

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Chemische Strukturen und Bindung an das Proteasom von Carfilzomib im
Gegensatz zu Boronat-Proteasom-Inhibitoren am Beispiel von Bortezomib 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EC	Europäische Kommission (European Commission)
ER	endoplasmatisches Retikulum
EU	Europäische Union
inkl.	inklusive
mg	Milligramm
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	unter anderem
UPS	Ubiquitin-Proteasom-System
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Carfilzomib
Handelsname:	Kyprolis®
ATC-Code:	L01XX45

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
12405564	EU/1/15/1060/002	10 mg	N1
12405570	EU/1/15/1060/003	30 mg	N1
11182843	EU/1/15/1060/001	60 mg	N1

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) und die Bedeutung von Proteasom-Inhibitoren für die Behandlung des multiplen Myeloms

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

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

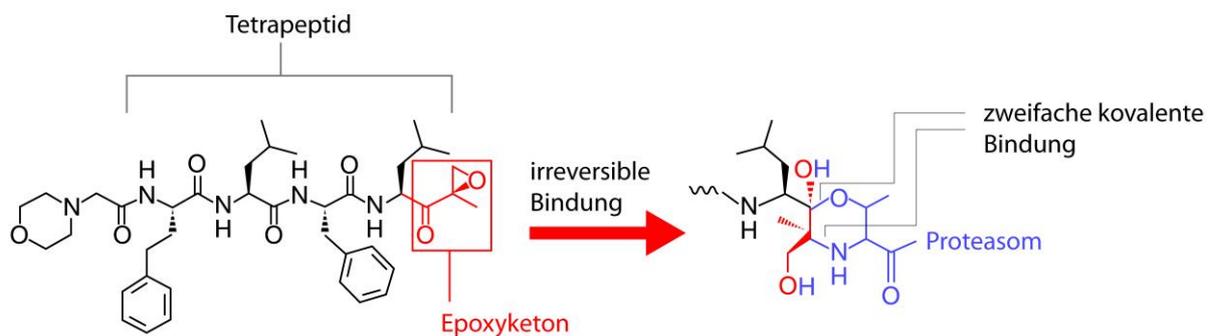
Wirkmechanismus von Carfilzomib

Proteasom-Inhibition durch Carfilzomib

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

Die chemische Struktur von Carfilzomib unterscheidet sich von der ebenfalls beim multiplen Myelom zugelassenen Substanzklasse der Boronat-Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib, Ixazomib). Bortezomib, ein seit längerem klinisch validierter und zugelassener Proteasom-Inhibitor der ersten Generation, ist durch einen Boronsäure-Rest charakterisiert (Field-Smith 2006; Ocio 2012; Orłowski 2008), ebenso das seit Ende 2017 zugelassene Ixazomib (Kubiczkova 2014; Ocio 2012). Die Selektivität und Potenz der Bindung von Ixazomib an die aktiven Proteasom-Untereinheiten ist mit Bortezomib vergleichbar (EMA 2016). Abbildung 2-1 veranschaulicht die unterschiedlichen funktionellen Gruppen der beiden Substanzklassen am Beispiel von Bortezomib: Die Epoxyketon-Gruppe bei Carfilzomib bzw. der Boronsäure-Rest bei Bortezomib.

