

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixazomib (NINLARO®)

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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: Synergistische Kombination der Wirkmechanismen von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Ixazomibcitrat (A) und der aktiven Wirkform Ixazomib (B); adaptiert nach (1).....	6
Abbildung 2-2: Aufbau des 26S-Proteasoms. Adaptiert nach (2).....	7
Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des Ubiquitin-Proteasom-Wegs. Abkürzungen: E1: Ubiquitin-aktivierendes Enzym, E2: Ubiquitin-konjugierendes Enzym, E3: Ubiquitin-Protein-Ligase, U: Ubiquitin. Adaptiert nach (1).....	8
Abbildung 2-4: Grafische Darstellung des Zelluntergangs durch die Wirkung von Proteasom-Inhibitoren; eigene Abbildung.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
JNK	c-Jun-N-terminale Kinasen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
IMiD	Immunmodulierende Substanz
i. v.	Intravenös
LenDex	Lenalidomid + Dexamethason
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
NF- κ B	Nuklearer Transkriptionsfaktor κ B
PI	Proteasom-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
vs.	versus

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:	Ixazomib
Handelsname:	NINLARO®
ATC-Code:	L01XG03

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:

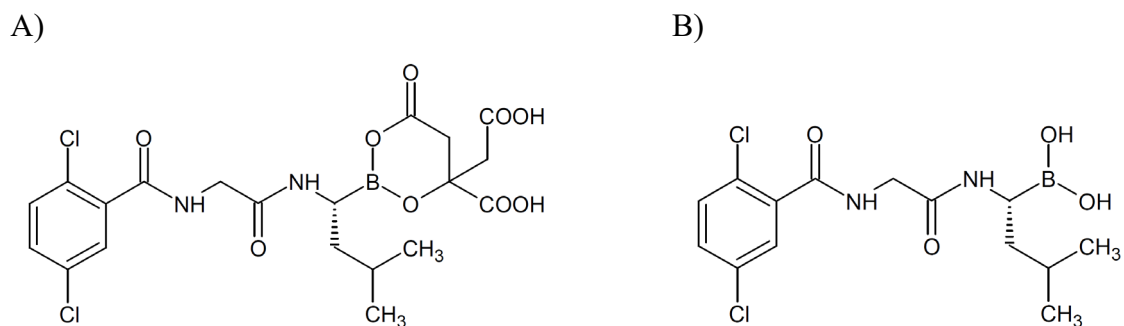


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Ixazomibcitrat (A) und der aktiven Wirkform Ixazomib (B); adaptiert nach (1)

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 der katalytischen 20S-Untereinheit besteht und von zwei regulatorischen 19S-Untereinheiten flankiert wird. Der 20S-Kern besitzt eine röhrenförmige Struktur, die sich aus zwei identischen α -Ring und zwei identischen β -Ring zusammensetzt. Dabei enthalten die inneren β -Ringe mehrere aktive Enzymzentren mit Chymotrypsin-ähnlicher ($\beta 5$), Trypsin-ähnlicher ($\beta 2$) und Caspase-ähnlicher ($\beta 1$) Enzymaktivität (siehe Abbildung 2) (1, 2).

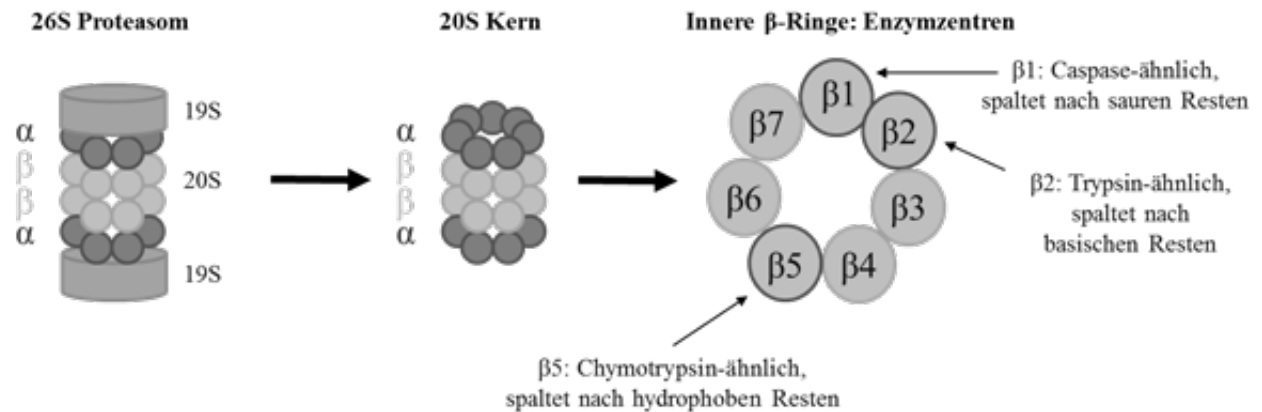


Abbildung 2-2: Aufbau des 26S-Proteasoms. Adaptiert nach (2)

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 katalytischen 20S-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).

