

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung für MW und nicht vorbehandelte CLL	12
Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der Substanzen mit einer Zulassung für Morbus Waldenström/Chronische Lymphatische Leukämie	14
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor.....	9
Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
ADCP	Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	B-Zell-Rezeptor
BR	Bendamustin und Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	Komplement-abhängige Zytostatika
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
Cys	Cystein
DLBCL	Diffus-großzelliges-B-Zell-Lymphom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
et al.	<i>et alii</i> (und andere)
EU	Europäische Union
Fab	<i>Fragment Antigen Binding</i>
Fc	<i>Fragment Crystallisable</i>
FL	Follikuläres Lymphom
g	Gramm
G2-Phase	<i>Gap-2-Phase</i>
Ig	Immunglobulin
I κ B α	I-Kappa-B-alpha
IKK	<i>Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase</i>
inkl.	Inklusive
IRAK1	<i>Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 1</i>
m ²	Quadratmeter
MCL	Mantelzell-Lymphom

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MOMP	<i>mitochondrial outer membrane permeabilization</i>
MW	Morbus Waldenström
MYD88	<i>Myeloid Differentiation Primary Response 88</i>
Nf-κB	<i>Nuclear-factor-Kappa-B</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
nM	Nanomol
PI3Kδ	<i>Phosphatidylinositol 3 Kinase p110δ</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	Sogenannt
TAK1	<i>Transforming Growth Factor Beta-activated Kinase 1</i>
TIRAP	<i>TIR Domain Containing Adaptor Protein</i>
TLR	<i>Toll-like Receptor</i>
TRAF6	<i>TNF Receptor-associated Factor 6</i>
u. a.	Unter anderem
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:	Ibrutinib
Handelsname:	IMBRUVICA®
ATC-Code:	L01XE27

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10271757	EU/1/14/945/001	140 mg	90 Stück
10271763	EU/1/14/945/002	140 mg	120 Stück (N3)
14332875	EU/1/14/945/007	140 mg	28 Stück (N1)
14332881	EU/1/14/945/009	280 mg	28 Stück (N1)
14332898	EU/1/14/945/011	420 mg	28 Stück (N1)
14332912	EU/1/14/945/012	560 mg	28 Stück (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.

B-Zell-Rezeptor-Signalweg normaler und maligner Zellen und Funktion der Bruton-Tyrosinkinase

B-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen, den sog. Leukozyten. Sie sind als einzige Zellen in der Lage Antikörper zu bilden und stellen gemeinsam mit den T-Lymphozyten den entscheidenden Bestandteil des adaptiven Immunsystems dar. Während die T-Lymphozyten an der zellvermittelten Immunantwort beteiligt sind, sind die B-Zellen aufgrund ihrer Bildung von Antikörpern für die humorale Immunantwort zuständig. Wenn B-Zellen durch körperfremde Antigene aktiviert werden, können sie sich zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen oder zu Gedächtniszellen differenzieren.

Die Entwicklung der B-Zellen findet beim Menschen in der fetalen Leber und im Knochenmark statt. Die Signale, die für diese Entwicklung erforderlich sind, gehen von den Stromazellen aus. Als Stroma bezeichnet man das Binde- und Stützgewebe eines Organs, das sich aus Stromazellen sowie extrazellulären Matrixbestandteilen, die von diesen Zellen produziert werden, zusammensetzt. Stromazellen stellen eine heterogene Gruppe von Zellen des Bindegewebes mesenchymaler Herkunft dar, die u. a. Fibroblasten, retikuläre Stromazellen, Endothelzellen sowie gewebsspezifische Bindegewebszellen umfassen.

B-Lymphozyten exprimieren auf ihrer Zelloberfläche eine Vielzahl verschiedener Proteinstrukturen, die unterschiedliche Funktionalitäten erfüllen. Eine dieser Strukturen ist der B-Zell-Rezeptor (BCR), der den Ausgangspunkt für den BCR-Signalweg darstellt.

Bei der B-Zell-Entwicklung ist die Bildung eines funktionierenden BCR (die membrangebundene Form des Antikörpers) von entscheidender Bedeutung. Nur mit diesem Antigenrezeptor sind die reifen B-Zellen später in der Lage fremde Antigene zu erkennen und diese durch die Bildung von entsprechenden Antikörpern zu eliminieren.

