2003, Bazzaro et al. 2006, Meister et al. 2007, Dick et al. 2010).

#### Hemmende Wirkung auf die Interaktion zwischen Mikroumgebung und Tumorzellen

Die therapeutische Effektivität von Carfilzomib beim multiplen Myelom beruht zudem auf der Fähigkeit, die Interaktion der Myelomzellen mit den Bindegewebszellen des Knochenmarks zu behindern (Hu et al. 2013, Hurchla et al. 2013, Kubiczkova et al. 2014). Die genannten Effekte sind für eine rasche, effiziente und anhaltende Reduktion der Tumorlast und Symptomatik wichtig. Hierbei ist insbesondere die hemmende Wirkung auf die Zelladhäsion der Myelomzellen, die Beeinflussung der Gefäßneubildung (Angiogenese) und die Hemmung von Zytokin-vermittelten Interaktionen zwischen Myelomzelle und Bindegewebszellen des Knochenmarks von Bedeutung (Demo et al. 2007, Sacco et al. 2011, Hurchla et al. 2013, Kubiczkova et al. 2014).

#### Regenerative Effekte auf den Knochen

Ein Leitsymptom des multiplen Myeloms sind die Lebensqualität beeinträchtigende Knochenschmerzen, hervorgerufen durch erkrankungsbedingte Knochenläsionen (Costa et al. 2008, Kyle et al. 2009). Ein wichtiges Therapieziel ist daher, Knochendefekte und skelettale Komplikationen (Frakturen, Myelomkompression, Querschnittssymptomatik sowie Hyperkalzämie) zu verhindern (Costa et al. 2008, DGHO 2013, Terpos et al. 2013). Hervorgerufen werden Knochenläsionen durch ein Ungleichgewicht zwischen erhöhter Osteoklasten- und verminderter Osteoblastenaktivität.

Carfilzomib fördert die Differenzierung von mesenchymalen Stamm- und Stromazellen in Osteoblasten. Es konnte zudem gezeigt werden, dass Carfilzomib in klinisch relevanten Konzentrationen direkt die Bildung von Osteoklasten und damit die Knochenresorption inhibiert, die Osteoblastengenese und die Matrixmineralisierung hingegen fördert. Infolgedessen führt Carfilzomib zu einem verstärkten trabekulären Knochenvolumen, einer reduzierten Knochenresorption und erhöhter Knochenformation (Hu et al. 2013, Hurchla et al. 2013).

*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.*

Die folgenden Therapien bzw. Kombinationsschemata sind ebenfalls im Anwendungsgebiet von Carfilzomib zugelassen:

- Bortezomib
  - in Kombination mit Dexamethason
  - in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin
  - als Monotherapie
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

### **Boronat-Proteasom-Inhibitoren: Bortezomib**

Wie bereits dargestellt, handelt es sich bei Bortezomib um einen Boronat-Proteasom-Inhibitor der ersten Generation.

Zwei mechanistische Eigenschaften unterscheiden Carfilzomib maßgeblich von Bortezomib, die beide auf der unterschiedlichen chemischen Struktur beruhen (Abbildung 2-1) (Groll et al. 2000, Groll et al. 2006, Demo et al. 2007, Arastu-Kapur et al. 2011):

- Carfilzomib inhibiert das Proteasom hochselektiv und besitzt nur eine minimale Off-target-Aktivität gegenüber nicht proteasomalen Proteasen, was eine Erklärung für die in klinischen Studien beobachtete geringere Neurotoxizität im Vergleich zu Bortezomib darstellt.
- Carfilzomib inhibiert das Proteasom irreversibel und führt dadurch zu einer länger anhaltenden Proteasom-Inhibition.

