

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 2

*Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine  
Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen  
Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis  
zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene  
Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Arzneimittel mit Zulassung im Anwendungsgebiet FL und (i)NHL.....	9
Tabelle 2-4: Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, Wirkstoffklasse und zugehörige ATC-Codes.....	14
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	15
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis (Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose)
Ak	Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
ATP	Adenosin-Triphosphat
C1q	Komplementfaktor
CD20	Cluster of differentiation 20-antigen (Unterscheidungsgruppe 20-Antigen)
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (Komplementabhängige Zytotoxizität)
CHOP	Therapieprotokoll: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COP/CVP	Therapieprotokoll: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
DCD	Direct cell death (direkter Zelltod)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPAR	European Public Assessment Report (Öffentlicher europäischer Bewertungsbericht)
Fc	Fragment crystallisable (kristallisierbares Fragment)
FcγRIIIa	Fcγ-Receptor IIIa
FL	Follikuläres Lymphom
IgG	Immunglobulin G
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
mAk	Monoklonaler Antikörper
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PCD	Programmed cell death (programmierter Zelltod)
PI3-K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
R-FC	Therapieprotokoll: Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid
R-FCM	Therapieprotokoll: Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron
RNS	Ribonukleinsäure
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 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 0); 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 0 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Obinutuzumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Gazyvaro<sup>®</sup></b> 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC15</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10048686	EU/1/14/937/001	Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml vor Verdünnung	1 Durchstechflasche

### 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.*

Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>) ist ein humanisierter, monoklonaler Typ-II-Anti-CD20-Antikörper (CD20 = Cluster of differentiation 20-antigen) der dritten Generation, der mit dem Ziel einer deutlichen Verbesserung der Therapie für Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und anderen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, wie dem folliculären Lymphom (FL), entwickelt wurde.

Die bei CLL und FL entarteten Lymphozyten der B-Zellreihe tragen zu ca. 95% auf ihrer Oberfläche das CD20-Antigen (1). Dabei handelt es sich um ein Phosphoprotein, das neben einer Transmembranregion sowohl extrazelluläre als auch intrazelluläre Anteile besitzt. Die Lokalisation auf der Zelloberfläche, das Fehlen eines physiologischen Liganden sowie eine ausreichend hohe Expressionsrate haben dazu geführt, dass sich CD20 als optimale Zielstruktur zur Behandlung der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome etabliert hat. Zudem ist CD20 in seiner Expression auf Prä-B-Zellen und reife B-Zellen beschränkt. Es wird weder von Vorläuferzellen der lymphoiden Zelllinien, noch von Plasmazellen exprimiert (2). Bei einer medikamentösen CD20-Blockade bleiben daher die wesentlichen Funktionen des körpereigenen spezifischen Abwehrsystems erhalten.

Eine zielgerichtete Therapie ist daher spezifischer als eine rein zytotoxische Therapie. Obinutuzumab ist der erste Typ-II-CD20-mAk (mAk = monoklonaler Antikörper) in der Lymphomtherapie, wird als Anti-CD20-mAk der dritten Generation bezeichnet und unterscheidet sich damit von anderen Anti-CD20-mAk (3). Obinutuzumab wurde durch Humanisierung des murinen IgG1-mAk (Immunglobulin G), der ein Typ-II-Bindungsverhalten an das CD20-Antigen aufweist, entwickelt. Zusätzlich erfolgte eine Optimierung des nativen Glykosylierungsmusters (sogenanntes Glycoengineering), wodurch mit Obinutuzumab ein mAk resultiert, dessen Zucker-Rest im Bereich der Fc-Region (Fc = Fragment crystallisable) de-fukosyliert ist (4, 5).

Therapeutisch wirksame mAk zerstören nach Bindung an CD20 die abnorm vermehrte Zahl an B-Lymphozyten über verschiedene Mechanismen. Sie greifen CD20-positive B-Lympho-

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zyten sowohl direkt als auch indirekt via Stimulation von Effektor-Zellen des Immunsystems an, welche die CD20-positiven B-Lymphozyten zerstören.

