

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Pomalidomid (IMNOVID®)*

Celgene GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 06.06.2019

# 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>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Wirkmechanismus von Pomalidomid im Vergleich zu anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln der zVT .....	15
Tabelle 2-4: Vergleich der in vitro Pharmakologie von Pomalidomid und Lenalidomid.....	17
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Pomalidomid, Lenalidomid und Thalidomid..... 9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
del(17p)	Deletion 17p
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRd	Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason
DVd	Daratumumab+Bortezomib+Dexamethason
EC <sub>50</sub>	50 % effektive Konzentration
ERd	Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	Et alii
EU	Europäische Union
FAS	First Apoptosis Signal
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IC <sub>50</sub>	50 % inhibitorische Konzentration
IFN	Interferon
IKZF	Ikaros Family Zinc Finger
IL	Interleukin
IMiD <sup>®</sup>	Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
inkl.	Inklusive
IRF-4	Interferon Regulatory Factor-4
Kd	Carfilzomib+Dexamethason
KRd	Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason
mg	Milligramm
NF-κB	Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
PZN	Pharmazentralnummer
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa-B Ligand

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Rd	Lenalidomid+Dexamethason
RNS	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SLAMF7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7
Th1	T-Helferzellen vom Typ 1
TNF	Tumornekrosefaktor (Tumor Necrosis Factor)
TRAIL	TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand
u. a.	Unter anderem
v. a.	Vor allem
Vd	Bortezomib+Dexamethason
VDoxo	Bortezomib+pegyliertes, liposomales Doxorubicin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µM	Mikromolar

## 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>	Pomalidomid
<b>Handelsname:</b>	IMNOVID®
<b>ATC-Code:</b>	L04AX06
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
12490883	EU/1/13/850/001	1 mg	21 Hartkapseln
12490914	EU/1/13/850/002	2 mg	21 Hartkapseln
10022787	EU/1/13/850/003	3 mg	21 Hartkapseln
10022793	EU/1/13/850/004	4 mg	21 Hartkapseln
14406160	EU/1/13/850/005	1 mg	14 Hartkapseln
14406183	EU/1/13/850/006	2 mg	14 Hartkapseln
14406208	EU/1/13/850/007	3 mg	14 Hartkapseln
14406214	EU/1/13/850/008	4 mg	14 Hartkapseln

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 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.*

Das Multiple Myelom ist für die überwiegende Mehrzahl der Patienten noch immer eine unheilbare Erkrankung, die sich durch eine Proliferation entarteter Plasmazellen im Knochenmark und eine Sezernierung funktionsloser, monoklonaler Immunglobuline (M-Proteine) auszeichnet (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1) (Abedinpour et al. 2017). Aufgrund der komplexen Pathophysiologie kommt es beim Multiplen Myelom auch nach initial erfolgreicher Therapie zu Rezidiven, da residuale maligne Plasmazellen, aus denen sich das Multiple Myelom konstituiert, nicht mehr vom Immunsystem zerstört oder in ihrer Proliferation gehemmt werden können (Kumar et al. 2004, Morgan et al. 2012, Mithraprabhu et al. 2017).

Das rezidierte oder refraktäre Multiple Myelom ist eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, die insbesondere durch folgende Charakteristika gekennzeichnet ist (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1):

- Fortschreitende Organdestruktion (u. a. Verdrängung der gesunden Hämatopoese, Osteolysen, Niereninsuffizienz, Myelom-induzierte Neuropathie) (Dimopoulos et al. 2010, Laubach et al. 2011)
- Ausbildung von Weichteilplasmozytomen (extramedulläre Erkrankung) (Short et al. 2011)
- Fortschreitende Immunsuppression mit Infektneigung (Cook et al. 1999, Abedinpour et al. 2017)
- Zunehmende Aggressivität der Tumorklone begleitet von kürzeren Remissionszeiten (Kumar et al. 2004, Fakhri et al. 2016, Manier et al. 2017)
- Kumulative Toxizitäten aufgrund der multiplen Therapielinien (z. B. periphere Neuropathie, Myelosuppression) (Mohty et al. 2012)



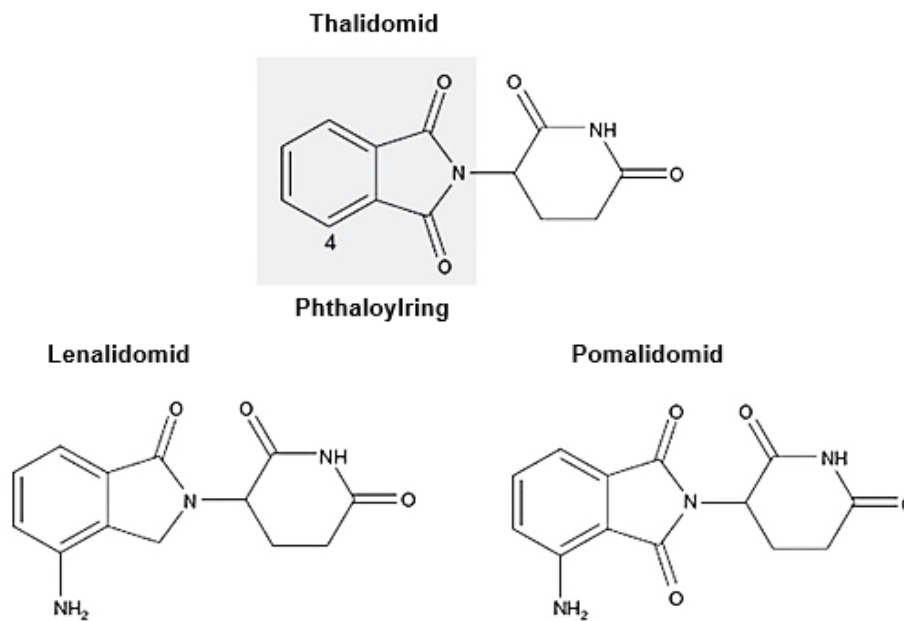
- Zunehmende Refraktärität gegenüber etablierten Wirkstoffen verbunden mit einer schlechteren Prognose (Kumar et al. 2004, Schey et al. 2011, Kumar et al. 2012, Agarwal et al. 2017, Harousseau et al. 2017, Kumar et al. 2017)

