

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ixazomib (NINLARO<sup>®</sup>)*

Takeda GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.01.2017

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....                                  | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                               | <b>3</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 .....                          | 25       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 25       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 25       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 26       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 27       |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| 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 antineoplastische Wirkstoffe zur Behandlung des Multiplen Myeloms.....                     | 12           |
| Tabelle 2-4: Gegenüberstellung der Proteasom-Inhibitoren Ixazomib, Bortezomib und Carfilzomib.....                  | 22           |
| Tabelle 2-5: Gegenüberstellung der Applikationswege und –häufigkeiten von Ixazomib, Bortezomib und Carfilzomib..... | 23           |
| Tabelle 2-6: Synergistische Kombination der Wirkmechanismen von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason.....         | 24           |
| Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                                  | 25           |
| Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....            | 26           |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Chemische Struktur von Ixazomibcitrat (A) und der aktiven Wirkform Ixazomib (B). .....   | 6            |
| Abbildung 2: Aufbau des 26S Proteasoms.....   | 7            |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung des Ubiquitin-Proteasom-Wegs.....   | 8            |
| Abbildung 4: Grafische Darstellung des Zelluntergangs durch die Wirkung von Proteasom-Inhibitoren. ....   | 9            |
| Abbildung 5: Grafische Ableitung der durch Proteasom-Inhibitoren vermittelten Wirkung auf die wesentlichen Symptome des Multiplen Myeloms. .... | 11           |
| Abbildung 6: Chemische Struktur von Bortezomib.....   | 19           |
| Abbildung 7: Chemische Struktur von Carfilzomib .....   | 20           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code   |
| AUE              | Fläche unter der Effekt-Zeit-Kurve (area under the effect curve)                                       |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.                                  |
| DNS              | Desoxyribonukleinsäure   |
| EMA              | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)  |
| HDAC-Inhibitor   | Histon-Deacetylase-Inhibitoren   |
| IgG1             | Immunglobulin G1   |
| IMiD             | Immunmodulierende Substanz (immunomodulating drug)   |
| i. v.            | Intravenös   |
| LenDex           | Lenalidomid + Dexamethason   |
| NF- $\kappa$ B   | Nuklearer Transkriptionsfaktor $\kappa$ B  |
| p. o.            | Oral   |
| PZN              | Pharmazentralnummer  |
| RNS              | Ribonukleinsäure   |
| s. c.            | Subkutan   |
| SLAMF7           | Signalmolekül F7 zur Lymphozytenaktivierung (signaling lymphocyte activation molecule family member 7) |

## 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>Ixazomib</b> |
| <b>Handelsname:</b> | <b>NINLARO®</b> |
| <b>ATC-Code:</b>    | <b>L01XX50</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

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße  |
|---------------------------|------------------|------------|----------------|
| 11531717                  | EU/1/16/1094/003 | 4 mg       | 3x1 Hartkapsel |
| 11531700                  | EU/1/16/1094/002 | 3 mg       | 3x1 Hartkapsel |
| 11531686                  | EU/1/16/1094/001 | 2,3 mg     | 3x1 Hartkapsel |

### 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.

Ixazomib ist der erste zugelassene oral verfügbare Proteasom-Inhibitor zur antineoplastischen Behandlung des Multiplen Myeloms. Das peptidische Borsäure-Analogon wird als stabiles Citrat-Ester (Ixazomibcitrat, MLN9708, Struktur A in Abbildung 1) als Prodrug nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert und im Plasma zur aktiven Wirkform Ixazomib (MLN2238, Struktur B in Abbildung 1) hydrolysiert:

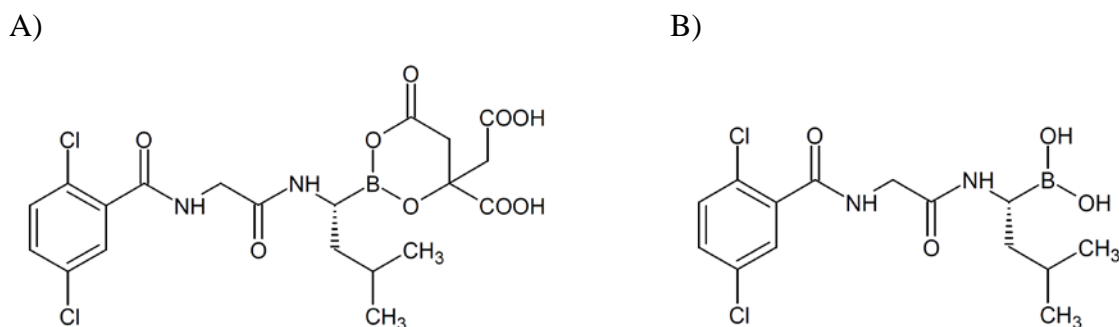


Abbildung 1: Chemische Struktur von Ixazomibcitrat (A) und der aktiven Wirkform Ixazomib (B).

Adaptiert nach (1)

**Das 26S Proteasom ist ein Zellbaustein, der eine Schlüsselfunktion im Zellstoffwechsel einnimmt und das zelluläre Gleichgewicht steuert.**

Das 26S Proteasom ist eine multikatalytische Protease, die aus dem 20S katalytischen Kern besteht und von zwei 19S regulatorischen Einheiten flankiert wird. Der 20S Kern besitzt eine röhrenförmige Struktur, die sich aus zwei identischen  $\alpha$ -Ringen und zwei identischen  $\beta$ -Ringen zusammensetzt. Dabei enthalten die inneren  $\beta$ -Ringe mehrere aktive Enzymzentren mit Chymotrypsin-ähnlicher ( $\beta 5$ ), Trypsin-ähnlicher ( $\beta 2$ ) und Caspase-ähnlicher ( $\beta 1$ ) Enzymaktivität (siehe Abbildung 2) (1, 2).

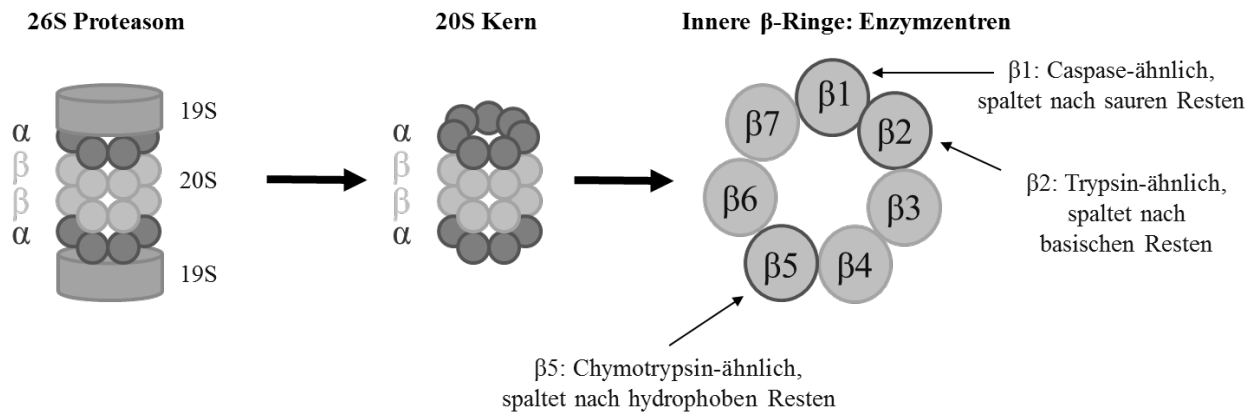


Abbildung 2: Aufbau des 26S Proteasoms.