Die zytotoxische Aktivität monoklonaler Antikörper lässt sich im Wesentlichen auf drei Haupt-Mechanismen zurückführen:

- 1) Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity): Der Fc-Anteil des an CD20 gebundenen mAk wird von Effektorzellen (v.a. natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und neutrophile oder eosinophile Granulozyten) erkannt und es kommt zur Freisetzung von porenformenden und zytotoxischen Substanzen aus zytoplasmatischen Vesikeln der Effektorzellen und damit zum Zelltod der attackierten Zelle (6).
- 2) Direkter Zelltod (DCD = direct cell death): Der direkte Zelltod verläuft ohne Beteiligung von Effektorzellen oder zusätzlichen Serumproteinen und wird durch Bindung des mAk an CD20 ausgelöst. Diese Bindung induziert den Zelltod durch Akkumulation von reaktiven Sauerstoffspezies, durch Apoptose oder durch die sog. homotypische Aggregation, welche durch Umorganisation des Zellgerüsts in den B-Zellen zu einer Verbindung der B-Zellen untereinander und nachfolgend zu einer Apoptose-unabhängigen Zerstörung der B-Zellen führt (6).
- 3) Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC = complement-dependent cytotoxicity): Durch Bindung des mAk an CD20 erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems über verschiedene Startwege. Es kommt zur Ausbildung des sogenannten Membrane-attack-complex, eines transmembranösen Tunnelproteins, welches zur osmotischen Lyse (Zerstörung) der Zielzelle führt (6).

Eng mit ADCC ist ein weiterer Prozess assoziiert: Die Antikörper-abhängige, zellvermittelte Phagozytose (ADCP = antibody-dependent cellular phagocytosis). Daran sind Makrophagen und Monozyten beteiligt, die nach Bindung von Obinutuzumab an Fc $\gamma$ RIIIa (Fc $\gamma$ -Receptor IIIa) zur Phagozytose und damit Zerstörung markierter B-Lymphozyten angeregt werden. Die durch das Glycoengineering erreichte Modifikation resultiert in einem erheblich veränderten Wirkmechanismus und führt damit auch zu 100fach stärkerer ADCC-Aktivität im Vergleich zu Typ-I-Anti-CD20-mAK wie MabThera<sup>®</sup> und Ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>) (7-9).

Der Typ-II-Bindung von Obinutuzumab an das CD20-Antigen auf der Oberfläche der B-Lymphozyten ist eine Kette intrazellulärer Ereignisse nachgeschaltet, die einen DCD der B-Lymphozyten induzieren (10). Durch die Bindung von Obinutuzumab kommt es zu einer Umverteilung zellulärer Strukturmodule im Zellinneren der B-Lymphozyten und zu einer Aktivierung von Lysosomen, was in der Folge zu der als „homotypische Aggregation“ bezeichneten Selbstzerstörung der Zellen führt. Bei dieser Selbstzerstörung handelt es sich nicht um Apoptose: Es kommt hierbei nicht – wie für die Apoptose typisch – zur Caspasen und Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) –abhängigen Fragmentierung. Daher scheint der Wirkmechanismus von Obinutuzumab zumindest teilweise von der klassischen Apoptose unabhängig zu sein und wird nicht durch Resistenzmechanismen gegenüber dieser herabgesetzt (11, 12).



Der relative Beitrag dieser Mechanismen zur Gesamtwirkweise eines monoklonalen Antikörpers kann in Abhängigkeit von seiner Struktur sehr unterschiedlich sein und hat wesentlichen Einfluss auf dessen Wirksamkeitsprofil. Es wird abhängig von ihrem Bindungsverhalten zwischen Typ-I- und Typ-II-Anti-CD20-mAk unterschieden. Obinutuzumab weist eine erhöhte Affinität zum FcγRIIIa auf der Oberfläche von Effektorzellen des Immunsystems auf, was zu einer verstärkten Anziehung und Bindung von Effektorzellen (z.B. NK-Zellen) und deren Aktivierung (Freisetzung zytotoxischer Substanzen aus Granula bzw. Vesikeln) führt (4). Die Affinität zum FcγRIIIa, die wesentlich für ein klinisches Ansprechen scheint, ist bei Obinutuzumab 50fach größer als bei nicht-glykomodifizierten Anti-CD20-mAk (13, 14).

Experimente zur Bindungskapazität von Obinutuzumab an dem am Anfang der Komplementkaskade stehenden Komplementfaktor C1q zeigen, dass die Komplement-abhängige Zytotoxizität für den Wirkmechanismus von Obinutuzumab eine untergeordnete Rolle spielt. Es ist davon auszugehen, dass sich dies förderlich auf die ADCC-Wirksamkeitskomponente von Obinutuzumab auswirkt, da in-vitro-Versuche einen inhibitorischen Effekt von Komplement auf die ADCC-Aktivität von NK-Zellen erkennen lassen (4).