Die hohe Selektivität von Carfilzomib für das Proteasom ist für das veränderte Toxizitätsprofil der Substanz im Vergleich zum Therapiestandard Bortezomib ausschlaggebend. Bortezomib inhibiert zwar ebenfalls das Proteasom, allerdings mit einer erheblich geringeren Affinität als Carfilzomib. Boronat-Proteasom-Inhibitoren zeigen auch eine gewisse Affinität gegenüber anderen, nicht proteasomalen Proteasen, insbesondere Serinproteasen (Berkers et al. 2005, Nooka et al. 2013). Bestimmte Serinproteasen, wie HtrA2/Omi, sind kritisch für das Überleben von neuronalen Zellen. Präklinische Studien zeigten, dass der Therapiestandard Bortezomib, jedoch nicht Carfilzomib, die Degeneration von Neuriten in vitro induziert (Arastu-Kapur et al. 2011). Dieser Punkt ist besonders bedeutsam, da nicht wenige Rezidivpatienten unter Bortezomib-Therapie an einer teilweise irreversiblen peripheren Neuropathie leiden, die mit starken Schmerzen einhergeht und zu erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten bis hin zu vollkommener Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen kann (Mohty et al. 2010). Durch die subkutane Applikation von

Bortezomib kann das Auftreten klinisch und für die Lebensqualität der Patienten relevanter peripherer Neuropathien (Grad 2 und Grad  $\geq 3$ ) zwar reduziert (Beijers et al. 2016), aber trotzdem nicht verhindert werden (Moreau et al. 2011).

Bedeutend ist die Selektivität von Carfilzomib auch für die Pharmakodynamik. Für eine möglichst maximale zytotoxische Wirkung ist neben einer irreversiblen Proteasom-Inhibition auch eine rasche Inhibition neu synthetisierter Proteasomen essentiell (Meiners et al. 2003). Die aufeinanderfolgende Gabe von Carfilzomib an Tag 1 und Tag 2 zeigte in Tumor-Xenograft-Modellen eine kontinuierliche Proteasom-Inhibition (gemessen über vier Tage).

Im Gegensatz dazu führte die Gabe von Bortezomib an den Tagen 1 und 4 in den gleichen Modellen nicht zu einer kontinuierlichen Proteasom-Inhibition (Demo et al. 2007). Bortezomib wurde in Zulassungsstudien an Tag 1 und 4 angewendet, da die tägliche Dosierung sich in Tierversuchen – auch bei niedriger Dosierung – als wenig verträglich erwies (Bross et al. 2004). Die geringe Off-target-Aktivität von Carfilzomib ist nicht nur für eine Anwendung an aufeinanderfolgenden Tagen vorteilhaft, sondern ermöglicht auch deutlich höhere Gesamtdosen im Vergleich zu Bortezomib (Aghajanian et al. 2002, Orlowski et al. 2002, Papandreou et al. 2004, Dimopoulos et al. 2015).

Die klinische Relevanz der strukturellen und mechanistischen Unterschiede zwischen den beiden Proteasom-Inhibitoren Carfilzomib und Bortezomib zeigte sich im direkten Vergleich der beiden Substanzen. In einer randomisierten Phase III Studie bei Patienten mit rezidiviertem Myelom führte Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und einem tieferen Ansprechen ( $\geq \text{CR}$ ). Zudem konnte die Rate an peripheren Neuropathien Grad  $\geq 3$  unter Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason selbst im Vergleich zu einer primär subkutanen Bortezomibgabe um den Faktor 4 verringert werden (Dimopoulos et al. 2015). Klinische und in vitro Daten zeigen ferner, dass Carfilzomib Bortezomib-Resistenzen überwinden kann (Berenson et al. 2014, Kubiczkova et al. 2014). Eine mögliche Erklärung ist, dass mutationsbedingte Resistenzen durch die unterschiedliche chemische Struktur und die hochaffine Bindung an das Proteasom überwunden werden können (Huber et al. 2015).

### **Lenalidomid**

Der genaue Wirkmechanismus der immunmodulierenden Substanz (IMiD) Lenalidomid ist noch nicht komplett aufgeklärt. Gezeigt werden konnten bisher im Wesentlichen immunmodulierende, antitumorale (Zellzyklus-Arrest, geringere Zellproliferation) und anti-angiogenetische Effekte. Neuere Untersuchungen weisen auch auf zytotoxische und immunmodulierende Effekte durch eine Förderung von enzymatisch bedingtem Abbau bestimmter Transkriptionsfaktoren hin (Zhu et al. 2013, Celgene 2015).