Adaptiert nach (2)

***Der gezielte Proteinabbau durch Proteasomen sichert das Überleben der Zelle. In entarteten Zellen bietet es einen effektiven Angriffspunkt für eine wirksame Therapie.***

Dem 26S Proteasom kommt physiologisch eine zentrale Bedeutung im Proteinabbau der zelleigenen zytoplasmatischen Proteine zu. Im Gegensatz zum unspezifischen Proteinabbau über lysosomale Proteasen, der zumeist exogene Proteine und Pathogene abbaut, erfolgt der Abbau der endogenen Proteine über das 26S Proteasom gezielt und hochspezifisch (3):

- Der spezifische Proteinabbau stellt für die Zelle ein wirkungsvolles Kontrollinstrument dar, um die Konzentration wichtiger regulatorischer Proteine schnell und irreversibel zu senken.
- Die Zelle kann sich somit auch von abnormalen, wie z. B. falsch gefalteten oder mutierten, und dadurch funktionsunfähigen Proteinen befreien, deren Ansammlung sie auf längere Sicht hin schädigen würde.
- Außerdem werden wertvolle Aminosäurebausteine im Sinne eines effektiven Recyclings zurückgewonnen und stehen der Zelle wieder zur Synthese neuer Proteine zur Verfügung.

Proteine, die für den Abbau über den Ubiquitin-Proteasom-Weg vorgesehen sind, werden zunächst durch Anheftung mehrerer Ubiquitin-Moleküle unter Beteiligung spezifischer Enzyme (E1, E2, E3) markiert. Nachfolgend wird das polyubiquitinierte Protein im 20S katalytischen Kern des 26S Proteasoms abgebaut. Dies geschieht unter Freisetzung kurzer Peptide und freien Ubiquitins, die für den Kreislauf damit wieder verfügbar werden (siehe Abbildung 3).



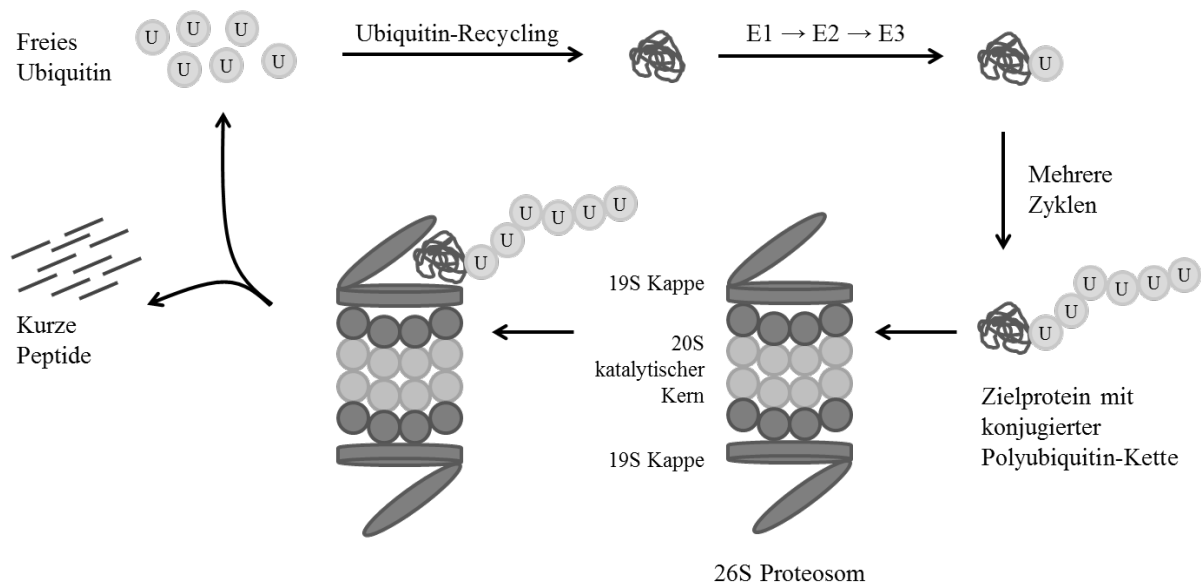


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Ubiquitin-Proteasom-Wegs.

Abkürzungen: E1: Ubiquitin-aktivierendes Enzym, E2: Ubiquitin-konjugierendes Enzym, E3: Ubiquitin-Protein-Ligase, U: Ubiquitin.

Adaptiert nach (1)

Somit stellte der Proteinabbau über das 26S Proteasom einen wichtigen Regulationsmechanismus der Zelle dar und spielt bei Regulationsprozessen der zellulären Homöostase und des zellulären Überlebens eine entscheidende Rolle (1). Bei den über das 26S Proteasom abgebauten Proteinen handelt es sich zumeist um kurzlebige Proteine, deren Funktion in der Steuerung wesentlicher zellulärer Prozesse liegt, einschließlich der Kontrolle des Zellzyklus, der Transkription, der Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Schäden und der Apoptose. Durch die Regulierung des Abbaus abnormaler und beschädigter Proteine spielt das 26S Proteasom zudem eine wichtige Rolle in der zelleigenen Qualitätskontrolle (4). Auch die Aktivität des nuklearen Transkriptionsfaktors  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) wird über den Ubiquitin-Proteasom-Weg reguliert, der nach Translokation in den Zellkern die Myelomentstehung vorantreibt (1). Aufgrund der Schlüsselfunktionen des 26S Proteasoms im Zellstoffwechsel wurde die Proteasom-Aktivität mit der Pathogenese von Krebserkrankungen in Verbindung gebracht, weshalb das 26S Proteasom infolge dessen auch als Zielmolekül für Krebsmedikamente identifiziert wurde (4).

***Ixazomib hemmt die Funktion des 26S Proteasoms und bewirkt dadurch das Absterben der Myelomzelle. Als schnell reversibler Proteasom-Inhibitor verteilt es sich stärker im Tumor und Knochenmark als im Blut.***

Ixazomib hemmt das 26S Proteasom reversibel und unterbricht damit die assoziierten zelleigenen Regulationsprozesse. Es bindet vorrangig an das Chymotrypsin-ähnliche ( $\beta 5$ )

proteolytische Zentrum des 20S Proteasomenkerns, in höheren Konzentrationen auch das Caspase-ähnliche ( $\beta 1$ ) und das Trypsin-ähnliche ( $\beta 2$ ) proteolytische Zentrum (5).

Für Ixazomib wurde eine Dissoziations-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) am 26S Proteasom von 18 Minuten bestimmt, womit es eine schnell reversible Wirkung ausübt (1). In in vivo Studien an Mäusen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom entfaltete Ixazomib eine höhere Proteasom-Inhibition sowohl im Tumor als auch im Knochenmark, verglichen mit der Proteasom-Inhibition im Blut (6). In einem weiteren Maus-Modell führte Ixazomib ebenfalls zu einer stärkeren und nachhaltigeren Proteasom-Inhibition im Knochenmark, bei schwächerem und weniger anhaltendem Effekt im Blut (7). Es ist naheliegend, dass diese Beobachtungen mit der Bindungskinetik von Ixazomib assoziiert sind, da Ixazomib als schnell reversibler Proteasom-Inhibitor weniger von den schnell zugänglichen 26S Proteasomen im Blut abgefangen wird und somit mehr Wirkstoffmoleküle für die nachhaltige pharmakodynamische Interaktion am 26S Proteasom im Tumor und im Knochenmark verbleiben. So wurde festgestellt, dass nach erfolgter Ixazomib-Administration die Inhibition der 20S Proteasomen im Blut innerhalb von 8 Stunden von ca. 80% auf ca. 30% abnahm, während im Tumorgewebe weiterhin eine 70%ige Proteasom-Inhibition erhalten blieb (2, 6).