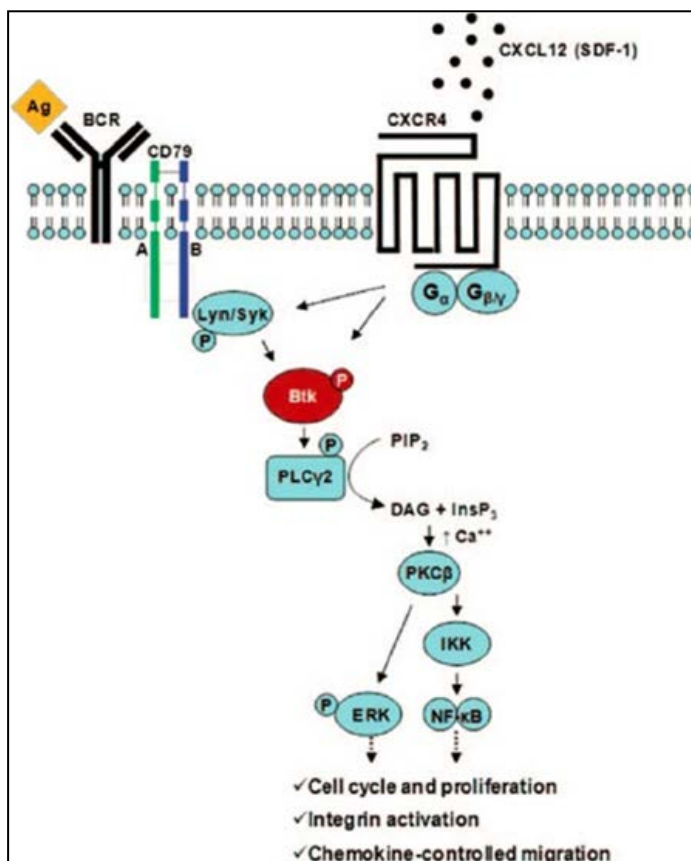
Die Antigenspezifität des Rezeptors wird durch die Verknüpfung bestimmter Gensegmente vermittelt, die als V-, D- und J-Segmente bezeichnet werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der sog. V(D)J-Rekombination. Hierbei handelt es sich um einen genetischen Umlagerungsprozess der V-, D- und J-Segmente, durch welchen der Antigenbindende Teil des B-Zell-Rezeptors definiert wird. Der gesamte Rezeptor besteht aus zwei identischen leichten sowie zwei identischen schweren Proteinketten, deren Verknüpfung über Disulfidbrücken erfolgt (Immunglobulin M).

Dem transmembranös angeordneten Immunglobulin (IgM) sind non-kovalent zwei heterodimere Eiweißmoleküle (CD79a(Ig α)/CD79b(Ig β)) zugeordnet. Der BCR kann durch ein Antigen stimuliert werden. Darüber hinaus ist auch eine Antigen- bzw. Liganden-unabhängige Stimulierung möglich.

Verbindet sich ein Antigen mit dem membrangebundenen Immunglobulin (BCR) wird durch Phosphorylierung/Aktivierung beigeordneter Kinasen (Lyn und Syk) ein Signal generiert, das innerhalb des Signalweges über nachgeordnete Protein-Kinasen, wie u. a. der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), verstärkt und in Richtung des Zellkernes weitergeleitet wird. Durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, hauptsächlich des Nuclear-factor-Kappa-B (Nf- κ B), kommt es zur Inhibierung des programmierten Zelltodes, der sog. Apoptose (1). Des Weiteren werden Zellvermehrung, Differenzierung und Migration der B-Zellen reguliert, welche unabdingbar für die Funktion und das Überleben von normalen und malignen B-Zellen sind.

Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome, wie der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL), dem Mantelzell-Lymphom (MCL), dem Follikulären Lymphom (FL), dem Diffus-großzelligen-B-Zell-Lymphom (DLBCL) sowie dem Morbus Waldenström (MW) beteiligt (2, 3).