Genetische Heterogenität und Resistenzbildung sind besondere Merkmale des multiplen Myeloms und oft Ursachen für das Auftreten von Rezidiven und refraktären Krankheitsverläufen sowie der bisher postulierten Unheilbarkeit der Erkrankung. Präklinische Daten unterstreichen differierende Empfindlichkeiten von Myelomzellen gegenüber Vertretern der beiden oben genannten Substanzklassen (IMiDs und Proteasom-Inhibitoren), die durch die abweichenden Angriffspunkte der Proteasom-Inhibitoren und IMiDs zumindest teilweise erklärt werden können (Durie 2011, Jakubowiak 2012). So zeigten präklinische und klinische Untersuchungen für eine Kombinationstherapie aus einem Proteasom-Inhibitor und einem IMiD eine höhere antitumorale Wirkung als mit den Einzelsubstanzen sowie eine Resistenzüberwindung (Richardson et al. 2008, Kapoor et al. 2012, Landgren et al. 2014). Ob es sich hierbei um additive oder synergistische Effekte handelt, bleibt noch zu klären. Erste mechanistische Analysen im Tiermodell und in vitro-Myelommodellen weisen eher auf eine Synergie hin, wonach IMiDs die proteotoxische Wirkung (ER-Stress) von Proteasom-Inhibitoren und dadurch die apoptotischen Effekte verstärken können (Chauhan et al. 2010a, Chauhan et al. 2010b, Jimenez-Zepeda et al. 2013, Sebastian et al. 2013, Chauhan et al. 2014, Das et al. 2014).

Der Status der Nierenfunktion hat keine Auswirkung auf die Ausscheidung oder Exposition von Carfilzomib. Daher ist im Gegensatz zu Lenalidomid bei einer bestehenden Niereninsuffizienz keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig (Meiners et al. 2003, Amgen 2014).

### **Elotuzumab**

Elotuzumab ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper, der spezifisch gegen das sog. CS-1-Antigen (Cell-Surface Glycoprotein CD2 Subset 1), auch SLAMF7-Antigen (Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7) genannt, auf Myelomzellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) gerichtet ist. Durch die Bindung von Elotuzumab an CS-1 auf der Oberfläche der Myelomzellen werden NK-Zellen des Immunsystems aktiviert, die nachfolgend die Tumorzellen durch eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) töten (Veillette et al. 2013). Als Monotherapie scheint Elotuzumab keine ausreichende Wirksamkeit beim multiplen Myelom zu erreichen (Zonder et al. 2012). Präklinische und klinische Studien zeigen allerdings eine synergistische Wirkung dieses Antikörpers in Kombination mit IMiDs, insbesondere Lenalidomid, sowie Proteasom-Inhibitoren. So konnte z. B. gezeigt werden, dass Veränderungen auf Myelomzellen durch Inhibition des Proteasoms diese sensibler gegenüber einer Abtötung durch NK-Zellen machen (van Rhee et al. 2009).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                             | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Kyprolis <sup>®</sup> ist in Kombination mit [...] <sup>b</sup> Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. | ja                 | 29.06.2016                    | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.<br>b: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.                                                                                                                          |                    |                               |                                   |

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

- Fachinformation Kyprolis<sup>®</sup> (Amgen 2016)
- Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "Carfilzomib" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council (EU Kommission 2008)

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

| Anwendungsgebiet<br>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                 | Datum der<br>Zulassungserteilung |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Kyprolis® ist in Kombination mit [...] Lenalidomid und Dexamethason [...]a zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. | 19.11.2015                       |
| a: Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht.                                                                                                                                                          |                                  |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

- Fachinformation Kyprolis® (Amgen 2016)

### 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 administrativen Angaben (Abschnitt 2.1.1) und die Informationen zu zugelassenen Anwendungsgebieten von Carfilzomib (Abschnitt 2.2) beruhen auf der Produktinformation von Kyprolis® sowie internen Datenbanken von Amgen.

Die Beschreibung der Wirkmechanismen (Abschnitt 2.1.2) erfolgte auf Basis der jeweiligen Fachinformationen sowie einer orientierenden Literaturrecherche entsprechender Reviews und Originalarbeiten.