***Durch die Hemmung der Proteasom-Aktivität leitet Ixazomib den Zelltod ein und erhöht zudem die Empfindlichkeit der Myelomzelle gegenüber anderen Chemotherapeutika.***

Durch die Unterbrechung der Proteasom-Aktivität kommt es zu einem Wachstumsstillstand der Zelle und zum Zelltod, da infolge der raschen Akkumulation inkompatibler regulatorischer Proteine innerhalb der Zelle eine apoptotische Kaskade induziert wird (siehe Abbildung 4, (8)).

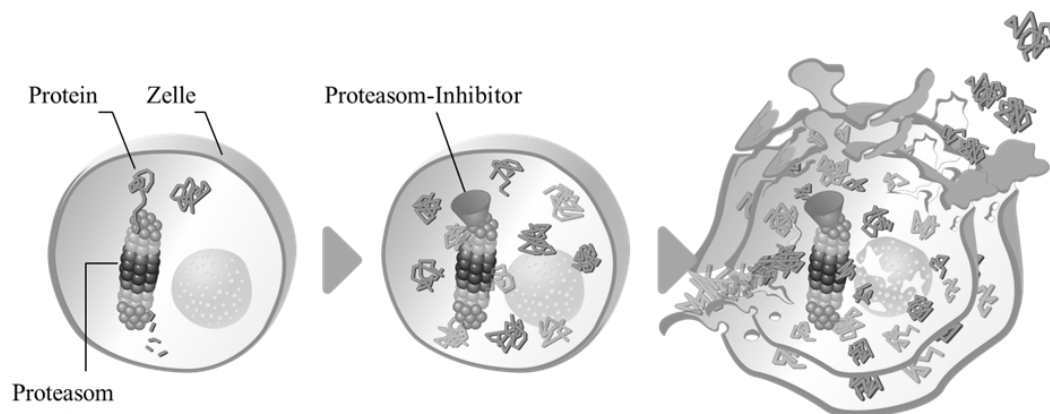


Abbildung 4: Grafische Darstellung des Zelluntergangs durch die Wirkung von Proteasom-Inhibitoren.

Eigene Abbildung

Darüber hinaus ist die antineoplastische Wirksamkeit der Proteasom-Inhibitoren ebenfalls auf die folgenden Mechanismen zurückzuführen (1):

- Proteasom-Inhibitoren beeinflussen die Tumorzell-Stromazell-Wechselwirkung durch Anhebung der Spiegel des für NF- $\kappa$ B inhibitorischen Proteins I $\kappa$ B, was zur Hemmung der NF- $\kappa$ B regulierten Synthese angiogenetischer Zytokine und Adhäsionsmoleküle führt; in der Folge wird die Gefäßneubildung der entarteten Zellen gehemmt.
- Sie induzieren sowohl die Apoptose in Tumorzellen und haben die Fähigkeit, die Sensitivität von Tumorzellen gegenüber Chemotherapien durch die Suppression von NF- $\kappa$ B-vermittelten Überlebensprozessen wiederherzustellen; dies resultiert in einem Absterben bevorzugt maligner Zellen infolge der Chemotherapie.
- Proteasom-Inhibitoren induzieren den Abbau Zell-Zyklus-regulierender Proteine, wie z. B. der Zyklone, sowie die Stabilisierung des p53 Proteins, was zur Zell-Apoptose führt; der Zelltod der Tumorzelle wird herbeigeführt.
- Sie erhöhen die Spiegel von Zell-Zyklus-Inhibitoren, was zum Stillstand des G1/S-Zellzyklus und zur Apoptose führt, und fördern die Aktivierung des Caspase-3- und Caspase-8-abhängigen Zelltods durch Aktivierung des Signalwegs über c-Jun N-terminale Kinasen (JNK). Auch diese Wirkung führt den Zelltod der Tumorzelle herbei.

***Ixazomib übt neben der antineoplastischen Wirksamkeit auf proliferierende maligne Zellen zusätzlich positive Effekte auf den Knochenstoffwechsel aus und adressiert somit die Symptomatik des Multiplen Myeloms mit einem dualen Wirkansatz.***

Mehrere Studien zeigten, dass Proteasom-Inhibitoren stärker zytotoxisch auf proliferierende maligne Zellen wirken als auf im Ruhezustand befindliche normale Zellen. Es ist wahrscheinlich, dass entartete Zellen vor dem Hintergrund der erhöhten Proliferationsrate und einer schnelleren Akkumulation beschädigter Proteine stärker auf den Proteasom-vermittelten Proteinabbau angewiesen sind. Durch Herunterregeln der NF- $\kappa$ B-Aktivität steigern Proteasom-Inhibitoren zudem die zytotoxischen Wirkungen einer Chemotherapie, unter Beibehaltung eines akzeptablen therapeutischen Indexes (9-14).

Neben der antineoplastischen Wirkung auf die malignen Plasmazellen (“Myelomzellen”) werden durch Ixazomib zudem positive Effekte auf den Knochenstoffwechsel vermittelt. Ixazomib zeigte in vitro eine hemmende Wirkung auf die Bildung und Resorption von Osteoklasten, die zum Knochenabbau beitragen, während die Bildung und Aktivierung von Osteoblasten als knochenbauende Gegenspieler der Osteoklasten durch Ixazomib gefördert wurde. Zudem wird durch Ixazomib die Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten induziert und die Funktion der Osteoblasten verstärkt. Dieses Wirkprofil ist insbesondere daher für die Behandlung des Multiplen Myeloms geeignet, da die Verschlechterung der Knochensubstanz ein wesentliches Merkmal dieser malignen

Erkrankung darstellt und auch für die typischen Symptome wie z. B. Knochenschmerzen und Knochenbrüche ursächlich ist (15).

Ixazomib führt aufgrund der antineoplastischen Wirksamkeit auf die Myelomzellen und die positive Beeinflussung des Knochenstoffwechsels zur Verbesserung oder sogar zum Abklingen der mit dem Multiplen Myelom assoziierten Symptomatik (siehe Abbildung 5).