Der Morbus Waldenström, dem ein lymphoplasmozytisches Lymphom zu Grunde liegt, ist durch eine monoklonale IgM-Makroglobulinämie gekennzeichnet. Es kommt zu einer ungehemmten klonalen Vermehrung von zum Teil reifen plasmazellulär differenzierten, aber funktionsgestörten B-Lymphozyten, sowie zu einer Infiltration verschiedener Gewebe und zur Überproduktion von IgM (4).



Quelle: (2)

Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor

Die BTK ist eine Tec-Kinase und stellt ein Schlüsselenzym des B-Zell-Rezeptor-Signalweges dar. Die BTK wird neben B-Zellen auch in hämatopoetischen Stammzellen, multipotenten Progenitoren und verschiedenen anderen hämatopoetischen Zellen, einschließlich erythroiden und megakaryozytischen Zellen, exprimiert.

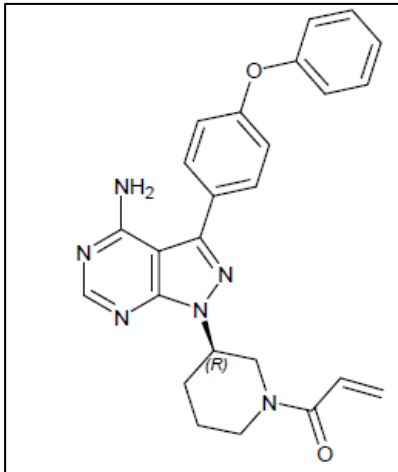
Ferner ist die BTK für die B-Zell-Entwicklung von essentieller Bedeutung. Dies lässt sich anhand der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie bestätigen. Durch einen vererbten funktionellen Defekt der BTK fehlen den betroffenen, meist männlichen Individuen, funktionsfähige B-Zellen, die für eine Immunantwort zuständig sind (5). Dies führt während der ersten beiden Lebensjahre und sobald der Schutz durch mütterliche Immunglobuline rückläufig ist zu einem erniedrigten Immunglobulinspiegel und hiermit zu einem erhöhten Risiko opportunistischer Infektionen (6).

Durch eine Genomanalyse zeigten Treon et al., dass bei 91 % der untersuchten Patienten, die an einem Morbus Waldenström erkrankt waren, eine Punktmutation im MYD88-Gen aufgetreten war, bei der die Aminosäure Leucin an Position 265 durch Prolin ersetzt wurde (7). Diese Mutation wurde bei Patienten mit anderen B-Zell-Erkrankungen dagegen relativ selten (ca. 10 %) gefunden. Das MYD88-Protein kann entweder direkt durch Ligandenbindung an den Interleukin-1-Rezeptor aktiviert werden oder über die Bindung eines Liganden an den *Toll-like Receptor* TLR4 und durch Interaktion mit TIRAP (*TIR Domain Containing Adaptor Protein*) und BTK als Homodimer. Durch diese Aktivierung wird eine MyD88-abhängige Signalkaskade unter Beteiligung von IRAK1, TRAF6, TAK1 und IKK induziert. Es kommt zur Phosphorylierung von I κ B α und letztlich zur Freisetzung von NF- κ B-Proteinen, die in den Zellkern wandern und dort proliferativ und antiapoptotisch wirken (7). Es wird daher davon ausgegangen, dass die beschriebene MYD88 Mutation zu einer Verstärkung des BTK-abhängigen Signalweges bei Morbus Waldenström führt.

Die Inhibition der BTK durch Ibrutinib

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist ein oral verfügbarer selektiver Inhibitor der BTK. Chemisch handelt es sich um einen *Small Molecule*-Tyrosinkinase-Inhibitor, der ein Molekulargewicht von 440,50 g/mol aufweist. Die chemische Bezeichnung lautet 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-ein und ist der CAS Register Nummer 936563-96-1 zugeordnet. Ibrutinib bindet kovalent und irreversibel an einen Cystinrest (Cys-481) und inhibiert die enzymatische Aktivität der BTK bereits bei einer Konzentration von 0,5 nM zu 50 % (8, 9).

Die BTK ist ein für die Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals essentielles intrazelluläres Protein.