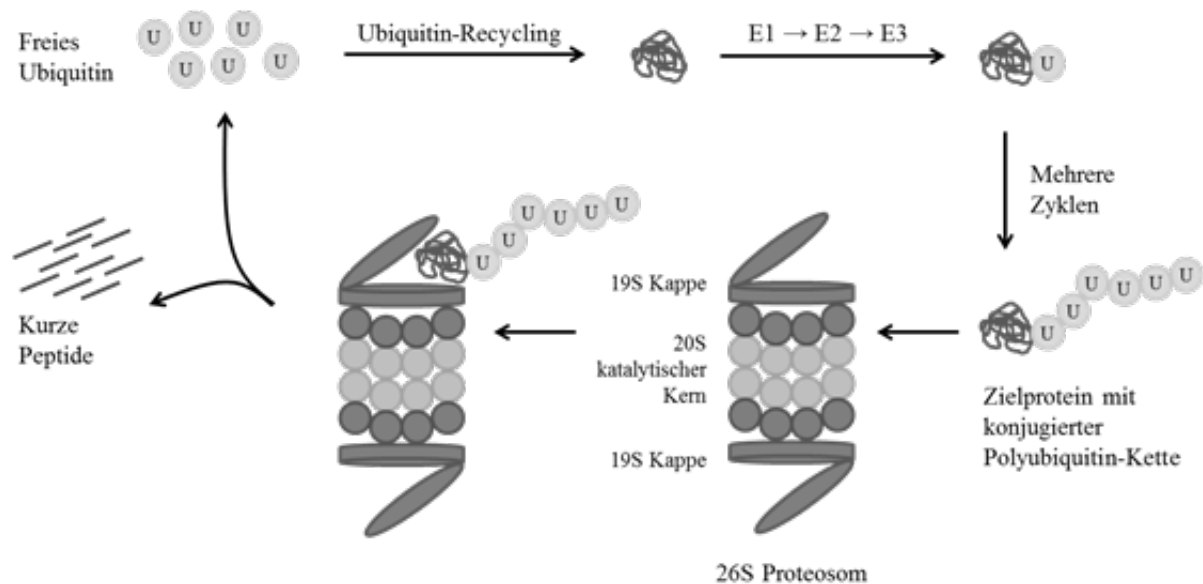


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des Ubiquitin-Proteasom-Wegs. Abkürzungen: E1: Ubiquitin-aktivierendes Enzym, E2: Ubiquitin-konjugierendes Enzym, E3: Ubiquitin-Protein-Ligase, U: Ubiquitin. Adaptiert nach (1)

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 DNA-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 κB (NF- κB) wird über den Ubiquitin-Proteasom-Weg reguliert, der nach Translokation in den Zellkern die Myelom-Entstehung 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 Proteasomkerns, 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)).

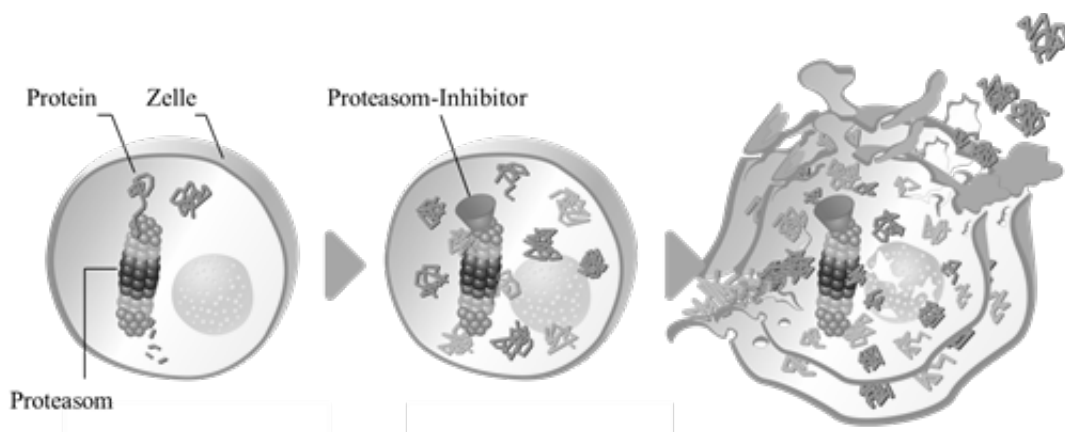


Abbildung 2-4: Grafische Darstellung des Zelluntergangs durch die Wirkung von Proteasom-Inhibitoren; eigene Abbildung

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- κ B inhibitorischen Proteins I κ B, was zur Hemmung der NF-

κ 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- κ 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 Zykline, 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- κ B-Aktivität steigern Proteasom-Inhibitoren zudem die zytotoxischen Wirkungen einer Chemotherapie, unter Beibehaltung eines akzeptablen therapeutischen Index (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 knochenaufbauende 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 (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.