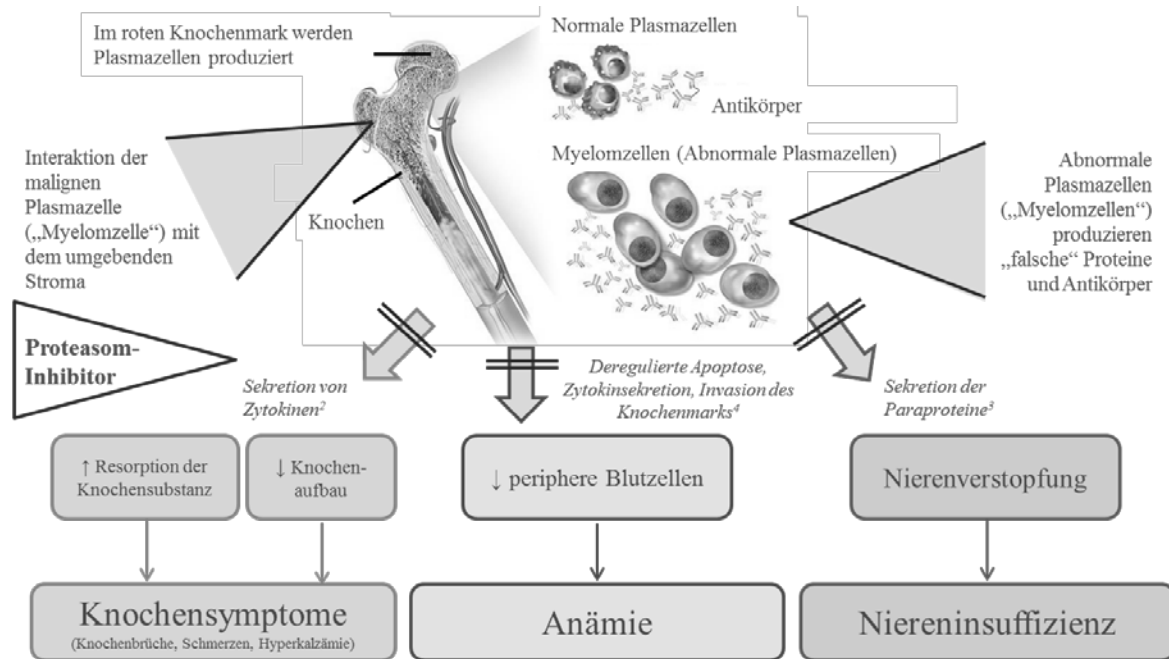


Abbildung 5: Grafische Ableitung der durch Proteasom-Inhibitoren vermittelten Wirkung auf die wesentlichen Symptome des Multiplen Myeloms.

Adaptiert nach:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/Patient/page1/AllPages> (zuletzt aufgerufen am 02.11.2016), (16-19).

Für eine detaillierte Beschreibung der Pathophysiologie des Multiplen Myeloms und assoziierter Symptome wird an dieser Stelle zudem auf Modul 3 Abschnitt 3.2.1 des Nutzendossiers zu Ixazomib verwiesen.

*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.*

Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason indiziert zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Therapie erhalten haben (20). Im Folgenden werden die derzeit in Deutschland bestehenden Therapieoptionen für die Behandlung des Multiplen Myeloms dargestellt.

Die in Deutschland für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassenen Therapieoptionen umfassen neben den Proteasom-Inhibitoren alkylierende Substanzen, Anthrazykline, Vinca-Alkaloide, Glukokortikoide, immunmodulierende Substanzen (IMiDe, immunomodulating drugs), Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren sowie monoklonale Antikörper. Die zugelassenen Wirkstoffklassen werden dabei zumeist zu Chemotherapie-Protokollen miteinander kombiniert. Eine Übersicht über die verschiedenen Substanzklassen und die zugehörigen Wirkstoffe liefert folgende Tabelle 2-3.

Tabelle 2-3: Zugelassene antineoplastische Wirkstoffe zur Behandlung des Multiplen Myeloms

| Wirkstoff                           | Anwendungsgebiet (entsprechend der Fachinformation)  | Applikationsweg |
|-------------------------------------|--|-----------------|
| <b>Alkylanzien</b>                  |  |                 |
| Cyclophosphamid                     | Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison) (21)   | i. v.           |
| Melphalan                           | Multiples Myelom (Plasmozytom) (22, 23)  | i. v./p. o.     |
| Carmustin                           | Carmustin ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:<br>Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison. (24)  | i. v.           |
| Bendamustin                         | Primärtherapie bei Multiplem Myelom (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für eine autologe Stammzellen-Transplantation geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist. (25) | i. v.           |
| <b>Anthrazykline</b>                |  |                 |
| Doxorubicin                         | Fortgeschrittenes Multiples Myelom (26)  | i. v.           |
| Pegyliertes Liposomales Doxorubicin | 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. (27)   | i. v.           |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Wirkstoff                          | Anwendungsgebiet (entsprechend der Fachinformation)  | Applikationsweg |
|------------------------------------|--|-----------------|
| <b>Vinca-Alkaloide und Analoga</b> |  |                 |
| Vincristin                         | Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:<br>– Multiplem Myelom (28)   | i. v.           |
| <b>Interferon</b>                  |  |                 |
| Interferon alfa-2b                 | Multiples Myelom: Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). (29)   | s. c.           |
| <b>Glukokortikoide</b>             |  |                 |
| Dexamethason                       | Palliativtherapie maligner Tumoren (30)  | p. o.           |
| Prednison                          | Multiples Myelom (31)  | p. o.           |
| Prednisolon                        | Multiples Myelom (32)  | p. o.           |
| <b>IMiDe</b>                       |  |                 |
| Thalidomid                         | Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom ab einem Alter von $\geq 65$ Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt. (33)   | p. o.           |
| Lenalidomid                        | Lenalidomid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.<br>Lenalidomid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. (34) | p. o.           |
| Pomalidomid                        | Pomalidomid 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. (35)               | p. o.           |
| <b>HDAC-Inhibitoren</b>            |  |                 |
| Panobinostat                       | Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung   | p. o.           |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Wirkstoff                     | Anwendungsgebiet (entsprechend der Fachinformation)   | Applikationsweg |
|-------------------------------|---|-----------------|
|                               | erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. (36)   |                 |
| <b>Monoklonale Antikörper</b> |   |                 |
| Elotuzumab                    | Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. (37)  | i. v.           |
| Daratumumab                   | Daratumumab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. (38)  | i. v.           |
| <b>Proteasom-Inhibitoren</b>  |   |                 |
| Bortezomib                    | Bortezomib 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.<br>Bortezomib ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.<br>Bortezomib ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind. (39) | i. v./s. c.     |
| Carfilzomib                   | Carfilzomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen  | i. v.           |

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet (entsprechend der Fachinformation)  | Applikationsweg |
|-----------|--|-----------------|
|           | Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. (40)   |                 |
| Ixazomib  | Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason indiziert zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. (20) | p. o.           |

*Alkylanzien: Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Bendamustin*

Alkylierende Substanzen bewirken eine zellzyklusspezifische Inhibition durch Integration von Alkylgruppen in DNS und Ribonukleinsäure (RNS).

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Seine zytotoxische Wirkung 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 (21).

Melphalan kann als bifunktionelle, alkylierende Substanz über die Bildung von Carbonium-Zwischenstufen Guanosinbasen der DNS alkylieren und zwei DNS-Stränge miteinander verknüpfen. Die DNS-Replikation in der Zelle wird hierdurch verhindert (23).

Die antineoplastische und zytotoxische Wirkung sowohl von Carmustin als auch von Bendamustin beruht auf einer Störung der Reparaturmechanismen an der DNS. Durch Alkylierung werden DNS, RNS und Proteine für den Zellstoffwechsel unbrauchbar gemacht. Bendamustin unterscheidet sich durch sein Aktivitätsprofil von anderen Alkylanzien. Durch eine vergleichsweise länger andauernde DNS-Interaktion, zeigte der Wirkstoff bei humanen Tumorzelllinien mit verschiedenen Resistenzmechanismen keine oder nur eine sehr geringe Kreuzresistenz (24, 25).

*Anthrazykline: Doxorubicin, Liposomales Doxorubicin*

Anthrazykline werden zu den Antibiotika gezählt und führen unter anderem durch Störung der Replikation und Transkription der DNS die Apoptose herbei.

Der genaue antitumorale Wirkungsmechanismus von Doxorubicin und der liposomalen Formulierung 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 benachbarten Basenpaaren der DNS-Doppelhelix, wodurch die Entfaltung zur Replikation verhindert wird. Weiterhin werden eine direkte Membranwirkung, die Hemmung



der Topoisomerase-II-Aktivität und die Bildung von freien Radikalen diskutiert, die eine DNS-Schädigung bewirken (26, 27).