*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.*

Obinutuzumab ist der erste Typ-II-Anti-CD20-mAk in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen, wird als Anti-CD20-mAk der dritten Generation bezeichnet und unterscheidet sich damit von anderen Anti-CD20-mAk (3). Mit den beiden Hauptmechanismen DCD und ADCC weist Obinutuzumab das für einen Typ-II-Anti-CD20-Antikörper charakteristische Wirkprofil auf und ist der erste für CLL und FL zugelassene Antikörper dieses Typs. Obinutuzumab ist deutlich effektiver in selektiver B-Zell-Depletion als Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) und auch als Ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>). Die Tatsache, dass Obinutuzumab einen anderen Teils des Epitops erkennt und andere sterische Bindungseigenschaften aufweist als Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) liegt wahrscheinlich der beobachteten gesteigerten Wirksamkeit zugrunde (4, 10, 15).

Durch den zielgerichteten und hoch effektiven Wirkmechanismus sowie nachgewiesener Wirksamkeit nach Behandlung mit einem Typ-I-Anti-CD20-mAK (Rituximab (MabThera<sup>®</sup>)) unterscheidet sich Obinutuzumab grundlegend von anderen Therapieoptionen und stellt damit für die betroffenen Patienten eine Alternative nach Versagen einer vorhergehenden, dem Standard entsprechenden Anti-CD20-mAK-Therapie, dar. Dieser neue Typ-II-Anti-CD20-mAK bietet bei begrenzter Therapiedauer und gut steuerbarer Sicherheit für einen Großteil der Patienten eine lange progressionsfreie Zeit bei erhaltener Lebensqualität (16).

Die derzeit in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung des follikulären Lymphoms bzw. (indolenten) Non-Hodgkin-Lymphoms (iNHL) umfassen Alkaloide, Alkylanzien, Anthrazykline, Interferone, monoklonale Antikörper, PI3-Kinase-Inhibitor, Purinana-

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

loga, Steroide sowie zytotoxische Antibiotika. Die Zulassung allein bildet jedoch nicht den Therapiestandard in Deutschland ab.

In der nachfolgenden Tabelle 2-3 werden alle Medikamente mit Zulassung im weitesten Sinn des Anwendungsgebietes aufgeführt.

Tabelle 2-3: Arzneimittel mit Zulassung im Anwendungsgebiet FL und (i)NHL

Wirkstoff	Anwendungsgebiet bezogen auf Non-Hodgkin-Lymphome
<b>Alkaloide</b>	
Vinblastin (17)	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung maligner Non-Hodgkin-Lymphome angewendet
Vincristin (18)	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
<b>Alkylanzien</b>	
Bendamustin Levact® (19)	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Chlorambucil Leukeran® (20)	Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome.
Cyclophosphamid (21)	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie).
Trofosfamid Ixoten® (22)	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten® wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
<b>Anthrazyklin</b>	
Doxorubicin (23)	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: Non-Hodgkin-Lymphome.
<b>Interferone</b>	
Interferon alfa 2a Roferon A® (24)	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (4.2: Bei Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (hohe Tumormasse) verlängert Roferon-A als Begleittherapie zu einer CHOP-ähnlichen Chemotherapie das erkrankungsfreie und progressionsfreie Intervall. Die Wirksamkeit einer Begleittherapie mit Interferon alfa-2a auf die langfristige Überlebensrate dieser Patienten wurde noch nicht belegt.)
Interferon alfa 2b Intron A® (25)	Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumormasse über 7 cm („bulky disease“), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder > 3 cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust > 10 %, Pyrexie > 38°C für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Rituximab MabThera <sup>®</sup> (26, 27)	<p><b>MabThera i.v.:</b> ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.</p> <p><b>MabThera SC:</b> Die subkutane Darreichungsform von MabThera wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) angewendet. MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.</p>
Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Zevalin <sup>®</sup> (28)	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.
<b>Phosphatidylinositol 3-Kinase-Inhibitor (PI3Kδ)</b>	
Idelalisib Zydelic <sup>®</sup> (29)	Idelalisib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.
<b>Purinanaloga</b>	
Fludarabin (30)	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL.
<b>Steroide</b>	
Prednison, Prednisolon acis <sup>®</sup> (31, 32)	Prednison/Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: - Non-Hodgkin-Lymphome (Kombinationstherapie CHOP-Protokoll)
<b>Zytotoxische Antibiotika</b>	
Mitoxantron Novantron <sup>®</sup> (33)	– Non-Hodgkin-Lymphome