## 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. Aghajanian C., Soignet S., et al. 2002. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res*, 8(8): S2505-2511.
2. Amgen. 2014. Investigator's brochure. Version number 13 (data on file).
3. Amgen. 2016. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information Juni 2016.
4. Arastu-Kapur S., Anderl J.L., et al. 2011. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res*, 17(9): S2734-2743.
5. Bazzaro M., Lee M.K., et al. 2006. Ubiquitin-proteasome system stress sensitizes ovarian cancer to proteasome inhibitor-induced apoptosis. *Cancer Res*, 66(7): S3754-3763.
6. Bedford L., Lowe J., et al. 2011. Ubiquitin-like protein conjugation and the ubiquitin-proteasome system as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 10(1): S29-46.
7. Beijers A.J., Vreugdenhil G., et al. 2016. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer*, 24(6): S2411-2420.
8. Berenson J.R., Hilger J.D., et al. 2014. Replacement of bortezomib with carfilzomib for multiple myeloma patients progressing from bortezomib combination therapy. *Leukemia*, 28(7): S1529-1536.
9. Berkers C.R., Verdoes M., et al. 2005. Activity probe for in vivo profiling of the specificity of proteasome inhibitor bortezomib. *Nat Methods*, 2(5): S357-362.
10. Bianchi G., Oliva L., et al. 2009. The proteasome load versus capacity balance determines apoptotic sensitivity of multiple myeloma cells to proteasome inhibition. *Blood*, 113(13): S3040-3049.
11. Bross P.F., Kane R., et al. 2004. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 10(12 Pt 1): S3954-3964.
12. Celgene. 2015. Fachinformation. REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information Juni 2015.
13. Chauhan D., Singh A.V., et al. 2010a. Combination of novel proteasome inhibitor NPI-0052 and lenalidomide trigger in vitro and in vivo synergistic cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*, 115(4): S834-845.
14. Chauhan D., Tian Z., et al. 2010b. An Investigational Novel Orally Bioavailable Proteasome Inhibitor MLN9708/MLN2238 Triggers Cytotoxicity In Multiple Myeloma Cells Via p21- and Caspase-8-Dependent Signaling Pathway. Session: Myeloma - Pathophysiology and Pre-Clinical Studies, excluding Therapy. Abstract 2992. Conference: ASH Annual Meeting 2010 (Orlando, USA). BIOSIS Previews Blood.

15. Chauhan D., Das D.S., et al. 2014. Effect of combination of proteasome inhibitor marizomib and immunomodulatory agent pomalidomide on synergistic cytotoxicity in multiple myeloma. Session: 652. Myeloma: Pathophysiology and Pre-Clinical Studies, excluding Therapy. Abstract 8588. Conference: 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (Chicago, USA). Journal of Clinical Oncology.
16. Costa L., Badia X., et al. 2008. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. Support Care Cancer, 16(8): S879-889.
17. Das D.S., Ravillah D., et al. 2014. Synergistic anti-myeloma activity of a proteasome inhibitor marizomib and IMiD immunomodulatory drug pomalidomide. Session: 652. Myeloma: Pathophysiology and Pre-Clinical Studies, excluding Therapy. Abstract 2099. Conference: ASH Annual Meeting 2014 (San Francisco, USA). Blood.
18. Demo S.D., Buchholz T.J., et al. 2005. Biochemical and Cellular Characterization of the Novel Proteasome Inhibitor PR-171. ASH Annual Meeting Abstracts, 106(11): S1588.
19. Demo S.D., Kirk C.J., et al. 2007. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. Cancer Res, 67(13): S6383-6391.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung), Stand der Information September 2013.
21. Dick L.R. & Fleming P.E. 2010. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy. Drug Discov Today, 15(5-6): S243-249.
22. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2015. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: Results from the phase III study ENDEAVOR. Oral Abstract Session, Myeloma. Abstract 8509. Conference: 2015 ASCO Annual Meeting (Chicago, USA). Journal of Clinical Oncology.
23. Durie B.G. 2011. Concise Review of the Disease and Treatment Options. Multiple Myeloma. 2011/2012 Edition. International Myeloma Foundation.  
[http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng\\_b1.pdf](http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng_b1.pdf)
24. Edwards C.M., Lwin S.T., et al. 2009. Myeloma cells exhibit an increase in proteasome activity and an enhanced response to proteasome inhibition in the bone marrow microenvironment in vivo. Am J Hematol, 84(5): S268-272.
25. Commission of the European Communities (EU Kommission). 2008. Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "Carfilzomib" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand der Information 03.06.2008.
26. Field-Smith A., Morgan G.J., et al. 2006. Bortezomib (Velcade™) in the Treatment of Multiple Myeloma. Ther Clin Risk Manag, 2(3): S271-279.
27. Fostier K., De Becker A., et al. 2012. Carfilzomib: a novel treatment in relapsed and refractory multiple myeloma. Onco Targets Ther, 5: S237-244.
28. Gay F. & Palumbo A. 2010. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. Med Oncol, 27 (Suppl 1): S43-52.
29. Gentile M., Recchia A.G., et al. 2012. Emerging biological insights and novel treatment strategies in multiple myeloma. Expert Opin Emerg Drugs, 17(3): S407-438.