Der Wirkstoff Doxorubicin liegt in den verfügbaren Präparaten jeweils als Hydrochlorid-Salz vor. Neben der einfachen Wirkstoff-Formulierung existiert zudem eine Wirkstoff-Formulierung, in der das Doxorubicin-Hydrochlorid in Liposomen eingeschlossen vorliegt und an deren Oberfläche Methoxypolyethylenglykol gebunden ist. Durch den Prozess der Polyethylenglykolisierung werden die Liposomen vor der Erkennung durch das Monozyten-Makrophagen-System geschützt, was ihre Kreislaufzirkulation und somit die Doxorubicin-Verfügbarkeit im Körper verlängert (27).

#### *Vinca-Alkaloide und Analoga: Vincristin*

Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“, die eine Störung der Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks bewirken. Dies resultiert in der Apoptose der Zellen durch eine Hemmung der RNS-Polymerase und der RNS-Synthese.

Vincristin bindet an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmt die Zellteilung während der Metaphase, indem es sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindert als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induziert (28).

#### *Interferone: Interferon alfa-2b*

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle, die als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert werden. Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. In vitro Untersuchungen zeigten darüber hinaus signifikante immunmodulierende Aktivität. Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl in vitro als auch in vivo die Virusreplikation (29).

*Glukokortikoidhormone: Prednison, Prednisolon, Dexamethason*

Ein besonderes Charakteristikum der Glukokortikoide sind ihre entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkeigenschaften. Sie binden an zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren und greifen so regulatorisch in die Synthese von Zytokinen ein.

Prednison und Prednisolon sind nichtfluorierte Glukokortikoidhormone zur systemischen Therapie, die dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe beeinflussen. In höheren Dosen wirken die Substanzen rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, werden hierbei gehemmt (31, 32).

Dexamethason ist ein monofluoriertes Glukokortikoidhormon mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel. Dexamethason gehört zu den langwirkenden Glukokortikoiden. Es besitzt eine etwa 7,5-mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam und besitzt keine relevante mineralkortikoide Wirkung (30).

*IMiDe: Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid*

Immunmodulatorische Substanzen zeichnen sich neben ihren immunsuppressiven Eigenschaften durch ihren antiangiogenen Effekt und weitere antitumorale Mechanismen aus.

Das Wirkungsspektrum von Thalidomid ist nicht vollständig charakterisiert. Die Substanz zeigt immunmodulatorische, anti-inflammatorische und potenziell antineoplastische Wirkungen. Diese Effekte stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der Unterdrückung der übermäßigen Tumornekrosefaktor-alpha Produktion, Hemmung bestimmter, an der Leukozytenmigration beteiligter Adhäsionsmoleküle der Zelloberfläche und der anti-angiogenetischen Aktivität (33).

Der Wirkmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, erythropoeseestimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. Im Speziellen hemmt Lenalidomid die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen. Es fördert die T-Zell-vermittelte und durch natürliche Killerzellen vermittelte Immunität und erhöht die Anzahl von natürlichen Killer-T-Zellen (34).

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. Pomalidomid wirkt zudem inhibitorisch auf die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen durch Monozyten sowie auf die Angiogenese durch Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen (35).

*HDAC-Inhibitoren: Panobinostat*

Panobinostat ist der erste Vertreter der Substanzklasse der HDAC-Hemmer, der für die Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt wird. Histon-Deacetylasen sind Enzyme, die am Ein- und Ausschalten von Genaktivitäten innerhalb von Zellen beteiligt sind. Sie katalysieren die Entfernung von Acetylgruppen von den Lysinresten 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.

Panobinostat scheint beim Multiplen Myelom bestimmte Gene im eingeschalteten Modus zu halten, die die Teilung und das Wachstum von Tumorzellen unterdrücken. Es wird angenommen, dass die Tumorzellen dadurch an einer weiteren Vermehrung gehindert und Prozesse zur Abtötung dieser Zellen aktiviert werden, was insgesamt zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führt. In vitro verursachte Panobinostat eine Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen, einschließlich des Stillstands des Zellzyklus und/oder der Apoptose transformierter Zellen; Im Mausmodell zeigte sich bei Behandlung mit der Substanz ein erhöhter Spiegel acetylierter Histone. Die Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen ist stärker als gegenüber gesunden Zellen (36).

*Monoklonale Antikörper: Elotuzumab, Daratumumab*

Elotuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1 (IgG1)-Antikörper, dessen Wirkung gegen das Signalmolekül FcγR3 (SLAMF7) zur Lymphozytenaktivierung (SLAMF7) gerichtet ist. SLAMF7 wird in hohem Maße auf Zellen des Multiplen Myeloms, unabhängig von zytogenetischen Abweichungen exprimiert. SLAMF7 wird ebenfalls auf natürlichen Killerzellen, normalen Plasmazellen und anderen Immunzellen einschließlich einigen T-Zell-Untergruppen, Monozyten, B-Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen exprimiert, jedoch nicht im normalen Gewebe oder auf hämatopoetischen Stammzellen. Elotuzumab aktiviert direkt die natürlichen Killerzellen sowohl über SLAMF7-Bindung als auch über den FcγR3-Rezeptor, welche die Anti-Myelom-Aktivität in vitro verstärkt. Elotuzumab bindet ebenfalls an SLAMF7 der Multiplen Myelomzellen und erleichtert so die Interaktion mit natürlichen Killerzellen, um die Elimination der Myelomzellen durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (37). Elotuzumab übt dabei durch die direkte Aktivierung natürlicher Killerzellen einerseits und die Vermittlung Antikörper-abhängiger zellvermittelter Zytotoxizität über den CD16-Signalweg andererseits einen dualen antineoplastischen Effekt aus (41).

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der an das CD38-Protein bindet, das in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des multiplen Myeloms sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität. Es wurde

nachgewiesen, dass Daratumumab das *in vivo*-Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt. Basierend auf *in vitro*-Studien nutzt Daratumumab möglicherweise verschiedene Effektorfunktionen, was zum immunvermittelten Tumorzelltod führt. Daratumumab löste *in vitro* nach Fc-vermittelter Vernetzung Apoptose aus. Darüber hinaus modulierte Daratumumab die enzymatische Aktivität von CD38 durch Hemmung der Cyclaseaktivität und Stimulierung der Hydrolaseaktivität. Die klinische Bedeutung dieser *in vitro* beobachteten Effekte und deren Auswirkungen auf das Tumorstadium sind nicht vollständig geklärt (38).

#### *Proteasom-Inhibitoren: Ixazomib, Bortezomib, Carfilzomib*

Die Einführung von Proteasom-Inhibitoren in der Krebstherapie resultierte aus der Beobachtung, dass die Hemmung des Proteasoms die Apoptose in transformierten Zellen induziert (4). Das Wirkprinzip der Proteasom-Hemmung in der Behandlung des Multiplen Myeloms wurde bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung des Wirkmechanismus von Ixazomib ausführlich dargestellt.

Neben Ixazomib sind in Deutschland zwei weitere Vertreter dieser Wirkstoffklasse zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen: Bortezomib und Carfilzomib.