Alkaloide

Vincristin und Vinblastin gehören zu der Gruppe der Alkaloide, welche klassische „Spindelgifte“ und somit Mitosehemmer sind. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren (18). Für Vinblastin liegt keine Evidenz aus kontrollierten Studien in der Behandlung von iNHL vor und es wird im Rahmen von Therapieprotokollen zum Beispiel bei Hodgkin-Lymphomen angewandt. Vincristin wird bei der

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Therapie von iNHL ausschließlich in standardisierten Therapieprotokollen (CHOP, COP/CVP) als Kombinationspartner eingesetzt.

### Alkylanzien

Während anti-CD20-mAK wie Obinutuzumab spezifisch an die Krebszelle andocken und vorhandene Krebszellen eliminieren, greifen Alkylanzien unspezifisch in alle Phasen des Zellzyklus, insbesondere sich schnell teilender Zellen des Körpers, ein, indem sie die Zellteilung und Zellreparatur stören.

Dies kann neben den malignen Zellen auch proliferierende Zellen gesunden Gewebes, insbesondere das Knochenmark, das Epithel des Gastrointestinaltraktes sowie die Haut und Haarfollikel, betreffen und zu unerwünschten toxischen Wirkungen wie z.B. Leukopenie mit Infektanfälligkeit, Diarrhoe oder Alopezie führen. Aber auch Leber, Herz oder ZNS (zentrales Nervensystem) können beeinträchtigt werden. Chlorambucil und Cyclophosphamid werden im Rahmen einer Behandlung des follikulären Lymphoms als Kombinationspartner in Therapieprotokollen angewandt (CHOP, MCP, FCM), primär in der Erstlinientherapie in Kombination mit Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) sowie bei Rezidiven nach initialem Ansprechen auf eine Chemo-Immuntherapie. Zu Trofosfamid liegt keine kontrollierte Evidenz im Anwendungsgebiet vor. Im Folgenden wird Bendamustin als der in der Zulassungsstudie von Obinutuzumab verwendete Komparator und explizit für Rituximab-refraktäre Patienten zugelassene Alkylanz näher beschrieben.

### **Bendamustin**

Bendamustin ist eine alkylierende Substanz, die den für Stickstoff-Lost-Verbindungen charakteristischen 2-Chlorethylamin-Rest aufweist. Die Wirkung von Bendamustin beruht im Wesentlichen auf einer Querverbindung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung, wodurch die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gehemmt werden. Der ebenfalls enthaltene Benzimidazol-Ring soll als Purin-Analogon dem Molekül darüber hinaus die Eigenschaften eines Antimetaboliten verleihen, wobei dieser zweite Mechanismus umstritten ist (19, 34, 35).

Bendamustin (19) ist für die Monotherapie bei Patienten mit iNHL mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit Rituximab-haltiger Therapie indiziert. Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl oder der Art der Vortherapien. Dies wird gestützt durch Publikationen, die den Nachweis der Wirksamkeit auch in späteren Therapielinien sowie nach vorangegangener Therapie mit anderen Alkylanzien gezeigt haben (36-38).

### Anthrazykline

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Es entfaltet seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen, insbesondere die DNS-Interkalation, die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale. Diese wirken sich alle auf die DNS-Synthese aus: Die Interkalation (Einschiebung des Moleküls in die Doppel-

helix der DNS zwischen benachbarte Basenpaare) des Doxorubicin führt zur Hemmung von RNS (Ribonukleinsäure)- und DNS-Polymerasen und damit zur Störung der Replikation und Transkription. Durch die Hemmung der Topoisomerase II kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNS-Helix (23). Doxorubicin ist Bestandteil von Therapieprotokollen in der Lymphomtherapie, wird jedoch nicht als Monotherapie eingesetzt.