Die beschriebenen Krankheitscharakteristika führen dazu, dass die Therapie des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms auch nach den Therapiefortschritten der vergangenen Jahre weiterhin eine besondere Herausforderung darstellt. Jüngste Fortschritte in der Therapie des Multiplen Myeloms konnten durch Kombinationen von Arzneimitteln mit synergistischen Wirkmechanismen, wie Proteasom-inhibitoren und immunmodulierenden Substanzen (IMiDs<sup>®</sup>, Immunomodulatory Drugs), erreicht werden (San Miguel et al. 2017). Moderne Kombinationstherapien adressieren simultan verschiedene pathophysiologische Komponenten der komplexen Erkrankung und gehen mit einem tieferen und länger anhaltenden Ansprechen, einem längeren medianen Progressionsfreien Überleben und potenziell einem verlängerten medianen Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil einher (Boudreault et al. 2017, Landgren et al. 2017). Dies bekräftigt die Notwendigkeit der Ablösung der Zweifach-Kombinationstherapien durch die modernen Dreifach- oder Vierfach-Kombinationstherapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms in frühen Therapielinien (Landgren et al. 2017). Der Aspekt der Kombination von synergistischen Wirkansätzen wurde in den jeweiligen Zulassungsstudien von Pomalidomid durch die Kombination mit Dexamethason sowie im neuen Anwendungsgebiet mit Bortezomib und Dexamethason berücksichtigt.

Die Bedeutung der zunehmenden Refraktärität gegenüber etablierten Wirkstoffen wie Lenalidomid, die mit einer schlechteren Prognose dieser Patienten verbunden ist, nimmt angesichts der verstärkten Anwendung von Lenalidomid in den frühen Therapielinien, insbesondere in der Erstlinie, zu (Kumar et al. 2012, Ria et al. 2014, Cornell et al. 2016, Raab et al. 2016, Harousseau et al. 2017, Kumar et al. 2017, Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Moreau et al. 2019). Folglich wird der Anteil an Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten ab der zweiten Therapielinie weiterhin ansteigen und damit auch deren therapeutischer Bedarf (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2). Daher sind effektive neue Behandlungsoptionen, insbesondere für dieses Kollektiv, notwendig.

### **Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels und kombinierter Wirkansatz im neuen Anwendungsgebiet**

Pomalidomid (4-amino-2-(2,6-dioxipiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion; CC-4047; Handelsname IMNOVID<sup>®</sup>) gehört zur Substanzklasse der IMiDs<sup>®</sup>. Es handelt sich um ein strukturelles Analogon von Thalidomid, von dem es sich durch eine Aminogruppe an Position 4 des Phthaloylrings unterscheidet (Abbildung 2-1) (Suppiah et al. 2006). Pomalidomid ist somit ebenfalls strukturell mit Lenalidomid, einem weiteren Thalidomid-Analogon, verwandt, unterscheidet sich jedoch sowohl von Thalidomid als auch von Lenalidomid durch das weiter unten beschriebene Wirkprofil.



Quelle: Modifiziert nach Schey und Ramasamy (Schey et al. 2011)

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

Pomalidomid ist eine oral einzunehmende, immunmodulierende Substanz mit vielfältigem Wirkmechanismus. Dieser beruht dabei maßgeblich auf der **direkten tumoriziden Wirkung** gegen die Myelomzellen, der **Hemmung der durch die Stromazellen vermittelten Unterstützung des Tumorzellwachstums** sowie der **immunmodulierenden Wirkung**. In Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason bzw. mit Bortezomib und Dexamethason wird die Aktivität von Pomalidomid zudem durch synergistische Effekte verstärkt (Adams et al. 2009, Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016c, Rychak et al. 2016, Katz et al. 2018, Siegel et al. 2018).

***Direkte tumorizide Wirkung***

Pomalidomid führt durch epigenetische Modulation zur Expression von Tumorsuppressorgen (z. B. p21<sup>WAF-1</sup>), während gleichzeitig Onkogene, die in Myelomzellen aktiv sind (z. B. IRF-4, Interferon Regulatory Factor-4), herunterreguliert werden (Verhelle et al. 2007, Escoubet-Lozach et al. 2009, Li et al. 2011). Dies resultiert in einer Proliferationshemmung oder Apoptose (programmierter Zelltod) der Tumorzellen. Pomalidomid inhibiert zudem tumorspezifisch die Translation verschiedener Gene, die für die Proliferation und das Überleben der malignen Plasmazellen von essentieller Bedeutung sind (Li et al. 2011). Auf diese Weise induziert Pomalidomid einen Zellzyklusarrest in den Myelomzellen, während es normale B-Zellen/Plasmazellen vor Apoptose und Zellzyklusarrest schützt und so zur Regeneration der humoralen Immunität beiträgt (Verhelle et al. 2007). Dabei ist wesentlich, dass die Pomalidomid-induzierte Re-Expression des Tumorsuppressorgens p21<sup>WAF-1</sup> p53-unabhängig erfolgt (Escoubet-Lozach et al. 2009, Lacy et al. 2011b). p53 ist ein Transkriptionsfaktor mit kritischer Tumorsuppressorfunktion, der beim Hochrisiko-Myelom, welches mit schlechtem Therapieansprechen, aggressivem Wachstum und schlechter Prognose einhergeht, oft deletiert ist (del(17p) = Deletion 17p, beinhaltet p53). Der genannte Effekt wird als wesentlicher molekularer Mechanismus angesehen, der auch bei p53-defizitärer Myelom-erkrankung ein Ansprechen ermöglicht (Escoubet-Lozach et al. 2009, Schey et al. 2011).