Bortezomib war der erste Proteasom-Inhibitor, dem eine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Behandlung des Multiplen Myeloms erteilt wurde. Es weist die chemische Grundstruktur eines peptidischen Borsäure-Analogons auf und bindet vorrangig an das Chymotrypsin-ähnliche ( $\beta 5$ ) proteolytische Zentrum des 20S Proteasomenkerns. Bortezomib ist sowohl für die Erstlinien-Behandlung als auch für die Rezidiv-Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen, wobei es in der Therapie Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie entweder als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason eingesetzt werden kann. Neben der Indikation Multiples Myelom ist Bortezomib zudem indiziert zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms nach mindestens einer Vortherapie (39).

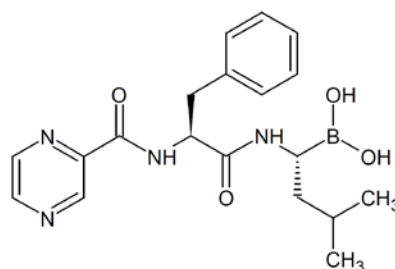


Abbildung 6: Chemische Struktur von Bortezomib

Referenz: (2)

Carfilzomib weist als Grundstruktur ein peptidisches Epoxyketon auf und hemmt das Chymotrypsin-ähnliche ( $\beta 5$ ) proteolytische Zentrum des 26S Proteasoms irreversibel. Es ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten (2, 40).

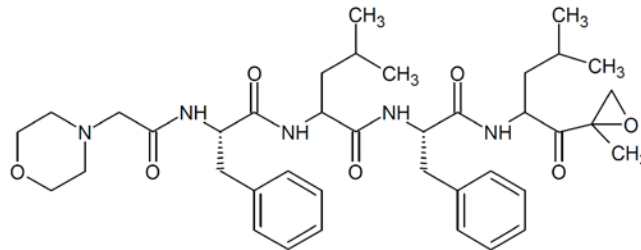


Abbildung 7: Chemische Struktur von Carfilzomib

Referenz: (2).

Alle drei zugelassenen Proteasom-Inhibitoren, Ixazomib, Bortezomib und Carfilzomib, stellen hocheffektive Inhibitoren des 26S Proteasoms dar: Sie binden jeweils hochaffin an die Chymotrypsin-ähnliche  $\beta 5$ -Einheit des 26S Proteasoms mit Inhibitionskonstanten im nanomolaren Bereich und inhibieren damit alle sehr effektiv dessen Aktivität. Therapeutische Verbesserungen gegenüber Bortezomib erfordern jedoch vielmehr eine Veränderung in der Bindungskinetik der Wirksubstanzen, die zu einer anderen Gewebeverteilung und damit zu anderen und verbesserten pharmakologischen Eigenschaften führen. Mit diesem Anspruch wurden die Proteasom-Inhibitoren der zweiten Generation entwickelt, zu denen Ixazomib und Carfilzomib gehören (2).

Ixazomib und Carfilzomib weisen gegenüber Bortezomib eine unterschiedlich veränderte Bindungskinetik am 26S Proteasom auf: Während Carfilzomib zu einer irreversiblen kovalenten Bindung an die  $\beta$  Untereinheiten des 26S Proteasoms führt, und bei Bortezomib die Bindung langsam reversibel verläuft, stellte sich Ixazomib als sehr viel schnellerer reversibler Proteasom-Inhibitor heraus: Die reversible Proteasom-Inhibition von Ixazomib hat mit 18 Minuten eine ca. sechsmal schnellere Dissoziations-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) als Bortezomib ( $t_{1/2} = 110$  Minuten) (siehe Tabelle 2-4) (1, 2).

Das 26S Proteasom kommt ubiquitär im menschlichen Körper vor, mit einer geschätzten Gesamtzahl im menschlichen Blut und in der Leber von  $3,6 \times 10^{18}$  und  $3,9 \times 10^{18}$ , oder insgesamt  $7,5 \times 10^{18}$ . Zum Vergleich: In einer Durchstechflasche Velcade® 3,5 mg befinden sich ca.  $5,5 \times 10^{18}$  Moleküle Bortezomib. Die meisten menschlichen Zellen können 26S Proteasomen neu synthetisieren, mit Ausnahme kernloser Zellen wie z. B. roter Blutzellen (2, 42).

Die benannten Unterschiede in der Bindungskinetik können vor dem Hintergrund des enormen Proteasom-Überflusses im menschlichen Körper zu unterschiedlichen

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gewebeverteilungen der verschiedenen Wirkstoffe im Körper führen, und damit zu unterschiedlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen. Es wird angenommen, dass bei den irreversiblen und langsam reversiblen Proteasom-Inhibitoren ein substanzieller Anteil der Wirkstoff-Moleküle durch Bindung an die am schnellsten zugänglichen 26S Proteasomen des proximalen Kompartiments (rote Blutzellen, Gefäßendothel und gut durchblutete Organe wie die Leber) dem Verteilungsvolumen entzogen werden kann (2, 5, 6). Im Gegensatz dazu kann sich Ixazomib als schnell reversibler Proteasom-Inhibitor schneller im Zielgewebe anreichern.

Die gegenüber Bortezomib verbesserte Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Antitumor-Aktivität wurde für Ixazomib nachgewiesen:

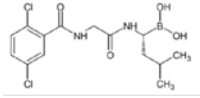
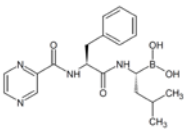
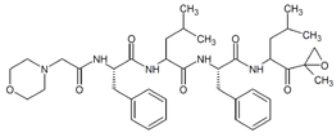
- Die Wirkung von Ixazomib und Bortezomib auf die Aktivität der  $\beta$ 5-Enzymbindungsstelle der Proteasomen wurde in situ vergleichend mit Hilfe eines Proteasome-Glo cell-based Assays untersucht (5). Während die mittleren inhibitorischen Konzentrationen ( $IC_{50}$ ) eine Stunde nach jeweiliger Substanzzugabe für beide Substanzen im vergleichbaren nanomolaren Bereich lagen, wiesen die Raten der Wiederherstellung der  $\beta$ 5-Aktivität nach vier Stunden deutliche Unterschiede auf, mit 69 %  $\beta$ 5-Aktivität für Ixazomib und nur 20 % für Bortezomib.
- Konsistent mit den in situ Ergebnissen des Proteasome-Glo cell-based Assays demonstrierten auch in vitro Studien an Zelllinien der Lunge und des Colons, dass Ixazomib nicht nur ein potenter Inhibitor der  $\beta$ 5-Enzymbindungsstelle des 20S Proteasoms ist, sondern auch, dass es schneller vom Proteasom abdissoziiert als Bortezomib (5)
- In Pharmakokinetik-Studien wurde für Ixazomib eine größere Volumenverteilung im Blut ermittelt (20,2 l/kg) als für Bortezomib (4,3 l/kg), was die Annahme bestärkt, dass Ixazomib leichter vom Blut-Kompartiment in das Gewebe-Kompartiment übergeht (5).
- In einer kleinen Serie von pharmakodynamischen in vivo Studien an Mäusen mit humanen Prostata-Tumorzellen (CWR22) und humanen Lymphomzellen (WS-DLCL2) wurde für Ixazomib in beiden Modellen im Vergleich zu Bortezomib eine größere maximale und eine länger andauernde Proteasom-Inhibition im Tumor festgestellt, nicht jedoch im Blut (5).
- Das Tumor-Blut-Verhältnis der Flächen unter der Effekt-Zeit-Kurve ( $AUE_{0-24}$ ) betrug für Ixazomib im CWR22- und WSU-DLCL2-Modell 1,56 und 2,03 und für Bortezomib 0,69 und 0,26. Dies bestätigt, dass Ixazomib größere pharmakodynamische Effekte im Tumor ausübt als im Blut, im Gegensatz zu Bortezomib (5).