### Interferone

Interferon alfa 2a sowie Interferon alfa 2b sind als Interferone Zytokine, die auch natürlicherweise insbesondere von Leukozyten (Monozyten, Makrophagen, B-Lymphozyten) synthetisiert werden. Diese wirken durch die Aktivierung natürlicher Killerzellen, Makrophagen und zytotoxischer T-Zellen immunmodulatorisch und durch Hemmung der Teilungsaktivität von Tumorzellen antiproliferativ. Interferon alfa 2a und 2b sind für folliculäre NHL als Kombinationspartner zu CHOP-ähnlichen Therapieprotokollen zugelassen. In der Behandlung von Patienten mit einem frühen Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-haltigen Therapie liegt keine Evidenz vor. Die Hinzugabe von Rituximab in der Erstlinientherapie zu bestehenden Chemotherapieprotokollen hat weitestgehend Interferone bei höherer Wirksamkeit und geringerer Toxizität abgelöst, sodass Interferone im heutigen Versorgungskontext eine untergeordnete Rolle einnehmen (39).

### Monoklonale Antikörper

#### **MabThera<sup>®</sup>**

MabThera<sup>®</sup> (Rituximab) ist ein chimärer monoklonaler IgG1 mAk, auch Typ-I-Anti-CD20-mAK genannt, der seit 1998 in Europa zugelassen ist und die onkologische Therapie vor allem CD20-positiver rezidivierender und therapierefraktärer NHL, zumeist in Kombination mit Chemotherapie, nachhaltig verändert hat (40-45).

Für das folliculäre Lymphom erhielt MabThera<sup>®</sup> die europaweite Zulassung 1998 nach Erstlinientherapie, 2004 auch erstmalig für therapienaive Patienten (46). MabThera<sup>®</sup> wirkt über die Bindung an CD20 auf B-Lymphozyten und erwirkt den B-Zelltod in erster Linie über CDC bzw. über die Induktion von Apoptose sowie in geringem Ausmaß über die Induktion eines DCD (47, 48). MabThera<sup>®</sup> ist für Patienten im Anwendungsgebiet bei Nicht-Ansprechen oder frühem Rezidiv nach Vorbehandlung mit MabThera<sup>®</sup> nicht angemessen und wird in den Leitlinien für diese Patienten, die auch als Rituximab refraktär bezeichnet werden, nicht empfohlen (41).

#### **Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan**

Ibritumomab-Tiuxetan ist ein rekombinanter muriner IgG1-kappa monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD20-Antigen auf B-Zellen richtet. Ibritumomab-Tiuxetan bindet an CD20, das auf der Oberfläche von malignen und normalen B-Lymphozyten lokalisiert ist. [90Y]-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan bindet spezifisch an CD20-exprimierende B-Zellen, einschließlich malignen Zellen. Das Isotop Yttrium-90 ist ein reiner  $\beta$ -Strahler mit einer mittleren Reichweite von circa 5 mm. Dadurch können sowohl die Zielzellen als auch benach-

barte Zellen abgetötet werden. Die Gabe von Ibritumomab-Tiuxetan erfolgt stets nach einer Gabe von Rituximab im Abstand von 7-9 Tagen (28).

### Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor (PI3K $\delta$ )

#### **Idelalisib**

Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase, die bei B-Zell-Malignomen häufig konstitutiv aktiviert ist und eine zentrale Rolle für verschiedene Signaltransduktionswege spielt. Idelalisib hemmt selektiv die Bindung von Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) an die katalytische Domäne von PI3K $\delta$ , wodurch die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol gehemmt und die Phosphorylierung von Proteinkinase B verhindert wird. Idelalisib induziert die Apoptose und hemmt die Proliferation in Zelllinien aus malignen B-Lymphozyten sowie in Primärtumorzellen (29). Aus der der Zulassung zugrunde liegenden Studie (NCT01282424) ist eine Aussage über Refraktärität gegenüber Alkylanzien alleinig nicht ersichtlich.

Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien im Anwendungsgebiet liegen derzeit noch nicht vor, insbesondere nicht für Patienten mit einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-haltigen Therapie. Diese Population wird in einer aktuellen Studie untersucht (NCT01732926), Ergebnisse sind 2019 zu erwarten. Aufgrund der Zulassung „refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist Idelalisib ab der dritten Therapielinie einsetzbar.

### Purinanaloga

Purinanaloga gehören zur Gruppe der Antimetabolite und hemmen durch ihre physiologische Molekülstruktur und ihren Einbau als „falsche Bausteine“ die Nukleinsäuresynthese. Fludarabinphosphat wird dephosphoryliert. Dieses wird in die Zellen aufgenommen und intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat phosphoryliert. Dieser Metabolit verhindert die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, DNS-Polymerase sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Die Aktivität der RNS-Polymerase II wird ebenfalls partiell gehemmt und dadurch die Proteinsynthese reduziert (49). Als Off-Label-Indikation kann Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL der B-Zellreihe (CD20-positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmozytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab) eingesetzt werden (30).