Carfilzomib



Bortezomib

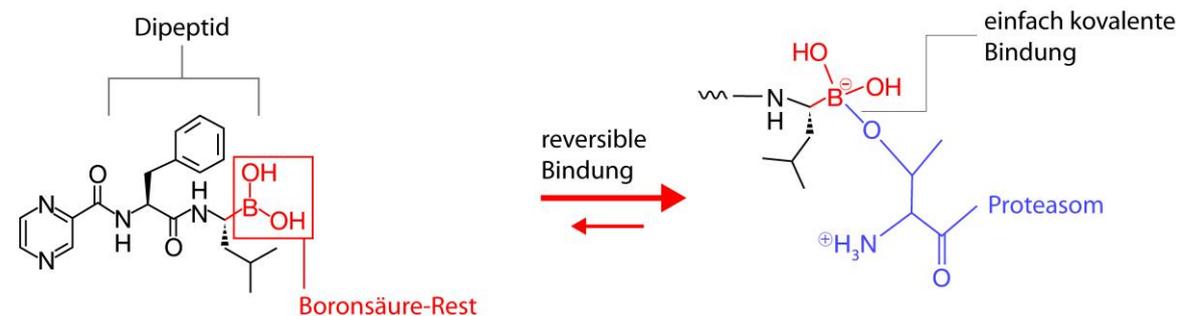


Abbildung 2-1: Chemische Strukturen und Bindung an das Proteasom von Carfilzomib im Gegensatz zu Boronat-Proteasom-Inhibitoren am Beispiel von Bortezomib

Quelle: Eigene Darstellung

Carfilzomib besitzt im Vergleich zur Substanzklasse der Boronat-Proteasom-Inhibitoren einen andersartigen molekularen Wirkmechanismus, obwohl es am gleichen Wirkort – dem Proteasom – angreift. Es bindet im Gegensatz zu Bortezomib und Ixazomib hochselektiv und irreversibel an das aktive Zentrum des Proteasoms. Diese besonderen molekularen Eigenschaften unterscheiden Carfilzomib fundamental von Bortezomib und bedingen die im direkten Vergleich beobachtete höhere Wirksamkeit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib (Dimopoulos 2015), welche auch in der frühen Nutzenbewertung durch den Beschluss „beträchtlicher Zusatznutzen“ bestätigt wurde (G-BA 2018). Die irreversible Bindung ist auf die Epoxyketon-Struktur des Carfilzomibs zurückzuführen, die zwei stabile kovalente Bindungen mit den N-terminalen Threoninen im aktiven Zentrum des Proteasoms bildet. Boronat-Proteasom-Inhibitoren, wie Bortezomib oder Ixazomib, bilden hingegen nur eine einfache kovalente und reversible Bindung aus (Demo 2007; Kubiczkova 2014; Ruschak 2011) (Abbildung 2-1).

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

Auswirkungen der Proteasom-Inhibition durch Carfilzomib auf das multiple Myelom

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

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

Direkte antitumorale Effekte: Proapoptotische und proliferationshemmende Wirkung

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

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

Zellzyklus-Arrest und zur Apoptose (Demo 2007; Fostier 2012; Kubiczkova 2014; Kuhn 2007; Parlati 2009).

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

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

Hemmende Wirkung auf die Interaktion zwischen Mikroumgebung und Tumorzellen

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

Regenerative Effekte auf den Knochen

Ein Leitsymptom des multiplen Myeloms sind die Lebensqualität beeinträchtigende Knochenschmerzen, hervorgerufen durch erkrankungsbedingte Knochenläsionen (Costa 2008; Kyle 2009). Ein wichtiges Therapieziel ist es daher, Knochendefekte und skelettale Komplikationen (Frakturen, Myelomkompression, Querschnittssymptomatik sowie Hyperkalzämie) zu verhindern (Costa 2008; DGHO 2018; Terpos 2013). Hervorgerufen werden Knochenläsionen durch ein Ungleichgewicht zwischen erhöhter Osteoklasten- und verminderter Osteoblastenaktivität.

Carfilzomib fördert die Differenzierung von mesenchymalen Stamm- und Stromazellen in Osteoblasten. Es konnte zudem gezeigt werden, dass Carfilzomib in klinisch relevanten Konzentrationen direkt die Bildung von Osteoklasten und damit die Knochenresorption

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

inhibiert, die Osteoblastengenesis und die Matrixmineralisierung hingegen fördert. Infolgedessen kam es unter Carfilzomib zu einem verstärkten trabekulären Knochenvolumen, einer reduzierten Knochenresorption und erhöhter Knochenformation (Hu 2013; Hurchla 2013).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kyprolis® ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	ja	17.12.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