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 (21).

Aus klinischer Sicht ist die Kombination verschiedener Wirkmechanismen innerhalb einer Chemotherapielinie plausibel und wird auch in der Behandlung des Multiplen Myeloms praktiziert. Laut der im Juni 2021 aktualisierten S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit mono-klonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom soll bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid (i.d.R. Dexamethason) angewendet werden (Empfehlungsgrad A), wobei unter neuen Substanzen monoklonale Antikörper, Immunmodulatoren (IMiD) und Proteasom-Inhibitoren (PI) verstanden werden. Die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie sollte in Abhängigkeit von Myelom-Typ, individuellem Risikoprofil und Gesamtfitness erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass dem therapeutischen Benefit der Triple-Therapien das erhöhte relative Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse gegenübersteht, sodass diese nicht für alle Patienten geeignet sind und, bei höherer Therapietoxizität bzw. Auftreten von Nebenwirkungen, die Lebensqualität nachhaltig beeinflussen können (22). Für diese Patienten stehen etablierte Duplet-Kombinationen bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason bzw. einem Proteasom-Inhibitor und Dexamethason zur Verfügung.

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 2-3).

Tabelle 2-3: Synergistische Kombination der Wirkmechanismen von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason

Wirkstoff	Ixazomib	Lenalidomid	Dexamethason
Substanzklasse	Proteasom-Inhibitor	IMiD	Glukokortikoid
Wirk-mechanismen	• Hemmung der Proteasom-Aktivität bewirkt Wachstumshemmung und Apoptose von rasch proliferierenden, malignen Zellen. • Die zytotoxischen Wirkungen einer weiteren Chemotherapie werden durch Regulation der NF-κB-Aktivität gesteigert. • Der Knochenstoffwechsel wird positiv beeinflusst, indem der Knochenabbau durch Osteoklasten gehemmt und die Funktion und Aktivität der knochenaufbauenden Osteoblasten erhöht wird.	• Hemmung der Proliferation von Myelomzellen durch antineoplastische, antiangiogene, erythropoese-stimulierende und immunmodulierende Eigenschaften. • Förderung der T-Zell-vermittelten und durch natürliche Killerzellen vermittelten Immunität und Erhöhung der Anzahl von natürlichen Killer-T-Zellen. • Hemmung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen durch Monozyten.	• Regulatorischer Eingriff in die Synthese von Zytokinen durch Bindung an zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren. • Besitzen immunsuppressive, entzündungs-hemmende und Apoptose-fördernde Eigenschaften.

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 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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
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 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Der Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets für NINLARO® wurde aus der Fachinformation mit Stand März 2021 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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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® mit Stand März 2021 entnommen.

Abschnitt 2.1.2

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Ixazomib erfolgte auf Basis der deutschen Fachinformation von NINLARO® mit Stand März 2021 sowie einer orientierenden Literaturrecherche entsprechender Originalarbeiten.

Abschnitt 2.2

Die Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, beruhen auf der deutschen Fachinformation NINLARO®, mit Stand März 2021.

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;15:243-9.
3. Zühl F, Zirrgiebel U. Proteinabbau nach Maß Das Proteasom-eine vielseitige Protease mit bemerkenswerter Struktur. *Biologie in unserer Zeit*. 1998;28:64-71.
4. Xie Y. Structure, assembly and homeostatic regulation of the 26S proteasome. *Journal of molecular cell biology*. 2010;2:308-17.
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;70:1970-80.
6. Yu L, Bulychew 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;69:2921.
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;69:5635.
8. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orlowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2012;120:947-59.
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;31:218-25.
10. Chauhan D, Hideshima T, Mitsiades C, Richardson P, Anderson KC. Proteasome inhibitor therapy in multiple myeloma. *Molecular cancer therapeutics*. 2005;4:686-92.
11. Drexler HCA, Risau W, Konerding MA. Inhibition of proteasome function induces programmed cell death in proliferating endothelial cells. *The FASEB Journal*. 2000;14:65-77.
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;6:916-23.
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;105:752-7.
14. Schenkein D. Proteasome inhibitors in the treatment of B-cell malignancies. *Clinical lymphoma*. 2002;3:49-55.
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;20:1542-54.
16. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1485-93.

17. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2011;364:1046-60.
18. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Leukemia. 2009;23:435-41.
19. Tucci M, Grinello D, Cafforio P, Silvestris F, Dammacco F. Anemia in multiple myeloma: role of deregulated plasma cell apoptosis. Leukemia & lymphoma. 2002;43:1527-33.
20. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: März 2021/2021. Available from: www.fachinfo.de.
21. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak 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;123:1461-9.
22. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom - Langversion 1.01 (Konsultationsfassung) – Juni 2021. 2021.