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

Im Rahmen der zytotoxischen und proliferationshemmenden, aber auch der immunmodulierenden Wirkung von Pomalidomid, spielt das Protein Cereblon eine wichtige Rolle (Lopez-Girona et al. 2012). Cereblon ist Teil des E3-Ubiquitin-Ligase-Komplexes, der zelluläre Proteine bindet, ubiquitiniert und deren Abbau induziert. Die direkte Interaktion von Pomalidomid und Cereblon führt zum vermehrten Abbau der Transkriptionsfaktoren Ikaros (IKZF1, Ikaros Family Zinc Finger 1) und Aiolos (IKZF3). Daraus folgen die direkten zytotoxischen und immunmodulierenden Effekte in Form der Hemmung des Wachstums der Myelomzellen sowie eine Aktivierung von T-Zellen und NK (natürliche Killer)-Zellen (Lopez-Girona et al. 2012, Gandhi et al. 2014, Sehgal et al. 2015).

***Hemmung der durch die Stromazellen vermittelten Unterstützung des Tumorzellwachstums***

Für die Etablierung und das Wachstum des Multiplen Myeloms ist die Wechselwirkung mit der Mikroumgebung, insbesondere den Stromazellen des Knochenmarks, ein wesentlicher pathogenetischer Mechanismus. Die malignen Myelomzellen induzieren – durch Wechselwirkung mit dem umgebenden Knochenmarksstroma – die Produktion und Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, welche wiederum die Proliferation der Myelomzellen begünstigen. Über den gleichen Mechanismus, d. h. die Wechselwirkung zwischen Tumorzelle und umgebendem Mikromilieu, führen Myelomzellen zu einer zunehmenden Gefäßneubildung (Angiogenese), wodurch die Versorgung der wachsenden Tumormasse mit Nährstoffen

ermöglicht wird (Dredge et al. 2002a, Raab et al. 2009, Jain et al. 2012). Pomalidomid greift auf mehrfache Weise in diesen Prozess ein. Erstens reduziert es die Zahl der Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche der Myelomzellen und hemmt auf diese Weise die direkte Wechselwirkung zwischen Tumor und Stroma (Gupta et al. 2001). Zweitens inhibiert es die Differenzierung von Osteoklasten und stört durch die Hemmung der osteoklastogenen Faktoren PU.1, TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ) und RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa-B Ligand) deren Entwicklung (Anderson et al. 2006, Munemasa et al. 2008, Quach et al. 2010). Dies ist bedeutsam, da das Multiple Myelom Osteoklasten aktiviert und somit das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau zugunsten des Abbaus verschiebt, was in Osteolysen, Knochenschmerzen, Frakturen und Hyperkalzämie resultieren kann (Anderson et al. 2006, Roodman 2009). Drittens reduziert Pomalidomid die Produktion von proangiogenen Faktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), TNF- $\alpha$  und IL-6 (Interleukin-6) und hemmt so das Wachstum von Mikrogefäßen in der Tumorumgebung (Gupta et al. 2001, Dredge et al. 2002a).

### ***Immunmodulierende Wirkung***

Es wurden verschiedene Mechanismen identifiziert, über die Pomalidomid das Immunsystem moduliert. So verstärkt es durch die Interaktion mit Cereblon die Proliferation aktivierter T-Zellen, erhöht die Produktion von Zytokinen, die für eine effektive Immunantwort relevant sind (Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ , IL-2) und reduziert auf der anderen Seite Myelom-förderliche Immunfaktoren wie IL-6 (Marriott et al. 2002, Schafer et al. 2003, Gorgun et al. 2010). Pomalidomid wirkt nicht direkt als kostimulierender Faktor, doch es erhöht die Antwort von T-Zellen auf die Kombination Stimulus/Kostimulus, amplifiziert also den aktivierenden Reiz (Schafer et al. 2003). In vivo konnte gezeigt werden, dass Pomalidomid die Frequenz von aktivierten CD4<sup>+</sup> (Cluster of Differentiation)- und von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen sowie von Gedächtnis-T-Zellen (Memory T-cells) steigert (Schey et al. 2004). Darüber hinaus mindert Pomalidomid die Proliferation und Funktion immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen und fördert die tumortoxische, proinflammatorische und T-Zell-basierte Th1 (T-Helferzellen vom Typ 1)-Immunantwort (Dredge et al. 2002b, Schafer et al. 2003, Galustian et al. 2009).

Zusätzlich verstärkt Pomalidomid die NK-Zell-vermittelte Apoptose von Tumorzellen, u. a. durch erhöhte Expression des Adhäsionsmoleküls CD56 auf der Oberfläche der NK-Zellen (Reddy et al. 2008). Auch die Reifung und Aktivierung von dendritischen Zellen sowie die Zytokinproduktion dieser für die Etablierung einer effektiven Immunantwort zentralen Zellpopulation werden durch Pomalidomid gefördert (Reddy et al. 2008). Zudem erhöht Pomalidomid die Zahl aktivierter und IFN- $\gamma$ -exprimierender neutrophiler Granulozyten (McCarthy et al. 2006).

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

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

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

Trotz der strukturellen Verwandtschaft der IMiDs<sup>®</sup> zeigen Pomalidomid, Thalidomid und Lenalidomid unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften (Corral et al. 1999, Quach et al. 2010). Das abweichende Wirkprofil wird u. a. dadurch deutlich, dass Pomalidomid auch dann seine tumorizide und immunmodulierende Wirkung ausübt, wenn die Myelomzellen bereits refraktär gegenüber Lenalidomid sind (Lopez-Girona et al. 2012, Ocio et al. 2015, Rychak et al. 2016). Dies bestätigte sich ebenfalls in klinischen Studien. Pomalidomid zeigte in Lenalidomid-refraktären Patienten und auch direkt nach der Therapie mit Lenalidomid klinische Wirksamkeit (Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016c, Siegel et al. 2018). Die Unterschiede im Wirkmechanismus von Pomalidomid und Lenalidomid werden im Abschnitt zur Differenzierung weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel beschrieben.