- Fachinformation Kyprolis® (Amgen 2020)
- Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "Carfilzomib" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council (EU Kommission 2008)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kyprolis® ist in Kombination mit [...], mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	19.11.2015
Kyprolis® ist in Kombination mit [...] oder mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	29.06.2016

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

- Fachinformation Kyprolis® (Amgen 2020)
- Europäische Kommission 29.06.2016 Durchführungsbeschluss der Kommission (Amgen 2016)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben (Abschnitt 2.1.1) und die Informationen zu zugelassenen Anwendungsgebieten von Carfilzomib (Abschnitt 2.2) beruhen auf der Fachinformation von Kyprolis® (Amgen 2020).

Die Beschreibung des Wirkmechanismus (Abschnitt 2.1.2) erfolgte auf Basis der Fachinformation sowie einer orientierenden Literaturrecherche entsprechender Reviews und Originalarbeiten.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Amgen 2016. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.6.2016 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2015)8267(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Kyprolis - Carfilzomib“. Data on file.
2. Amgen 2020. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2020. Data on file.
3. Arastu-Kapur S., Anderl J. L., Kraus M. et al. 2011. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clinical Cancer Research* 17 (9), S. 2734-2743.
4. Bazzaro M., Lee M. K., Zoso A. et al. 2006. Ubiquitin-proteasome system stress sensitizes ovarian cancer to proteasome inhibitor-induced apoptosis. *Cancer Research* 66 (7), S. 3754–3763.
5. Bedford L., Lowe J., Dick L. R. et al. 2011. Ubiquitin-like protein conjugation and the ubiquitin-proteasome system as drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery* 10 (1), S. 29-46.
6. Bianchi G., Oliva L., Cascio P. et al. 2009. The proteasome load versus capacity balance determines apoptotic sensitivity of multiple myeloma cells to proteasome inhibition. *Blood* 113 (13), S. 3040-3049.
7. Commission of the European Communities (EU Kommission) 2008. Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "carfilzomib" as an orphan medicinal product under regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand der Information: 03.06.2008. Data on file.
8. Costa L., Badia X., Chow E. et al. 2008. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 16 (8), S. 879-889.
9. Demo S. D., Buchholz T. J., Laidig G. J. et al. 2005. Biochemical and cellular characterization of the novel proteasome inhibitor PR-171. *ASH Annual Meeting Abstracts* 106 (11), S. 1588.
10. Demo S. D., Kirk C. J., Aujay M. A. et al. 2007. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Research* 67 (13), S. 6383-6391.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Leitlinie - Multiples Myelom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 11.12.2020.
12. Dick L. R. und Fleming P. E. 2010. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy. *Drug Discovery Today* 15 (5-6), S. 243-249.
13. Dimopoulos M. A., Moreau P., Palumbo A. et al. 2015. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the phase III study ENDEAVOR. *The Lancet Oncology* 17 (1), S. 27–38.
14. Edwards C. M., Lwin S. T., Fowler J. A. et al. 2009. Myeloma cells exhibit an increase in proteasome activity and an enhanced response to proteasome inhibition in the bone marrow microenvironment in vivo. *American Journal of Hematology* 84 (5), S. 268-272.
15. European Medicines Agency (EMA) und Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2016. European Public Assessment Report (EPAR): Ninlaro: International non-proprietary name: ixazomib. Procedure No. EMEA/H/C/003844/0000. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 10.09.2020.
16. Field-Smith A., Morgan G. J. und Davies F. E. 2006. Bortezomib (Velcade™) in the treatment of multiple myeloma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2 (3), S. 271-279.
17. Fostier K., Becker A. de und Schots R. 2012. Carfilzomib: a novel treatment in relapsed and refractory multiple myeloma. *Onco Targets and Therapy* 5, S. 237-244.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf, abgerufen am: 11.12.2020.
19. Hideshima T., Richardson P. G., Chauhan D. et al. 2001. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Research* 61 (7), S. 3071-3076.
20. Hu B., Chen Y., Usmani S. Z. et al. 2013. Characterization of the molecular mechanism of the bone-anabolic activity of carfilzomib in multiple myeloma. *PLOS One* 8 (9), S. 1-15.
21. Hurchla M. A., Garcia-Gomez A., Hornick M. C. et al. 2013. The epoxyketone-based proteasome inhibitors carfilzomib and orally bioavailable oprozomib have anti-resorptive and bone-anabolic activity in addition to anti-myeloma effects. *Leukemia* 27 (2), S. 430-440.