Ein analoger Unterschied zu Ixazomib in der Wirkstoffverteilung im Körper kann aufgrund dessen irreversibler Proteasom-Inhibition für Carfilzomib angenommen werden.

Die Ixazomib-spezifische verbesserte Pharmakodynamik kann eine von Bortezomib und Carfilzomib verschiedene Wirksamkeit und Verträglichkeit vermitteln.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Gegenüberstellung der Proteasom-Inhibitoren Ixazomib, Bortezomib und Carfilzomib

|   | <b>Ixazomib</b>   | <b>Bortezomib</b>   | <b>Carfilzomib</b>   |
|---|---|---|--|
| Chemische Grundstruktur                     | Peptidisches Borsäure-Analogon<br> | Peptidisches Borsäure-Analogon<br> | Peptidisches Epoxyketon<br> |
| 1./2. Generation                            | 2. Generation   | 1. Generation   | 2. Generation  |
| Wirkmechanismus                             | Schnell reversible Hemmung des 26S Proteasoms   | Langsam reversible Hemmung des 26S Proteasoms   | Irreversible Hemmung des 26S Proteasoms  |
| Dissoziations-Halbwertszeit $t_{1/2}$ [min] | 18  | 110   | irreversibel   |
| Applikationsweg                             | p. o.   | i. v./s. c.   | i. v.  |
| Referenz: (2, 5)                            |   |   |  |

Ein weiteres wesentliches Unterscheidungsmerkmal von Ixazomib gegenüber den anderen Proteasom-Inhibitoren ist, dass es oral angewendet wird. Die weitaus meisten systemischen Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms werden parenteral verabreicht und erfordern vom Patienten, sich regelmäßig in die onkologische Arztpraxis zu begeben, um sich Infusionen verabreichen zu lassen. Je nachdem, um welchen Wirkstoff es sich handelt, kann dies inklusive Prä-Medikationen und Nachbeobachtung mehrstündige Praxisaufenthalte notwendig machen. Auch die beiden weiteren Vertreter der Wirkstoffklasse der Proteasom-Inhibitoren, Bortezomib und Carfilzomib, werden parenteral verabreicht. Konkret bedeutet das, dass die Patienten sich in den betreffenden Behandlungswochen jeweils zweimal in die Arztpraxis begeben müssen, um die jeweilige Therapie zu erhalten (siehe Tabelle 2-5).

Tabelle 2-5: Gegenüberstellung der Applikationswege und –häufigkeiten von Ixazomib, Bortezomib und Carfilzomib

| Wirkstoff<br>(Applikation)    | Woche 1 [Tag] |   |   |   |   |   |   | Woche 2 [Tag] |   |    |    |    |    |    | Woche 3 [Tag] |    |    |    |    |    |    |  |
|-------------------------------|---------------|---|---|---|---|---|---|---------------|---|----|----|----|----|----|---------------|----|----|----|----|----|----|--|
|                               | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8             | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15            | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |  |
| Ixazomib*<br>(p. o.)          | X             |   |   |   |   |   |   | X             |   |    |    |    |    |    | X             |    |    |    |    |    |    |  |
| Bortezomib**<br>(i. v./s. c.) | X             |   |   | X |   |   |   | X             |   |    | X  |    |    |    |               |    |    |    |    |    |    |  |
| Carfilzomib*<br>(i. v.)       | X             | X |   |   |   |   |   | X             | X |    |    |    |    |    | X             | X  |    |    |    |    |    |  |

\* Ixazomib und Carfilzomib werden in jeweils 28-tägigen Zyklen verabreicht (4 Wochen je Zyklus), ein vollständiger Therapiezyklus beinhaltet neben den in dieser Tabelle dargestellten 3 Therapiewochen noch eine 4. Therapiewoche, in der jeweils keine Medikamenten-Einnahme erfolgt.

\*\* Bortezomib wird in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (3-wöchentlicher Zyklus) verabreicht. Nach den hier dargestellten 3 Therapiewochen beginnt direkt im Anschluss ein neuer Therapiezyklus.  
(20, 39, 40)

Ixazomib ist hingegen aufgrund der einmal wöchentlichen Einnahme einfach zu handhaben. Da die Therapie durch den Patienten selbst zur Anwendung gebracht werden kann, sind neben den empfohlenen Kontrolluntersuchungen keine weiteren Arztbesuche zur Medikamenten-Infusion erforderlich. Damit trägt Ixazomib dazu bei, dass für die Patienten ein selbstbestimmter Alltag trotz der rezidierten Erkrankung erhalten bleiben kann.

### ***Komplett orale Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Proteasom-Inhibitor***

Ixazomib ist in Form einer Hartkapsel verfügbar und wird in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) einmal wöchentlich eingenommen (20).

Präklinische und klinische Daten unterstützen die Hypothese, dass die Kombination eines Proteasom-Inhibitors, eines IMiDs und eines Glukokortikoids signifikante synergistische Effekte vermittelt, da sich diese Kombination als sehr wirksam und gut verträglich bei Patienten mit Multiplem Myelom erwiesen hat (43).

Aus klinischer Sicht ist die Kombination verschiedener Wirkmechanismen innerhalb einer Chemotherapielinie plausibel und wird auch in der Behandlung des Multiplen Myeloms praktiziert. Laut der klinischen Behandlungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) können in der Rezidivsituation Kombinationen von Bortezomib oder Lenalidomid eingesetzt werden. Die Wahl der



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Rezidivtherapie wird wesentlich durch bestehende Komorbidität und durch erfahrene Toxizität vorangegangener Therapien beeinflusst (44).

Während in der ersten Therapielinie des Multiplen Myeloms Bortezomib-basierte Behandlungsregime mit 76 % der eingesetzten Therapien den Standard darstellen, wird nach Eintritt eines Rezidivs oder bei fehlendem Ansprechen auf die erste Therapielinie eine größere Vielfalt an verschiedenen Therapieregimen eingesetzt. Im ersten Halbjahr 2016 war die Kombinationstherapie LenDex dabei mit 52 % (167 von 320 Patienten) das meistverwendete Therapieschema in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, wie eine repräsentative Erhebung des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service, der „Therapiemonitor Multiples Myelom“, zeigte (45). Die bewährte und breit eingesetzte orale Zweitlinientherapie LenDex wird durch Zugabe des Proteasom-Inhibitors Ixazomib zu einem komplett oralen Dreifach-Kombinationsschema wirkmechanistisch sinnvoll ergänzt (siehe Tabelle 2-6).