30. Groll M., Kim K.B., et al. 2000. Crystal structure of epoxomicin: 20S proteasome reveals a molecular basis of  $\alpha'$ ,  $\beta'$ -epoxyketone proteasome inhibitors. *Journal of American Chemical Society*, 122: S1237-1238.
31. Groll M., Huber R., et al. 2006. Crystal structures of Salinosporamide A (NPI-0052) and B (NPI-0047) in complex with the 20S proteasome reveal important consequences of beta-lactone ring opening and a mechanism for irreversible binding. *J Am Chem Soc*, 128(15): S5136-5141.
32. Hideshima T., Richardson P., et al. 2001. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*, 61(7): S3071-3076.
33. Hu B., Chen Y., et al. 2013. Characterization of the molecular mechanism of the bone-anabolic activity of carfilzomib in multiple myeloma. *PLoS One*, 8(9): S74191.
34. Huber E.M., Heinemeyer W., et al. 2015. Bortezomib-resistant mutant proteasomes: structural and biochemical evaluation with carfilzomib and ONX 0914. *Structure*, 23(2): S407-417.
35. Hurchla M.A., Garcia-Gomez A., et al. 2013. The epoxyketone-based proteasome inhibitors carfilzomib and orally bioavailable oprozomib have anti-resorptive and bone-anabolic activity in addition to anti-myeloma effects. *Leukemia*, 27(2): S430-440.
36. Jakubowiak A. 2012. Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy? *Semin Hema*, 49(3 Suppl 1): S1-2.
37. Jimenez-Zepeda V.H., Reece D.E., et al. 2013. Lenalidomide (Revlimid), bortezomib (Velcade) and dexamethasone for heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 54(3): S555-560.
38. Kapoor P., Ramakrishnan V., et al. 2012. Bortezomib combination therapy in multiple myeloma. *Semin Hematol*, 49(3): S228-242.
39. Kubiczкова L., Pour L., et al. 2014. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med*, 18(6): S947-961.
40. Kuhn D.J., C. Q., et al. 2007. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*, 110(9): S3281-3290.
41. Kuhn D.J., Hunsucker S.A., et al. 2009. Targeted inhibition of the immunoproteasome is a potent strategy against models of multiple myeloma that overcomes resistance to conventional drugs and nonspecific proteasome inhibitors. *Blood*, 113(19): S4667-4676.
42. Kumar S.K., Therneau T.M., et al. 2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 79(7): S867-874.
43. Kyle R.A. & Rajkumar S.V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(1): S3-9.
44. Landgren O., Roschewski M., et al. 2014. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma: final results from the NCI phase 2 pilot studies. Session: 653. Myeloma: Therapy, excluding Transplantation. Abstract 4746. Conference: ASH Annual Meeting 2014 (San Francisco, USA). *Blood*.
45. McConkey D.J. & Zhu K. 2008. Mechanisms of proteasome inhibitor action and resistance in cancer. *Drug Resist Updat*, 11(4-5): S164-179.
46. Meiners S., Heyken D., et al. 2003. Inhibition of proteasome activity induces concerted expression of proteasome genes and de novo formation of Mammalian proteasomes. *J Biol Chem*, 278(24): S21517-21525.