22. Kubiczikova L., Pour L., Sedlarikova L. et al. 2014. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 18 (6), S. 947-961.
23. Kuhn D. J., Hunsucker S. A., Chen Q. et al. 2009. Targeted inhibition of the immunoproteasome is a potent strategy against models of multiple myeloma that overcomes resistance to conventional drugs and nonspecific proteasome inhibitors. *Blood* 113 (19), S. 4667-4676.
24. Kuhn D. J., Qing C., Voorhees P. M. et al. 2007. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 110 (9), S. 3281-3290.
25. Kyle R. A. und Rajkumar S. V. 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 23 (1), S. 3-9.
26. McConkey D. J. und Zhu K. 2008. Mechanisms of proteasome inhibitor action and resistance in cancer. *Drug Resistance Updates* 11 (4-5), S. 164-179.
27. Meister S., Schubert U., Neubert K. et al. 2007. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Research* 67 (4), S. 1783-1792.
28. Moreau P., Richardson P. G., Cavo M. et al. 2012. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 120 (5), S. 947-959.
29. Mujtaba T. und Dou Q. P. 2011. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discovery Medicine* 12 (67), S. 471-480.
30. Murata S., Sasaki K., Kishimoto T. et al. 2007. Regulation of CD8⁺ T cell development by thymus-specific proteasomes. *Science* 316 (5829), S. 1349-1353.
31. Nawrocki S. T., Carew J. S., Dunner, K., Jr. et al. 2005. Bortezomib inhibits PKR-like endoplasmic reticulum (ER) kinase and induces apoptosis via ER stress in human pancreatic cancer cells. *Cancer Research* 65 (24), S. 11510-11519.
32. Neefjes J., Jongsma M. L. M., Paul P. et al. 2011. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature Reviews Immunology* 11 (12), S. 823-836.
33. Nooka A. K., Gleason C., Casbourne D. et al. 2013. Relapsed and refractory lymphoid neoplasms and multiple myeloma with a focus on carfilzomib. *Biologics: Targets and Therapy* 7, S. 13-32.
34. Obeng E. A., Carlson L. M., Gutman D. M. et al. 2006. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood* 107 (12), S. 4907-4916.
35. Ocio E. M., Mateos M. V. und San-Miguel J. F. 2012. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 21 (8), S. 1075-1087.

36. Orlowski R. Z. und Kuhn D. J. 2008. Proteasome inhibitors in cancer therapy: lessons from the first decade. *Clinical Cancer Research* 14 (6), S. 1649-1657.
37. Parlati F., Lee S. J., Aujay M. A. et al. 2009. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. *Blood* 114 (16), S. 3439-3447.
38. Ruschak A. M., Slassi M., Kay L. E. et al. 2011. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance. *Journal of the National Cancer Institute* 103 (13), S. 1007-1017.
39. Sacco A., Aujay M. A., Morgan B. et al. 2011. Carfilzomib-dependent selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome leads to antitumor activity in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clinical Cancer Research* 17 (7), S. 1753-1764.
40. Shah J. J. und Orlowski R. Z. 2009. Proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Leukemia* 23 (11), S. 1964-1979.
41. Terpos E., Morgan G. J., Dimopoulos M. A. et al. 2013. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (18), S. 2347-2357.
42. Voorhees P. M., Dees E. C., O'Neil B. et al. 2003. The proteasome as a target for cancer therapy. *Clinical Cancer Research* 9 (17), S. 6316-6325.