### ***Synergistische Wirkung in der Kombinationstherapie im neuen Anwendungsgebiet***

Bedingt durch die komplexe Pathophysiologie und die Vielfalt der zytogenetischen Subklone handelt es sich beim Multiplen Myelom um eine heterogene Erkrankung (Bergsagel et al. 2013, Chesi et al. 2015, Rajan et al. 2015, Manier et al. 2017). Um eine möglichst lange Krankheitskontrolle zu erreichen, sollten die Therapieregime aus einer Kombination verschiedener Arzneimittel mit synergistischen Wirkmechanismen bestehen, die in multiple Signalwege eingreifen, um so die intratumorale Heterogenität besser zu überwinden (Landgren et al. 2017).

Mehrere große Phase III-Studien, die ab dem ersten Rezidiv durchgeführt wurden, haben die Überlegenheit von Dreifach-Kombinationstherapien gegenüber Zweifach-Kombinationstherapien gezeigt (Landgren et al. 2017). In der Gesamtschau gingen die neuen Dreifach-Kombinationstherapien mit einem tieferen und länger anhaltenden Ansprechen, einem längeren medianen Progressionsfreien Überleben und potenziell einem verlängerten medianen Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil einher (Boudreault et al. 2017, Landgren et al. 2017). Die Überlegenheit der Dreifach-Kombinationstherapien wird in der aktuellen Leitlinie der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) betont und die Leitlinie der ESMO (European Society for Medical Oncology) hebt diese als möglichen neuen Therapiestandard in der Rezidivsituation hervor (Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Der Synergismus aus IMiD<sup>®</sup> und Proteasominhibitor hat sich dabei bewährt. Die Kombination dieser beiden Wirkstoffklassen führt dazu, dass sich die zytotoxischen Effekte der einzelnen Arzneimittel potenzieren (Mitsiades et al. 2002, Bianchi et al. 2015, Shah et al. 2015,

Manasanch et al. 2017). Die Kombination aus IMiD<sup>®</sup> und Proteasominhibitor ist zentraler Bestandteil einiger neu zugelassener Dreifach-Kombinationstherapien in der Rezidivtherapie der letzten Jahre, die in deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen werden und vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) anerkannt wurden (San-Miguel et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018, G-BA 2018).

Durch die Kombination von Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason im neuen Anwendungsgebiet wurden die synergistischen, sich potenzierenden tumoriziden Effekte von IMiDs<sup>®</sup> und Proteasominhibitoren in dieser Dreifach-Kombinationstherapie ausgenutzt, um so eine möglichst optimale tumorizide Wirkung zu erzielen (Katz et al. 2018, Richardson et al. 2019).

Der Kombinationspartner Bortezomib ist Bestandteil vieler Therapieregime des neu diagnostizierten und des rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms (San-Miguel et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Als selektiver Inhibitor der Aktivität des 26S Proteasoms wirkt Bortezomib auf eine Vielzahl von Signalkaskaden in der Krebszelle und führt u. a., wie auch Pomalidomid, zum Zellzyklusarrest und zur Apoptose (JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2017). Bei fehlender katalytischer Aktivität der Proteasomen wird der Transkriptionsfaktor NF-κB (Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells) nicht mehr aktiviert, sodass die durch diesen Transkriptionsfaktor vermittelten Überlebenssignale in den Tumorzellen ausbleiben (Field-Smith et al. 2006).

Die pivotale Studie MM-007 ist die erste Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit einer bewährten Dreifach-Kombinationstherapie aus IMiD<sup>®</sup>, Proteasominhibitor und Dexamethason umfangreich in Patienten mit einer Lenalidomid-Vorbehandlung bzw. -Refraktärität untersuchte und bestätigte (Celgene Europe B.V. 2018, Richardson et al. 2019).

### **Fazit**

Pomalidomid mit seinem bewährten und vielfältigen Wirkmechanismus aus tumoriziden und immunmodulierenden Effekten zählt in der Rezidivsituation in Kombination mit Dexamethason zu den Standardtherapien für Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben (Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid, nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid, wird die Eigenschaft genutzt, dass Pomalidomid trotz der strukturellen Verwandtschaft zu Thalidomid und Lenalidomid, auch im Kontext einer Lenalidomid-Refraktärität tumorizide und immunmodulierende Wirkung zeigt (Lacy et al. 2010, Quach et al. 2010, Lacy et al. 2011a, Lacy et al. 2011b, Schey et al. 2011, Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016c, Rychak et al. 2016). Obwohl Lenalidomid-haltige Regime heutzutage standardmäßig und zunehmend ab der ersten Therapielinie eingesetzt werden, ist Pomalidomid das bisher einzige Arzneimittel, dessen Wirkung bei Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

umfangreich untersucht wurde (Adams et al. 2009, Miguel et al. 2013, Richardson et al. 2014, Dimopoulos et al. 2016c, Rychak et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Siegel et al. 2018). In den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms ist diese Patientenpopulation nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert (San-Miguel et al. 2014, Lonial et al. 2015, Stewart et al. 2015, Dimopoulos et al. 2016a, Dimopoulos et al. 2016b, Moreau et al. 2016, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). Für die wachsende Patientenpopulation der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten steht somit zurzeit kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches den therapeutischen Bedarf dieser Population adäquat adressiert.

Die in der Studie MM-007 untersuchte Kombination von Pomalidomid mit dem bekannten und in der Versorgungspraxis bewährten Proteasominhibitor Bortezomib und Dexamethason nutzt sowohl die Wirkung von Pomalidomid bei Lenalidomid-Refraktärität sowie die synergistischen Effekte der einzelnen Arzneimittel, um eine möglichst optimale tumorizide Wirkung, insbesondere im Hinblick auf die intratumorale Heterogenität, zu erzielen (Celgene Europe B.V. 2018, Katz et al. 2018, Richardson et al. 2019). Somit steht Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten bereits ab der zweiten Therapielinie eine wirksame neue Dreifach-Kombinationstherapie zur Verfügung, die dazu beiträgt, den therapeutischen Bedarf dieser wachsenden Patientengruppe bereits in der frühen Phase der Therapie zu decken.

*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.*

Zur Behandlung des Multiplen Myeloms unabhängig von der Therapielinie sind verschiedene Chemotherapeutika (Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Carmustin, Vincristin), Glukokortikoide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) sowie das Immunstimulanz IFN-alpha-2b zugelassen (G-BA 2018).