Quelle: (8)

Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib

Die durch Ibrutinib hervorgerufene Inhibierung der BTK bewirkt die folgenden Mechanismen:

- B-Zell-Apoptose durch Inhibierung der BCR vermittelten Aktivierung von Nf-κB (10),
- Hemmung der Chemokin-kontrollierten Migration und *Homing* (Rückkehr immunkompetenter Lymphozyten in Lymphknoten oder Milz) der B-Zellen. Hierdurch wird die Retention der B-Zellen in Lymphknoten und Knochenmark verhindert, sowie auch die Rückkehr der B-Zellen aus der Peripherie über die Blut-oder Lymphbahnen zurück in diese Gewebe (11),
- Hemmung des Integrin-vermittelnden Adhäsionsprozess der B-Zelle in der Mikroumgebung der B-Zelle. Hierdurch wird ein Ausschwemmen von B-Lymphozyten in das periphere Blut (Lymphozytose) ausgelöst. Durch die Integrine, die als Adhäsionsmoleküle fungieren, wird die Zellwanderung reguliert und die Ansammlung von Immunzellen in Tumorverbänden ermöglicht (12).

Antineoplastische Wirkung:

- Ibrutinib hemmt die Signalwege der B-Zell-Antigen-Rezeptoren und der Chemokin-Rezeptoren auf malignen B-Zellen,
- *in vitro* zerstört Ibrutinib die Integrin-abhängige B-Zell-Wanderung und –Adhäsion,
- Ibrutinib fördert die Abwanderung von malignen B-Zellen aus dem Gewebe und verhindert, dass diese Zellen sich in anderen Geweben festsetzen, ohne sich in klinisch unerwünschter Weise auf die Spiegel von normalen B-Zellen auszuwirken.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mittels BTK-Hemmung überwindet Ibrutinib die BCR- und Chemokin-gesteuerte Retention von malignen B-Zellen in dem für sie günstigen Mikromilieu und kann dadurch die Pathogenese einer Reihe von bösartigen Erkrankungen des B-Zell-Komplexes unterbrechen (13).

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.

In Deutschland sind die folgenden Substanzen für die Behandlung des MW und der nicht vorbehandelten CLL zugelassen:

Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung für MW und nicht vorbehandelte CLL

Substanz	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Bendamustin (14)	[...] Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Chlorambucil (15)	[...] Chlorambucil kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden. <u>Chronisch lymphatische Leukämie:</u> Als Monotherapie wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. [...] In Kombination mit Prednison beträgt die anfängliche Dosierung an Chlorambucil 5 mg/m ² an den Tagen eins bis drei, der Behandlungszyklus wird alle 14 Tage wiederholt. [...] <u>Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome:</u> In Kombination mit Prednison wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. <u>Waldenström Makroglobulinämie:</u> Als Monotherapie kann Chlorambucil kontinuierlich oder intermittierend gegeben werden. [...] Eine Kombinationstherapie mit Chlorambucil und Prednison wird ebenfalls häufig angewendet.
Cyclophosphamid (16)	[...] in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie [...] angezeigt bei Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) – Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison).
Fludarabinphosphat (17)	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichend Knochenmarkreserven. Die First-Line-Behandlung mit Fludarabin sollte nur eingeleitet werden bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung im RAI-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder bei Patienten im RAI-Stadium I/II (Binet-Stadium A/B), wenn krankheitsbezogene Symptome oder Hinweise auf eine progressive Erkrankung vorliegen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Ibrutinib (18)	<p>IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. IMBRUVICA in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW.</p>
Idelalisib (19)	<p>Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4).
Obinutuzumab (20)	<p>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.</p>
Prednisolon (21)	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström</p>
Prednison (22)	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström</p>
Rituximab (23)	<p>[...] ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera® behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera® in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.</p>
Venetoclax (24)	<p>Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. [...]

Darüber hinaus gibt es weitere Substanzen, die nicht explizit für die CLL oder MW, sondern allgemein für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zugelassen sind. Dies sind: Cytarabin, Doxorubicin, Vincristin, Vinblastin, Trofosfamid (25-29).