### Zytotoxische Antibiotika

#### **Mitoxantron**

Novantron<sup>®</sup> (Mitoxantronhydrochlorid) ist ein synthetisches Anthracendion. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Mitoxantron mit DNS interkaliert und darüber hinaus Quervernetzungen innerhalb und zwischen den DNS-Strängen hervorruft. Es wird ein Zusammenhang mit der Hemmung der Nukleinsäure-Synthese angenommen. Mitoxantron ist ein wirksamer Inhibitor der DNS- und RNS-Synthese. Die tumorzerstörende Wirkung von Mitoxantron ist Zellzyklus-

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Phasen)-unspezifisch. Die Substanz führt zu einer Blockierung des Zellzyklus in der G2-Phase mit einer Zunahme an zellulärer RNS und Polyploidie (33). Mitoxantron wird in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid bzw. Chlorambucil, Prednisolon und gegebenenfalls Rituximab als Therapieprotokoll (R)-FCM bzw. (R)-MCP primär in der Erstlinientherapie angewandt. Evidenz im Anwendungsgebiet für Patienten mit einem frühen Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-haltigen Therapie liegt nicht vor.

Eine Zusammenfassung der zugelassenen Wirkstoffe, deren Wirkstoffklasse und zugehörige ATC-Codes befindet sich in Tabelle 2-4 (16-26, 28, 29, 33, 49).

Tabelle 2-4: Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, Wirkstoffklasse und zugehörige ATC-Codes

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Wirkstoffklasse</b>	<b>ATC-Code:</b>
Vinblastin (17)	Alkaloid	L01CA01
Vincristin (18)	Alkaloid	L01CA02
Chlorambucil (20)	Alkylanzien	L01AA02
Cyclophosphamid (21)	Alkylanzien	L01AA01
Bendamustin (19)	Alkylanzien	L01AA09
Trofosfamid (22)	Alkylanzien	L01AA07
Doxorubicin (23)	Anthrazykline	L01DB01
Interferon alpha 2a (24)	Immunstimulanzien	L03AB04
Interferon alpha 2b (25)	Immunstimulanzien	L03AB05
Rituximab (26)	Monoklonale Antikörper	L01XC02
Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan (28)	Monoklonale Antikörper	V10XX02
Idelalisib (29)	Antineoplastische Mittel	L01XX47
Fludarabin (49)	Purin-Analoga	L01BB05
Mitoxantron (33)	Zytotoxische Antibiotika	L01DB07

## 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 Zulassung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	ja	13.06.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) (16).

### 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Gazyvaro® in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).  (referenzierter Abschnitt in 5.1: Vor der Aufnahme in die Studie musste bei den Patienten eine CD20+ CLL und eine Begleiterkrankung nachweisbar sein, die durch einen oder beide der folgenden Parameter definiert wurde: ein Komorbiditätsscore (CIRS) > 6 oder eine reduzierte Nierenfunktion, gemessen als CrCl <70 ml/min.	23.07.2014



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria [NCI-CTC] für unerwünschte Ereignisse Grad 3 in Leberfunktionstestungen [AST, ALT &gt;5 x des oberen Normalwertes für &gt;2 Wochen; Bilirubin &gt; 3 x des oberen Normalwertes]) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl &lt;30 ml/min) wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem oder mehreren einzelnen Organ/System-Einschränkungen mit einem Wert von 4 gemäß der CIRIS Definition, außer Einschränkungen bzgl. Augen, Ohren, Nase, Hals und Kehlkopf, wurden ausgeschlossen).</p>	
---	--

*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 Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) (16).

### 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 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für das Modul 2 war es, publizierte Daten zu anderen zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet und allgemeine Angaben zum Wirkmechanismus sowie zur Differenzierung zu anderen monoklonalen Antikörpern zu identifizieren. Dafür wurden Recherchen im wissenschaftlichen Fachportal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt. Darüber hinaus sind der EPAR von Obinutuzumab und die aktuellen Fachinformationen der beschriebenen Arzneimittel als Informationsquellen herangezogen worden (16, 50).

Abschnitt 2.1.1: Die administrativen Angaben sind der Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) entnommen worden (16).