Tabelle 2-6: Synergistische Kombination der Wirkmechanismen von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason

| Wirkstoff       | Ixazomib  | Lenalidomid   | Dexamethason  |
|-----------------|---|---|---|
| Substanzklasse  | Proteasom-Inhibitor   | IMiD  | Glukokortikoid  |
| Wirkmechanismen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der Proteasom-Aktivität bewirkt Wachstumshemmung und Apoptose von rasch proliferierenden, malignen Zellen.</li> <li>• Die zytotoxischen Wirkungen einer weiteren Chemotherapie werden durch Regulation der NF-<math>\kappa</math>B-Aktivität gesteigert.</li> <li>• Der Knochenstoffwechsel wird positiv beeinflusst, indem der Knochenabbau durch Osteoklasten gehemmt und die Funktion und Aktivität der knochenaufbauenden Osteoblasten erhöht wird.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der Proliferation von Myelomzellen durch antineoplastische, antiangiogene, erythropoese-stimulierende und immunmodulierende Eigenschaften.</li> <li>• Förderung der T-Zell-vermittelten und durch natürliche Killerzellen vermittelten Immunität und Erhöhung der Anzahl von natürlichen Killer-T-Zellen.</li> <li>• Hemmung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen durch Monozyten.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulatorischer Eingriff in die Synthese von Zytokinen durch Bindung an zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren.</li> <li>• Besitzen immunsuppressive, entzündungshemmende und Apoptose-fördernde Eigenschaften.</li> </ul> |

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ixazomib wird in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myeloms, die eine mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen LenDex-Zyklus oral eingenommen. Der dadurch entstehende zusätzliche Medikationsaufwand für den Patienten ist als gering anzunehmen, jedoch wird die therapeutische Wirksamkeit der Myelomtherapie durch diese Zugabe maßgeblich verbessert (siehe auch Darstellung der klinischen Daten in Modul 4).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| <b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>  | <b>orphan<br/>(ja / nein)</b> | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> | <b>Kodierung<br/>im Dossier<sup>a</sup></b> |
|--|-------------------------------|--|---|
| NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. | ja                            | 21. November 2016                        | A   |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  |                               |  |   |

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen.*

Der Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets für NINLARO<sup>®</sup> wurde aus der Fachinformation mit Stand November 2016 entnommen. (20)

### 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 2-8 die weiteren in*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 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 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b> | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet.   | -  |

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 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 Ixazomib wurden der deutschen Fachinformation von NINLARO<sup>®</sup> mit Stand November 2016 entnommen.

#### Abschnitt 2.1.2

Der deutsche Zulassungsstatus von Wirkstoffen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 29.11.2016 mit Hilfe der AMIS-Datenbank im PharmNet.Bund-Arzneimittelinformationssystem (Datenbank AMIS-Öffentlicher Teil) ermittelt. Die Beschreibung der zugelassenen Anwendungsgebiete einschließlich ihrer Wirkmechanismen und eingesetzter Kombinationstherapien erfolgte auf Basis der jeweiligen Fachinformationen sowie einer orientierenden Literaturrecherche entsprechender Originalarbeiten (siehe Referenzliste). Die referenzierten Fachinformationen wurden über [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) bezogen,

wobei der am 29. November 2016 veröffentlichte Stand der jeweiligen Fachinformation für die Erstellung dieses Dokuments herangezogen wurde.

Empfohlene Therapien im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom der DGHO (September 2013) entnommen, die im Rahmen einer manuellen Leitlinienrecherche nach nationalen Therapieleitlinien identifiziert wurde.

### *Abschnitt 2.2*

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, beruhen auf der deutschen Fachinformation NINLARO<sup>®</sup>, mit Stand November 2016.

## **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. Offidani M, Corvatta L, Caraffa P, Gentili S, Maracci L, Leoni P. An evidence-based review of ixazomib citrate and its potential in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:1793.
2. Dick LR, Fleming PE. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy. *Drug discovery today*. 2010;15(5):243-9.
3. Zühl F, Zirrgiebel U. Proteinabbau nach Maß Das Proteasom-eine vielseitige Protease mit bemerkenswerter Struktur. *Biologie in unserer Zeit*. 1998;28(2):64-71.
4. Xie Y. Structure, assembly and homeostatic regulation of the 26S proteasome. *Journal of molecular cell biology*. 2010;2(6):308-17.
5. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, Bannerman B, Fitzgerald M, Berger A, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer research*. 2010;70(5):1970-80.
6. Yu L, Bulychev A, O'Brien L, Riorden W, Yu S, Paton M, et al. Abstract# 2921: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a selective proteasome inhibitor MLN9708 in nonclinical species following either intravenous or oral administration. *Cancer Research*. 2009;69(9 Supplement):2921.
7. Bannerman B, Zhang M, Lee E, Fitzgerald M, Silva M, Manfredi M, et al. Abstract# 5635: The proteasome inhibitor MLN9708 has strong anti-tumor activity in the murine bone marrow compartment in vivo. *Cancer Research*. 2009;69(9 Supplement):5635.
8. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orłowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2012;120(5):947-59.
9. Bogner C, Schneller F, Hipp S, Ringshausen I, Peschel C, Decker T. Cycling B-CLL cells are highly susceptible to inhibition of the proteasome: involvement of p27, early D-type cyclins, Bax, and caspase-dependent and-independent pathways. *Experimental hematology*. 2003;31(3):218-25.

10. Chauhan D, Hideshima T, Mitsiades C, Richardson P, Anderson KC. Proteasome inhibitor therapy in multiple myeloma. *Molecular cancer therapeutics*. 2005;4(4):686-92.
11. Drexler HC, Risau W, Konecny MA. Inhibition of proteasome function induces programmed cell death in proliferating endothelial cells. *The FASEB Journal*. 2000;14(1):65-77.
12. Kudo Y, Takata T, Ogawa I, Kaneda T, Sato S, Takekoshi T, et al. p27Kip1 accumulation by inhibition of proteasome function induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma cells. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(3):916-23.
13. Masdehors P, Omura S, Merle-Béral H, Mentz F, Cosset JM, Dumont J, et al. Increased sensitivity of CLL-derived lymphocytes to apoptotic death activation by the proteasome-specific inhibitor lactacystin. *British journal of haematology*. 1999;105(3):752-7.
14. Schenkein D. Proteasome inhibitors in the treatment of B-cell malignancies. *Clinical lymphoma*. 2002;3(1):49-55.
15. Garcia-Gomez A, Quwaider D, Canavese M, Ocio EM, Tian Z, Blanco JF, et al. Preclinical activity of the oral proteasome inhibitor MLN9708 in Myeloma bone disease. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(6):1542-54.
16. Dimopoulos M, Kastritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485-93.
17. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(11):1046-60.
18. Roodman G. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23(3):435-41.
19. Tucci M, Grinello D, Cafforio P, Silvestris F, Dammacco F. Anemia in multiple myeloma: role of deregulated plasma cell apoptosis. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43(8):1527-33.
20. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: November 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
21. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan. Stand: Januar 2015. 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
22. aspen. Fachinformation Alkeran® 2 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2014. 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
23. aspen. Fachinformation Alkeran® 50 mg i. v. Stand: Juli 2014. 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
24. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation CARMUBRIS®. Stand: Juli 2010. 2010. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
25. mundipharma. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2014. 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
26. Bendalis. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Mai 2014. 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
27. Janssen. Fachinformation Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015. 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
28. TEVA. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung. Stand: März 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
29. MSD. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen. Stand: Dezember 2015. 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
30. ratiopharm GmbH. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm® 4 mg / 8 mg Tabletten. Stand: Juli 2015. 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

31. MERCK. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand: Juli 2015. 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
32. MERCK. Fachinformation Decortin® H Tabletten. Stand: Oktober 2014. 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
33. Celgene. Fachinformation Thalidomide Celgene 50mg Hartkapseln. Stand: Juli 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
34. Celgene. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
35. Celgene. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
36. Novartis Pharma. Fachinformation Farydak® Hartkapseln. Stand: September 2016. 2016.
37. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
38. Janssen. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2016. 2016.
39. Janssen. Fachinformation VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Januar 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
40. AMGEN. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2016. 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
41. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.
42. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer research*. 2007;67(13):6383-91.
43. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowski A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014;123(10):1461-9.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Multiples Myelom. *onkopedia leitlinien* [Internet]. 2013. 15.12.2016. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
45. Oncology Information Service. Therapiemonitor Multiples Myelom. Current Line Patients. 2016.