Die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der Substanzen mit einer Zulassung für Morbus Waldenström/Chronische Lymphatische Leukämie

ATC-Code	Substanz	Wirkstoffklasse	Wirkmechanismus
Zielgerichtete Therapie			
L01XE27	Ibrutinib (18)	Zytostatikum, Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor	BTK-Inhibitor
L01XX47	Idelalisib (19)	Zytostatikum, Tyrosinkinase-Inhibitor	PI3Kdelta-Inhibitor
L01XX52	Venetoclax (24)	BCL2-Inhibitor	Hemmung des Proteins BCL-2
Klassische Zytostatika			
<i>Alkylantien</i>			
L01AA01	Cyclophosphamid (16)	Zytostatikum, Alkylantien, Stickstofflost-Analogon	Alkylierung von Nukleinsäuren
L01AA02	Chlorambucil (15)	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nukleinsäuren
L01AA09	Bendamustin (14)	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nukleinsäuren
<i>Antimetabolite</i>			
L01BB05	Fludarabinphosphat (17)	Purinanalogon	Antimetabolit
<i>Monoklonale Antikörper</i>			
L01XC02	Rituximab (23)	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD20-Antikörper
L01XC15	Obinutuzumab (20)	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD20-Antikörper
Kortikosteroide			
H02AB07	Prednison (22)	Glucocorticoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung
H02AB06	Prednisolon (21)	Glucocorticoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung

Ibrutinib (ATC: L01XE27, Handelsname: IMBRUVICA®)

Die aktive Substanz von IMBRUVICA® ist Ibrutinib, ein antineoplastisches Agens, das die Bruton-Tyrosinkinase inhibiert. Die Bruton-Tyrosinkinase ist ein signalübertragenes Molekül des B-Zell Antigenrezeptors und des Zytokinrezeptor Signaltransduktionswegs (Abschnitt 2.1.2) (18).

Idelalisib (ATC: L01XX47, Handelsname: Zydelig®)

Die aktive Substanz von Zydelig® ist Idelalisib, ein antineoplastisches Agens, das die Phosphatidylinositol 3 kinase p110 δ (PI3K δ) inhibiert. Die PI3K δ ist in B-Zell-Erkrankungen hyperaktiv und sie ist zentral in mehreren Signaltransduktionswegen, die die Proliferation, das Überleben, das sog. *Homing* und die Retention maligner Zellen in lymphoiden Geweben und dem Knochenmark beeinflussen (19).

Venetoclax (ATC: L01XX52, Handelsname: Venclxyto[®])

Venetoclax ist ein potenter selektiver Inhibitor des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom (BCL)-2-Proteins. Bei CLL-Zellen wurde eine Überexpression von BCL-2 nachgewiesen, welche das Überleben von Tumorzellen vermittelt und es wurde mit Resistenzen gegen Chemotherapeutika in Zusammenhang gebracht. Venetoclax bindet direkt an die BH3-Bindungsfurche von BCL-2, wobei die das BH3-Motiv enthaltenden proapoptotischen Proteine wie BIM verdrängt werden. Dies hat eine Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), eine Aktivierung von Caspasen und die Einleitung des programmierten Zelltods zur Folge. In präklinischen Studien hat Venetoclax bei Tumorzellen, die BCL-2 überexprimieren, eine zytotoxische Wirkung gezeigt (24).

Cyclophosphamid (ATC: L01AA01, Handelsname: u. a. Endoxan[®])

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch mit dem Stickstofflost verwandt. Cyclophosphamid ist *in vitro* inaktiv und wird *in vivo* überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomer Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein). Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen (*Cross Links*). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht phasenspezifisch, aber zyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert. Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien, ist nicht auszuschließen (16).

Chlorambucil (ATC: L01AA02, Handelsname: Leukeran[®])

Chlorambucil ist ein zytostatischer Wirkstoff aus der Gruppe der Alkylantien, der die Vermehrung schnell wachsender Zellen hemmt und zur Behandlung eines Morbus Hodgkin, eines Non Hodgkin-Lymphoms, einer Chronischen Lymphatischen Leukämie und des Morbus Waldenström eingesetzt wird. Die Effekte beruhen auf der Hemmung der DNS-Replikation und der Induktion des Zelltods (15).