Für Patienten mit mindestens einer vorausgegangenen Myelom-Therapie stehen folgende Substanzen mit einer entsprechenden Zulassung zur Verfügung: Die immunmodulierende Substanz Lenalidomid, verschiedene Proteasominhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), der CD38-Antikörper Daratumumab sowie der gegen SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7) gerichtete Antikörper Elotuzumab (G-BA 2018). In der Regel ist ein Einsatz der genannten Arzneimittel als Kombinationstherapie vorgesehen. Bortezomib kann in Kombination sowie als Monotherapie bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie eingesetzt werden. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Panobinostat mit Bortezomib und Dexamethason sowie die Daratumumab-Monotherapie sind erst nach mindestens zwei Vortherapien zugelassen (G-BA 2018).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Entsprechend des Zulassungsstatus und der Empfehlungen der Leitlinien wurden folgende Kombinationstherapien durch den G-BA im Beratungsgespräch als zVT für Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet benannt (G-BA 2018):

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (VDoxo)  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd)  
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)  
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ERd)  
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd)  
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd)  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)

In Tabelle 2-3 werden die Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel der zVT beschrieben und dem Wirkmechanismus von Pomalidomid gegenübergestellt.

Tabelle 2-3: Wirkmechanismus von Pomalidomid im Vergleich zu anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln der zVT

<b>Wirkstoff/ Wirkstoffklasse</b>	<b>Wesentliche Wirkmechanismen</b>
Pomalidomid IMiD®	Immunmodulierend Direkt tumorizid Inhibierung der stromalen Wechselwirkung Antiangiogenetisch Hemmung der Osteoklastogenese
Lenalidomid IMiD®	Immunmodulierend Direkt tumorizid Inhibierung der stromalen Wechselwirkung Antiangiogenetisch Hemmung der Osteoklastogenese



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff/ Wirkstoffklasse</b>	<b>Wesentliche Wirkmechanismen</b>
Bortezomib Proteasominhibitor	<p>Selektive, reversible Hemmung der 26S-Untereinheit des Proteasoms aufgrund einer einfachen kovalenten Bindung, dadurch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Regulatorproteinen, die den Verlauf des Zellzyklus und die Aktivierung von NF-<math>\kappa</math>B kontrollieren</li> <li>• Stillstand im Zellzyklus und Apoptose</li> </ul> <p>Beeinflussung der Fähigkeit der Myelomzellen mit dem Knochenmarksmikromilieu in Wechselwirkung zu treten Erhöhung der Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten und Inhibierung der Funktion von Osteoklasten</p>
Carfilzomib Proteasominhibitor	<p>Selektive, irreversible Bindung an die 20S-Untereinheit des Proteasoms über zwei stabile kovalente Bindungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkt antitumoral</li> <li>• Hemmende Wirkung auf die Interaktion zwischen Mikroumgebung und Tumorzellen</li> </ul>
Daratumumab Monoklonaler Antikörper	<p>Selektive Bindung an CD38 als spezifische Zielstruktur v. a. auf Myelomzellen</p> <p>Hemmung der CD38-Rezeptor-vermittelten Signalkaskade über den Transkriptionsfaktor NF-<math>\kappa</math>B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplementabhängige Zytotoxizität und antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität</li> <li>• Antikörperabhängige zelluläre Phagozytose</li> <li>• Systemische immunvermittelte Wirkung</li> <li>• Direkte Induktion der Apoptose</li> </ul>
Elotuzumab Monoklonaler Antikörper	<p>Spezifische Bindung an das SLAMF7-Antigen auf Myelomzellen und NK-Zellen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkt antitumoral: antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität gegenüber Myelomzellen</li> <li>• Aktivierung und Rekrutierung von NK-Zellen und anderen Immunzellen</li> </ul>
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin Anthrazyklin	<p>Interkalierung des Anthrazyklins zwischen benachbarte Basenpaare der DNS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhinderung der Entfaltung zur Replikation</li> <li>• Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese</li> </ul>
Dexamethason Glukokortikoid	<p>Aktivierung der Transkription von kortikoidsensitiven Genen Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiinflammatorische, immunsuppressive und antiproliferative Effekte</li> </ul>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2017, TAD Pharma GmbH 2017, Amgen Europe B.V. 2018, Janssen-Cilag International NV 2018b, Janssen-Cilag International NV 2018a, BMS 2019, Celgene Europe B.V. 2019a, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pomalidomid als immunmodulierende Substanz unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus maßgeblich von den anderen für die Therapie des rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myeloms im Anwendungsgebiet zugelassenen Substanzen der zVT (Tabelle 2-3). Das Zusammenspiel der vielfältigen Wirkmechanismen (direkte tumorizide Wirkung, Hemmung der durch die Stromazellen vermittelten Unterstützung des Tumorzellwachstums, immunmodulierende Wirkung) ermöglicht eine langanhaltende Kontrolle der Erkrankung. Der antiproliferative und tumorizide Effekt von Pomalidomid basiert auf verschiedenen molekularen Angriffspunkten, was zur Wirksamkeit auch bei fortgeschrittener, refraktärer und/oder Hochrisiko-Erkrankung beiträgt. Insbesondere die immunmodulierenden Wirkungen differenzieren die IMiDs<sup>®</sup> klar von anderen Substanzklassen (Quach et al. 2010, Borrello 2012, Cheng et al. 2013). Über diesen Wirkmechanismus wird sowohl zellvermittelte Tumortoxizität induziert als auch der tumorinduzierten Immunparese entgegengewirkt, was insbesondere bei fortgeschrittener Myelomerkrankung wesentlich ist.