47. Meister S., Schubert U., et al. 2007. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res*, 67(4): S1783-1792.
48. Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF). 2012. Multiple Myeloma Disease Overview. [www.themmr.org/assets/mmr-disease-overview.pdf](http://www.themmr.org/assets/mmr-disease-overview.pdf)
49. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2010. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2): S311-319.
50. Moreau P., Pylypenko H., et al. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12(5): S431-440.
51. Moreau P., Richardson P.G., et al. 2012. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 120(5): S947-959.
52. Mujtaba T. & Dou Q.P. 2011. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discov Med*, 12(67): S471-480.
53. Murata S., Sasaki K., et al. 2007. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes. *Science*, 316(5829): S1349-1353.
54. Nawrocki S.T., Carew J.S., et al. 2005. Bortezomib inhibits PKR-like endoplasmic reticulum (ER) kinase and induces apoptosis via ER stress in human pancreatic cancer cells. *Cancer Res*, 65(24): S11510-11519.
55. Neefjes J., Jongsma M.L.M., et al. 2011. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol*, 11(12): S823-836.
56. Nooka A., Gleason C., et al. 2013. Relapsed and refractory lymphoid neoplasms and multiple myeloma with a focus on carfilzomib. *Biologics*, 7: S13-32.
57. Obeng E.A., Carlson L.M., et al. 2006. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood*, 107(12): 4907-4916.
58. Orlowski R.Z., Stinchcombe T.E., et al. 2002. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, 20(22): S4420-4427.
59. Orlowski R.Z. & Kuhn D.J. 2008. Proteasome inhibitors in cancer therapy: lessons from the first decade. *Clin Cancer Res*, 14(6): S1649-1657.
60. Orlowski R.Z. 2013. Novel agents for multiple myeloma to overcome resistance in phase III clinical trials. *Semin Oncol*, 40(5): S634-651.
61. Oshima K., Kanda Y., et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 67(1): S1-5.
62. Palumbo A. & Anderson K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11): S1046-1060.
63. Papandreou C.N., Daliani D.D., et al. 2004. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with advanced solid tumors with observations in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*, 22(11): S2108-2121.
64. Parlati F., Lee S.J., et al. 2009. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. *Blood*, 114(16): S3439-3447.
65. Richardson P.G., Mitsiades C., et al. 2008. Bortezomib in the front-line treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 8(7): S1053-1072.
66. Ruschak A.M., Slassi M., et al. 2011. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance. *J Natl Cancer Inst*, 103(13): S1007-1017.

67. Sacco A., Aujay M., et al. 2011. Carfilzomib-dependent selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome leads to antitumor activity in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*, 17(7): S1753-1764.
68. Sebastian S., Zhu Y.X., et al. 2013. Intracellular Accumulation Of Light Chains Caused By Lenalidomide, and Mediated Via CRBN, Causes Major ER Stress and Is Implicated In The Synergistic Combination Of Imids and Proteasome Inhibitors. Session: 652. Myeloma: Pathophysiology and Pre-Clinical Studies, excluding Therapy. Abstract 4434. Conference: ASH 2013 Annual Meeting (New Orleans, USA). *Blood*.
69. Shah J.J. & Orlowski R.Z. 2009. Proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23(11): S1964-1979.
70. Terpos E., Morgan G., et al. 2013. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*, 31(18): S2347-2357.
71. van Rhee F., Szmania S.M., et al. 2009. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 8(9): S2616-2624.
72. Veillette A. & Guo H. 2013. CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol* 88(1): S168-177.
73. Voorhees P.M., Dees E.C., et al. 2003. The proteasome as a target for cancer therapy. *Clin Cancer Res*, 9(17): S6316-6325.
74. Zhu Y.X., Kortuem K.M., et al. 2013. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 54(4): S683-687.
75. Zonder J.A., Mohrbacher A.F., et al. 2012. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*, 120(3): S552-559.