Bendamustin (ATC: L01AA09, Handelsname: u. a. Levact®)

Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende antineoplastische Substanz. Die antineoplastische und zytozide Wirkung von Bendamustinhydrochlorid beruht im Wesentlichen auf einer Quervernetzung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung. Dadurch werden die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gestört. Die antineoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid konnte in mehreren *in vitro*-Studien an verschiedenen humanen Tumorzelllinien (Mammakarzinom, nichtkleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene Leukämien) sowie *in vivo* an verschiedenen experimentellen Tumormodellen von Maus, Ratte und Mensch (Melanom, Mammakarzinom, Sarkom, Lymphom, Leukämie und kleinzelliges Lungenkarzinom) nachgewiesen werden. Der Wirkstoff zeigte bei humanen Tumorzelllinien mit verschiedenen Resistenzmechanismen keine oder nur eine sehr geringe Kreuzresistenz. Dies ist teilweise durch eine vergleichsweise länger andauernde DNS-Interaktion zu erklären. Darüber hinaus konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden, dass keine vollständige Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthracyclinen, alkylierenden Wirkstoffen oder Rituximab besteht. Die Zahl der untersuchten Patienten ist allerdings gering (14).

Fludarabin (ATC: L01BB05; Handelsname: u. a. Fludara®)

Fludarabin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Zytostatika, der zur Behandlung der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL) und des Non Hodgkin-Lymphoms eingesetzt wird. Es handelt sich um ein Prodrug, das in den Zellen zum aktiven Triphosphat metabolisiert wird, dieses verhindert die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotidreduktase und DNS-Polymerase. Außerdem wird das Fludarabin-Nukleotid in die DNS eingebaut und führt damit zur Apoptose der Zelle (17).

Rituximab (ATC: L01XC02, Handelsname: u. a. MabThera®)

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf > 95 % aller Zellen von Non Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert. CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten. Das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch eine oder mehrere Bindungen, die durch Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst. Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von Rituximab unter den Normalwert.

Bei Patienten, die wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren, begannen sich die B-Zellen innerhalb von sechs Monaten Behandlung zu regenerieren, wobei im Allgemeinen innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen wurden. Dies kann allerdings bei manchen Patienten auch einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen (bis zu einer medianen Regenerationszeit von 23 Monaten nach der Induktionstherapie) (23).

Obinutuzumab (ATC: L01XC15, Handelsname: Gazyvaro®)

Die aktive Substanz von Gazyvaro® ist Obinutuzumab, ein rekombinanter monoklonaler Antikörper. Obinutuzumab hat das CD20-transmembrane Antigen auf der Oberfläche von nicht-malignen und malignen prä-B- und reifen B-Lymphozyten zum Ziel. Es handelt es sich um einen mittels Proteinglykosylierung hergestellten, vollständig humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der an den extrazellulären Bereich des CD20-Antigens von malignen B-Zellen bindet. Die künstlich erzeugten Kohlehydratanteile im Fc-Bereich des Antikörpers tragen zur höheren Affinität für Fc-Rezeptoren auf den Monozyten bei, was wiederum zu einer verstärkten, antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität führt. Außerdem kann eine Sequenzmodifikation innerhalb der veränderlichen Gerüstbereiche zu einer starken, die Apoptose auslösenden Wirkung des Antikörpers auf die malignen CD20-exprimierenden Zellen beitragen (13). In nicht-klinischen Studien induzierte Obinutuzumab den direkten Zelltod und vermittelte die Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und die Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) (20).

Prednisolon (ATC: H02AB06, Handelsname: u. a. Decortin H[®])

Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und wirkt immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen (21).

Prednison (ATC: H02AB07, Handelsname: Decortin[®])

Prednison ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednison beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung, sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednison rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und wirkt immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen (22).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	ja	Decision date: 02.08.2019 Notification date ^b : 06.08.2019	A
IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW)	ja	Decision date: 02.08.2019 Notification date ^b : 06.08.2019	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			
b: Mit dem „notification date“ gilt die Zulassung als erteilt.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation für IMBRUVICA® entnommen (18). Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der *European Medicines Agency (EMA)* entnommen (30).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	21.10.2014
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	03.07.2015
IMBRUVICA® ist als Einzelsubstanz indiziert zur Therapie nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).	26.05.2016
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.	Einzelsubstanz: 21.10.2014 Kombination mit BR: 25.08.2016

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 in Tabelle 2-6 gemachten Angaben wurden dem Fachinformationstext für IMBRUVICA® (18) sowie den Zulassungsunterlagen entnommen.