Abschnitt 2.1.2: Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen dem Clinical Overview, den zitierten wissenschaftlichen Artikeln sowie den jeweiligen aktuellen Fachinformationen der beschriebenen Arzneimittel.

Abschnitt 2.2: Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) (16).

### 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. T. A. Davis, D. K. Czerwinski, R. Levy. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. 1999 Mar. In: Clin Cancer Res. [611-5].
2. T. F. Tedder, P. Engel. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. 1994 Sep. In: Immunology today. [450-4]. DOI: 10.1016/0167-5699(94)90276-3.
3. S. Cang, N. Mukhi, K. Wang, D. Liu. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. 2012. In: J Hematol Oncol. 2012/10/13. [64]. DOI: 10.1186/1756-8722-5-64.
4. E. Mössner, P. Brünker, S. Moser, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. 2010 Jun 3. In: Blood. 2010/03/03. [4393-402]. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225979.
5. J. Davies, L. Jiang, L. Z. Pan, M. J. LaBarre, D. Anderson, M. Reff. Expression of GnTIII in a recombinant anti-CD20 CHO production cell line: Expression of antibodies with altered glycoforms leads to an increase in ADCC through higher affinity for FC gamma RIII. 2001 Aug 20. In: Biotechnol Bioeng. 2001/06/19. [288-94].
6. M. S. Cragg, M. J. Glennie. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. 2004 Apr 1. In: Blood. 2003/10/11. [2738-43]. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2031.
7. S. Herter, F. Herting, O. Mundigl, et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. 2013 Oct. In: Mol Cancer Ther. 2013/07/23. [2031-42]. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182.
8. D. J. Kern, B. R. James, S. Blackwell, C. Gassner, C. Klein, G. J. Weiner. GA101 induces NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity more effectively than rituximab when complement is present. 2013 Nov. In: Leuk Lymphoma. 2013/03/05. [2500-5]. DOI: 10.3109/10428194.2013.781169.
9. Novartis. Fachinformation Arzerra® (Ofatumumab), Stand Mai 2015. 2015 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013155>.
10. G. Niederfellner, A. Lammens, O. Mundigl, et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. 2011 Jul 14. In: Blood. 2011/03/30. [358-67]. DOI: 10.1182/blood-2010-09-305847.
11. W. Alduaij, A. Ivanov, J. Honeychurch, et al. Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies. 2011 Apr 28. In: Blood. 2011/03/08. [4519-29]. DOI: 10.1182/blood-2010-07-296913.
12. L. Reslan, S. Dalle, S. Herveau, E. Perrial, C. Dumontet. Apoptotic induction by anti-CD20 antibodies in chronic lymphocytic leukemia: comparison of rituximab and obinutuzumab. 2014 Jan. In: Leuk Lymphoma. 2013/03/30. [188-90]. DOI: 10.3109/10428194.2013.788175.