Von Lenalidomid, dem strukturellen Analogon aus der Substanzklasse der IMiDs<sup>®</sup>, unterscheidet sich Pomalidomid in seinem Wirkprofil. Pharmakologische Daten zeigen, dass Pomalidomid etwa um den Faktor zehn wirksamer ist als Lenalidomid (Tabelle 2-4) (Corral et al. 1999, Hideshima et al. 2000, Lopez-Girona et al. 2012). Weiterhin gibt es auch auf molekularer Ebene deutliche Unterschiede im Wirkmechanismus der beiden Substanzen: So ist der antiproliferative p21<sup>WAF-1</sup>-vermittelte Effekt von Pomalidomid p53-unabhängig, was sich in der Wirksamkeit bei p53-deletiertem Multiplen Myelom widerspiegelt (Escoubet-Lozach et al. 2009, Reece et al. 2009, Klein et al. 2011). Im Vergleich zu den anderen IMiDs<sup>®</sup> weist Pomalidomid eine andersartige Bindungskinetik für Cereblon auf, die mit einer verstärkten Degradation der Transkriptionsfaktoren Ikaros und Aiolos, einer schnelleren Herabregulierung von c-Myc und IRF-4 und einer stärker ausgeprägten Zytotoxizität einhergeht (Lopez-Girona et al. 2012, Bjorklund et al. 2015). In einem in vivo Xenograft-Tumormodell zeigte sich darüber hinaus, dass die Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ein anderes Genexpressionsmuster hervorruft als bei einer Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason (Ocio et al. 2015). Die immunmodulierende Wirkung von Pomalidomid und Lenalidomid unterscheidet sich ebenfalls: Zum einen inhibiert Pomalidomid IL-6 stärker als Lenalidomid, zum anderen induziert es IL-2, -5, -10 und IFN- $\gamma$  deutlich effektiver (Schafer et al. 2003, Gorgun et al. 2010).

Tabelle 2-4: Vergleich der in vitro Pharmakologie von Pomalidomid und Lenalidomid

IC/EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Pomalidomid	Lenalidomid	Relative Wirksamkeit zugunsten von Pomalidomid
TNF- $\alpha$ -Hemmung IC <sub>50</sub>	0,01	0,1	10-fach
T-Zell-Stimulation (IL-2) EC <sub>50</sub>	0,001	0,015	15-fach
Antiproliferative Wirkung EC <sub>50</sub>	0,01-0,1	0,1-1	10-fach
Anti-Angiogenese IC <sub>50</sub>	0,33	1,9	6-fach
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Corral et al. 1999, Hideshima et al. 2000)			

Auch die Metabolisierung von Pomalidomid und Lenalidomid unterscheidet sich: Während die Ausscheidung von Lenalidomid nahezu unmetabolisiert als aktive Substanz über die Nieren erfolgt, wird Pomalidomid umfangreich metabolisiert und nur 2,2 % der resorbierten Pomalidomid-Dosis über die Niere ausgeschieden (Hoffmann et al. 2013). Weitere 7,7 % werden über die Fäzes ausgeschieden, und etwa 90 % des aufgenommenen Wirkstoffes werden modifiziert, unter anderem durch Hydroxylierung. Erst die so entstehenden Metabolite werden renal eliminiert. Die Metabolite sind mindestens um den Faktor 26 weniger aktiv als die Ursprungssubstanz, weshalb Siegel et al. schlussfolgern, dass aufgrund des genannten Metabolisierungsweges eine eventuell vorliegende Nierenfunktionsstörung keine relevante Akkumulierung der aktiven Substanz zur Folge hat (Siegel et al. 2012). Eine eingeschränkte Nierenfunktion macht daher keine Dosisanpassung von Pomalidomid erforderlich (Celgene Europe B.V. 2019a).

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

Obwohl IMiDs<sup>®</sup> und Proteasominhibitoren zum Teil übereinstimmende Effekte haben, basieren diese aber auf unterschiedlichen molekularen Mechanismen. So induziert Pomalidomid unter anderem Apoptose Caspase-8-abhängig über NF- $\kappa$ B-Regulierung und Erhöhung der zellulären Sensitivität für TRAIL- und FAS-Interaktionen, und nicht über Caspase-9 (Quach et al. 2010). Die Erhöhung der Immunzell-vermittelten Tumortoxizität sowie die Förderung von Immunzellaktivierung und -proliferation bei gleichzeitiger Steigerung der Produktion von immunologischen Effektormolekülen (z. B. IFN- $\gamma$ , IL-2) ist als Wirkmechanismus in dieser Form jedoch nur den IMiDs<sup>®</sup> zu eigen. Angewendet als Kombinationstherapien zeigen Proteasominhibitoren und IMiDs<sup>®</sup> eine synergistische, apoptotische Wirkung, da sich die zytotoxischen Effekte der einzelnen Arzneimittel potenzieren (Mitsiades et al. 2002, Bianchi et al. 2015, Shah et al. 2015).

Daratumumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, der an das CD38-Protein bindet. Dieses wird stark auf der Oberfläche von Myelomzellen sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert. Daratumumab induziert durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose die Tumorzelllyse, wodurch insgesamt das Wachstum CD38-exprimierender Tumorzellen stark gehemmt wird (Janssen-Cilag International NV 2018b). Dadurch, dass sich die tumorizide Wirkung von Daratumumab durch die Kombination mit Lenalidomid synergistisch verstärkt, wird deutlich, dass der Antikörper und IMiDs<sup>®</sup> ein voneinander abweichendes Wirkprofil besitzen (EMA 2016).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Elotuzumab ist gegen das Oberflächenprotein SLAMF7 gerichtet, welches in hohem Maße auf Myelomzellen aber auch NK-Zellen, normalen Plasmazellen und anderen Immunzellen exprimiert wird (BMS 2019). Über SLAMF7-Bindung aktiviert Elotuzumab direkt die NK-Zellen und vermittelt so die Elimination der Myelomzellen durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Die direkte Bindung an die Myelomzellen erleichtert die Interaktion mit den NK-Zellen und verstärkt so die tumorizide Aktivität. Das im Vergleich zu IMiDs<sup>®</sup> abweichende Wirkprofil von Elotuzumab wird auch dadurch deutlich, dass sich in nicht-klinischen Modellen synergistische Effekte der Kombination von Elotuzumab mit Lenalidomid oder Bortezomib zeigten (BMS 2019). Bei Patienten mit Multiplem Myelom scheint Elotuzumab als Monotherapie keine ausreichende Wirksamkeit zu erreichen (Zonder et al. 2012).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
IMNOVID <sup>®</sup> ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.	ja	13.05.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>) sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen (Celgene Europe B.V. 2019a, Commission of the European Communities 2019).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
IMNOVID® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten 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.	05.08.2013
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben in Tabelle 2-6 wurden der Fachinformation von Pomalidomid (IMNOVID®) entnommen (Celgene Europe B.V. 2019a).