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.

Ziel der Informationsbeschaffung für dieses Modul war es, publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben für das Arzneimittel und die zugelassenen Anwendungsgebiete zu identifizieren. Die Recherche wurde hierfür auf eine orientierende Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Die Auswahl erfolgte nach bestverfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Für Abschnitt 2.1

Die Informationen wurden dem Fachinformationstext für IMBRUVICA® entnommen, da dieser die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält (18).

Die wesentlichen Angaben zu Wirkstoffen und Wirkmechanismen wurden Reviews und klinischen Studien sowie Fachinformationen entnommen.

Die Fachinformationen wurden der Datenquelle <http://www.fachinfo.de/> mit dem jeweiligen Suchbegriff der Wirkstoffe entnommen. Angaben zur anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation sind auf der Seite des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) (<https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/amtliche-atc-klassifikation/>) frei zugänglich nachzulesen. Als Suchbegriff wurde der jeweilige Wirkstoffname verwendet.

Für den Vergleich und die Differenzierung der Wirkweisen von Ibrutinib mit anderen Wirkstoffen wurde als Quelle das beim CHMP eingereichte Gutachten verwendet (13).

Für Abschnitt 2.2

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für IMBRUVICA® entnommen (18). Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der *European Medicines Agency (EMA)* entnommen (30).

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. Chavez JC, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. *Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia*. Core Evid. 2013;8:37-45.
2. Burger JA, Buggy JJ. *Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765)*. Leukemia & lymphoma. 2013;54(11):2385-91.
3. Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ, et al. *A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia*. Blood. 2013;122(7):1222-32.
4. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. *Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia*. J Clin Oncol. 2005;23:1564-77.
5. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. *The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases*. Nature. 1993;361:226-33.
6. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. *Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts*. Annu Rev Immunol. 2009;27:199-227.
7. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. *MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia*. N Engl J Med. 2012;367(9):826-33.
8. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. *The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:13075-80.
9. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. *Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies*. J Clin Oncol. 2013;31:88-94.
10. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. *Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765*. Blood. 2011;117:6287-96.
11. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. *The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo*. Blood. 2012;119:1182-9.
12. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, et al. *The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia*. Blood. 2012;119:2590-4.
13. European Medicines Agency. *IMBRUVICA: Aktualisiertes Gutachten hinsichtlich Vergleichbarkeit mit Torisel (Temsilolimus), Arzerra (Ofatumumab) und Gazyvaro (Obinutuzumab)*. 24. Juli 2014. EMA/448445/2014. 2014.
14. Astellas Pharma GmbH. *Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml*. Stand: Dezember 2018. 2018.
15. Aspen Pharma Trading Limited. *Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten*. Stand: Februar 2019. 2019.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Baxter Oncology GmbH. *Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. Stand: Mai 2015. 2015.
17. Genzyme Europe B.V. *Fachinformation Fludara®*. Stand: November 2018. 2018.
18. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: September 2019. 2019.
19. Gilead Sciences Ireland UC. *Fachinformation Zydelig® Filmtabletten*. Stand: April 2019. 2019.
20. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Gazyvaro®*. Stand: April 2019. 2019.
21. Merck Serono GmbH. *Fachinformation Decortin® H Tabletten*. Stand September 2017. 2017.
22. Merck Serono GmbH. *Fachinformation Decortin® Tabletten*. Stand September 2017. 2017.
23. Roche Registration GmbH. *Fachinformation MabThera® SC*. Stand: Januar 2019. 2019.
24. AbbVie Deutschland GmbH & Co KG. *Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten*. Stand: Dezember 2018. 2018.
25. STADapharm GmbH. *Fachinformation ARA-cell® 1000 mg Infusionslösung 50 mg/ml Infusionslösung*. Stand: Juli 2017. 2017.
26. TEVA GmbH. *Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Mai 2016. 2016.
27. TEVA GmbH. *Fachinformation Vinblastinsulfat TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung*. Stand: September 2016. 2016.
28. TEVA GmbH. *Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung*. Stand: März 2016. 2016.
29. Baxter Oncology GmbH. *Fachinformation Ixoten*. Stand: Mai 2018. 2018.
30. European Medicines Agency. *Imbruvica* 2019.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.