13. C. Ferrara, F. Stuart, P. Sondermann, P. Brunker, P. Umana. The carbohydrate at Fcγ<sub>3</sub> Asn-162. An element required for high affinity binding to non-fucosylated IgG glycoforms. 2006 Feb 24. In: J Biol Chem. [5032-6]. DOI: 10.1074/jbc.M510171200.
14. P. Umana, E. Moessner, P. Bruenker, et al. Novel 3<sup>rd</sup> generation humanized type II CD20 antibody with glycoengineered fc and modified elbow hinge for enhanced ADCC and superior apoptosis induction. 2006 Nov 16 [cited 07.08.2015]. In: Blood. [cited 07.08.2015]; [72a-a].
15. C. Klein, A. Lammens, W. Schäfer, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. 2013 Jan-Feb. In: MAbs. 2012/12/06. [22-33]. DOI: 10.4161/mabs.22771.
16. Roche. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand 2016. 2016 [cited 2016].
17. TEVA. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung; Stand März 2016. 2016 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012357>.
18. TEVA. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung; Stand März 2016. 2016 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012352>.
19. mundipharma. Fachinformation Levact® (Bendamustinhydrochlorid) 2,5mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand November 2014. 2014 [cited 21.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013308>.
20. aspen. Fachinformation Leukeran® (Chlorambucil) 2 mg Filmtabletten; Stand März 2016. 2016 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002596>.
21. Baxter Oncology. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g; Stand Januar 2015. 2015 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020223>.
22. Baxter Oncology. Fachinformation Ixoten (Trofosfamid); Stand Januar 2015. 2015 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/001144>.
23. Accord Healthcare Ltd. Fachinformation Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2016. 2016 [cited 25.04.2016]. Available from: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/FI\\_DoxorubicinAccord\\_20\\_01\\_2016.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/FI_DoxorubicinAccord_20_01_2016.pdf).
24. Roche. Fachinformation Roferon®-A (Interferon alfa 2a); 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung; Stand Juli 2015. 2015 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/000153>.
25. msd. Fachinformation IntronA® (Interferon alfa 2b); 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung; Stand Dezember 2015. 2015 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/001825>.
26. Roche. Fachinformation MabThera® i.v. (Rituximab), 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Mai 2014. 2014 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Roche. Fachinformation MabThera® SC (Rituximab), 1.400 mg Lösung zur subkutanen Injektion; Stand Januar 2015. 2015 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020083>.
28. spektrum pharmaceuticals. Fachinformation Zevalin® (Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan), Zevalin® 1,6 mg/ml Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion, Stand April 2014. 2014 [cited 21.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/001058>.
29. GILEAD. Fachinformation Zydelig® (Idelalisib ) Filmtabletten, Stand März 2016. 2016 [cited 21.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020354>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.05.2015. 2015 [cited 27.07.2015]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>.
31. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon acis; Stand Mai 2014. 2014 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013291>.
32. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednison acis; Stand Mai 2014. 2014 [cited 25.04.2016].
33. MEDA Pharma GmbH & Co AG. Fachinformation Novantron® (Mitoxantron) 10 mg/ 5 ml, 20 mg/10 ml; Stand August 2013. 2013 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020357>.
34. L. M. Leoni, J. A. Hartley. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. 2011 Apr. In: *Semin Hematol.* [S12-23]. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2011.03.003.
35. L. M. Leoni, B. Bailey, J. Reifert, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. 2008 Jan 1. In: *Clin Cancer Res.* [309-17]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1061.
36. S. M. Hoy. Bendamustine: a review of its use in the management of chronic lymphocytic leukaemia, rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. 2012 Oct 1. In: *Drugs.* 2012/09/07. [1929-50]. DOI: 10.2165/11209510-000000000-00000.
37. J. W. Friedberg, P. Cohen, L. Chen, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. 2008 Jan 10. In: *J Clin Oncol.* [204-10]. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5070.
38. B. S. Kahl, N. L. Bartlett, J. P. Leonard, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. 2010 Jan 1. In: *Cancer.* 2009/11/06. [106-14]. DOI: 10.1002/cncr.24714.
39. M. Ghilmini. Follicular lymphoma. 2010 Oct. In: *Ann Oncol.* 2010/10/15. [vii151-3]. DOI: 10.1093/annonc/mdq287.

40. M. Dreyling, Esmo Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2010 May. In: Ann Oncol. [v181-3]. DOI: 10.1093/annonc/mdq184.
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Ch. Buske, M. Herold, W. Willenbacher, M. Dreyling. DGHO-Leitlinie: Follikuläres Lymphom, Stand Mai 2012. 2012 [cited 21.04.2016]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html>.
42. H. Tilly, U. Vitolo, J. Walewski, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2012 Oct. In: Ann Oncol. [vii78-82]. DOI: 10.1093/annonc/mds273.
43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), C. M. Wendtner, P. Dreger, et al. DGHO Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Stand November 2014. 2014 November 2014. [Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen]. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/ll>.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). DGHO Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Stand November 2014. 2014 [cited 21.04.2016]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>.
45. B. Eichhorst, M. Dreyling, T. Robak, E. Montserrat, M. Hallek. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2011 Sep. In: Ann Oncol. 2011/10/20. [vi50-4]. DOI: 10.1093/annonc/mdr377.
46. EMA European Medicines Agency. Mabthera - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; EMA/199424/2015. 2015.
47. M. S. Cragg, C. A. Walshe, A. O. Ivanov, M. J. Glennie. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. 2005. In: Curr Dir Autoimmun. 2004/11/27. [140-74]. DOI: 10.1159/000082102.
48. M. J. Glennie, R. R. French, M. S. Cragg, R. P. Taylor. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. 2007 Sep. In: Mol Immunol. [3823-37]. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.06.151.
49. medac. Fachinformation Fludarabinmedac, Stand Aug 2015. 2015 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010278>.
50. Roche. EPAR Gazyvaro®. 2016.