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zum ATC-Code, die Informationen zu den Packungsgrößen und zum Anwendungsgebiet von IMNOVID® in den Abschnitten 2.1.1 und 2.2 entstammen der Fachinformation von IMNOVID®. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der Fachinformationen sowie einer händischen Literaturrecherche nach entsprechenden Originalarbeiten (Suchzeitpunkt: 02.04.2019) (siehe Referenzliste).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abedinpour F., Ostermann H., et al. 2017. Klinik. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
2. Adams M., Schafer P., et al. 2009. The anti-proliferative effect of lenalidomide on MM cells in vitro is ameliorated by prior exposure to pomalidomide, an agent with activity against lenalidomide resistant MM cells. 51st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 5-8, 2009, New Orleans, Louisiana.
3. Agarwal A., Chow E., et al. 2017. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 17(2): 69-77.
4. Amgen Europe B.V. 2018. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Kyprolis® 10mg/ 30mg/ 60mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2018.
5. Anderson G., Gries M., et al. 2006. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. Blood 107(8): 3098-3105.
6. Bergsagel P.L., Mateos M.V., et al. 2013. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood 121(6): 884-892.
7. Bianchi G., Richardson P.G., et al. 2015. Promising therapies in multiple myeloma. Blood 126(3): 300-310.
8. Bjorklund C.C., Lu L., et al. 2015. Rate of CRL4<sup>CRBN</sup> substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. Blood Cancer J 5: e354.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS). 2019. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2019.
10. Borrello I. 2012. Can we change the disease biology of multiple myeloma? Leuk Res 36 Suppl 1: S3-12.
11. Boudreaux J.S., Touzeau C., et al. 2017. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. Expert Rev Hematol 10(3): 207-215.
12. Celgene Europe B.V. 2018. Studienbericht MM-007.
13. Celgene Europe B.V. 2019a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
14. Celgene Europe B.V. 2019b. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
15. Cheng M., Chen Y., et al. 2013. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. Cell Mol Immunol 10(3): 230-252.
16. Chesi M. & Bergsagel P.L. 2015. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. Int J Lab Hematol 37 Suppl 1: 108-114.
17. Commission of the European Communities. 2019. Commission Decision of 13.05.2019.
18. Cook G. & Campbell J.D. 1999. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. Blood Rev 13(3): 151-162.

19. Cornell R.F. & Kassim A.A. 2016. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant* 51(4): 479-491.
20. Corral L.G., Haslett P.A., et al. 1999. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J Immunol* 163(1): 380-386.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2018. Multiples Myelom. Leitlinie.
22. Dimopoulos M.A., Terpos E., et al. 2010. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 28(33): 4976-4984.
23. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2016a. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17(1): 27-38.
24. Dimopoulos M.A., Oriol A., et al. 2016b. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(14): 1319-1331.
25. Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. 2016c. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 128(4): 497-503.
26. Dredge K., Marriott J.B., et al. 2002a. Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects. *Br J Cancer* 87(10): 1166-1172.
27. Dredge K., Marriott J.B., et al. 2002b. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. *J Immunol* 168(10): 4914-4919.
28. European Medicine Agency (EMA). 2016. CHMP Assessment Report. Darzalex International non-proprietary name: daratumumab Procedure No. EMEA/HC/004077/0000. EMA/278085/2016. 1. April 2016.
29. Escoubet-Lozach L., Lin I.L., et al. 2009. Pomalidomide and lenalidomide induce p21<sup>WAF-1</sup> expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism. *Cancer Res* 69(18): 7347-7356.
30. Fakhri B. & Vij R. 2016. Clonal Evolution in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16 Suppl: S130-134.
31. Field-Smith A., Morgan G.J., et al. 2006. Bortezomib (Velcade<sup>TM</sup>) in the Treatment of Multiple Myeloma. *Ther Clin Risk Manag* 2(3): 271-279.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-290 Pomalidomid.
33. Galustian C., Meyer B., et al. 2009. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother* 58(7): 1033-1045.
34. Gandhi A.K., Kang J., et al. 2014. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4<sup>CRBN</sup>. *Br J Haematol* 164(6): 811-821.
35. Gorgun G., Calabrese E., et al. 2010. Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma. *Blood* 116(17): 3227-3237.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Gupta D., Treon S.P., et al. 2001. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 15(12): 1950-1961.
37. Harousseau J.L. & Attal M. 2017. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 130(8): 963-973.
38. Herr I. & Debatin K.M. 2001. Cellular stress response and apoptosis in cancer therapy. *Blood* 98(9): 2603-2614.
39. Hideshima T., Chauhan D., et al. 2000. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 96(9): 2943-2950.
40. Hoffmann M., Kasserra C., et al. 2013. Absorption, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C]pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 71(2): 489-501.
41. Jain R.K. & Carmeliet P. 2012. SnapShot: Tumor angiogenesis. *Cell* 149(6): 1408-1408.e1401.
42. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV. 2017. Fachinformation VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Februar 2017.
43. Janssen-Cilag International NV. 2018a. Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2018.
44. Janssen-Cilag International NV. 2018b. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2018.
45. Katz M., Bjorklund C.C., et al. 2018. Mechanistic Insights of Pomalidomide Activity in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma and Immune Cells. 60th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 1-4, 2018, San Diego, CA.
46. Klein U., Jauch A., et al. 2011. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer* 117(10): 2136-2144.
47. Koh K.R., Janz M., et al. 2005. Immunomodulatory derivative of thalidomide (IMiD CC-4047) induces a shift in lineage commitment by suppressing erythropoiesis and promoting myelopoiesis. *Blood* 105(10): 3833-3840.
48. Kumar S.K., Therneau T.M., et al. 2004. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 79(7): 867-874.
49. Kumar S.K., Lee J.H., et al. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 26(1): 149-157.
50. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., et al. 2017. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31(11): 2443-2448.
51. Lacy M.Q., Hayman S.R., et al. 2010. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 24(11): 1934-1939.
52. Lacy M.Q., Allred J.B., et al. 2011a. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 118(11): 2970-2975.
53. Lacy M.Q. & Tefferi A. 2011b. Pomalidomide therapy for multiple myeloma and myelofibrosis: an update. *Leuk Lymphoma* 52(4): 560-566.



54. Landgren O. & Iskander K. 2017. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med* 281(4): 365-382.
55. Laubach J., Richardson P., et al. 2011. Multiple myeloma. *Annu Rev Med* 62: 249-264.
56. Li S., Pal R., et al. 2011. IMiD immunomodulatory compounds block C/EBP $\beta$  translation through eIF4E down-regulation resulting in inhibition of MM. *Blood* 117(19): 5157-5165.
57. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373(7): 621-631.
58. Lopez-Girona A., Mendy D., et al. 2012. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 26(11): 2326-2335.
59. Manasanch E.E. & Orłowski R.Z. 2017. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 14(7): 417-433.
60. Manier S., Salem K.Z., et al. 2017. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 14(2): 100-113.
61. Marriott J.B., Clarke I.A., et al. 2002. Thalidomide and its analogues have distinct and opposing effects on TNF- $\alpha$  and TNFR2 during co-stimulation of both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. *Clin Exp Immunol* 130(1): 75-84.
62. McCarthy D.A., Macey M.G., et al. 2006. The neutropenia induced by the thalidomide analogue CC-4047 in patients with multiple myeloma is associated with an increased percentage of neutrophils bearing CD64. *Int Immunopharmacol* 6(7): 1194-1203.
63. Miguel J.S., Weisel K., et al. 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(11): 1055-1066.
64. Mithraprabhu S., Khong T., et al. 2017. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma. *Leukemia* 31(8): 1695-1705.
65. Mitsiades N., Mitsiades C.S., et al. 2002. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 99(12): 4525-4530.
66. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2012. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 26(1): 73-85.
67. Moreau P., Masszi T., et al. 2016. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374(17): 1621-1634.
68. Moreau P., San Miguel J., et al. 2017. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl\_4): iv52-iv61.
69. Moreau P., Zamagni E., et al. 2019. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J* 9(4): 38.
70. Morgan G.J., Walker B.A., et al. 2012. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 12(5): 335-348.
71. Munemasa S., Sakai A., et al. 2008. Osteoprogenitor differentiation is not affected by immunomodulatory thalidomide analogs but is promoted by low bortezomib concentration, while both agents suppress osteoclast differentiation. *Int J Oncol* 33(1): 129-136.

72. Ocio E.M., Fernandez-Lazaro D., et al. 2015. In vivo murine model of acquired resistance in myeloma reveals differential mechanisms for lenalidomide and pomalidomide in combination with dexamethasone. *Leukemia* 29(3): 705-714.
73. Palumbo A., Chanan-Khan A., et al. 2016. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(8): 754-766.
74. Quach H., Ritchie D., et al. 2010. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia* 24(1): 22-32.
75. Raab M.S., Podar K., et al. 2009. Multiple myeloma. *Lancet* 374(9686): 324-339.
76. Raab M.S., Cavo M., et al. 2016. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 175(1): 66-76.
77. Rajan A.M. & Rajkumar S.V. 2015. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J* 5: e365.
78. Reddy N., Hernandez-Ilizaliturri F.J., et al. 2008. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br J Haematol* 140(1): 36-45.
79. Reece D., Song K.W., et al. 2009. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 114(3): 522-525.
80. Ria R., Reale A., et al. 2014. Novel agents and new therapeutic approaches for treatment of multiple myeloma. *World J Methodol* 4(2): 73-90.
81. Richardson P.G., Siegel D.S., et al. 2014. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 123(12): 1826-1832.
82. Richardson P.G., Oriol A., et al. 2019. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*.
83. Roodman G.D. 2009. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 23(3): 435-441.
84. Rychak E., Mendy D., et al. 2016. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *British Journal of Haematology*(172): 889-901.
85. San-Miguel J.F., Hungria V.T., et al. 2014. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(11): 1195-1206.
86. San Miguel J., Mateos M.V., et al. 2017. New approaches to myeloma treatment in 2017. 22nd Annual Congress of the European Hematology Association (EHA); June 22-25, 2017, Madrid, Spain.
87. Schafer P.H., Gandhi A.K., et al. 2003. Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T cells by thalidomide-related immunomodulatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 305(3): 1222-1232.
88. Schey S. & Ramasamy K. 2011. Pomalidomide therapy for myeloma. *Expert Opin Investig Drugs* 20(5): 691-700.
89. Schey S.A., Fields P., et al. 2004. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 22(16): 3269-3276.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

90. Sehgal K., Das R., et al. 2015. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. *Blood* 125(26): 4042-4051.
91. Shah J.J., Stadtmauer E.A., et al. 2015. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 126(20): 2284-2290.
92. Short K.D., Rajkumar S.V., et al. 2011. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 25(6): 906-908.
93. Siegel D., Richardson P., et al. 2012. Pomalidomide (POM) with Low-Dose Dexamethasone (LoDex) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM); Impact of Renal Function on Patient Outcomes. 54th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 8-11, 2012.
94. Siegel D., Schiller G., et al. 2018. Safety and Efficacy of Pomalidomide+Low-Dose Dexamethasone immediately following Lenalidomide-based Treatment Failure in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 23rd Congress of European Hematology Association (EHA); June 14-17, 2018, Stockholm, Sweden.
95. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2): 142-152.
96. Suppiah R., Srkalovic J.G., et al. 2006. Immunomodulatory analogues of thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 6(4): 301-305.
97. TAD Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand der Information: September 2017.
98. Verhelle D., Corral L.G., et al. 2007. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34<sup>+</sup> progenitor cells. *Cancer Res* 67(2): 746-755.
99. 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): 552-559.