

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

Roche Pharma AG

Modul 2A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
anti-CD20-mAK	Gegen das CD20-Zelloberflächenantigen gerichteter mAK
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-NHL	NHL der B-Zelllinie
C1q	Complement component 1q (Komplementfaktor 1q)
CD20	Cluster of differentiation 20-antigen (Unterscheidungsgruppe 20-Antigen)
CD20+	CD20 positive Zellen
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (Komplementabhängige Zytotoxizität)
CIRS	Cumulative illness rating scale
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CrCl	Creatinine clearance (Kreatininclearance)
DCD	Direct cell death (direkter Zelltod)
EPAR	European Public Assessment Report
Fc	Fragment crystallisable (kristallisierbares Fragment)
FcγRIIIa	Fcγ-Receptor IIIa
FL	Follikuläres Lymphom
mAK	Monoklonaler Antikörper
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PZN	Pharmazentralnummer

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 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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:	Obinutuzumab
Handelsname:	Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
ATC-Code:	L01XC15

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®) ist ein therapeutischer, monoklonaler Antikörper, der gegen das CD20-Zelloberflächenantigen gerichtet ist (anti-CD20-mAK; CD20, Cluster of differentiation 20-antigen; mAK, monoklonaler Antikörper). Nach Bindung an CD20 zerstört Obinutuzumab die abnorm vermehrten malignen B-Lymphozyten direkt und indirekt mit Hilfe des Immunsystems des Patienten. Obinutuzumab wurde gezielt zur Therapie von Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) entwickelt. Durch selektive Strukturveränderungen wurde ein optimiertes Bindungsverhalten erreicht und die Wirksamkeit erhöht.

Das CD20-Protein spielt eine Rolle in der Entwicklung, Differenzierung und Funktion der B-Lymphozyten und liegt als Komplex von vier einzelnen CD20-Molekülen vor (Tetramer) (1–3). Da CD20 in ausreichend großer Menge auf der Zelloberfläche lokalisiert ist, hat es sich als optimale Zielstruktur für die Behandlung der B-NHL etabliert. Die Expression von CD20 ist auf bestimmte Entwicklungsstufen von B-Lymphozyten beschränkt, sie erfolgt weder von frühen Vorläuferzellen, noch von späten Plasmazellen (3). Daher bleiben bei Eliminierung von CD20+ Zellen das Reservoir, aus dem sich die B-Lymphozyten entwickeln, sowie wesentliche Funktionen des körpereigenen Immunsystems erhalten. Bei ungefähr 95 % der B-NHL ist CD20 auf der Oberfläche der entarteten Zellen zu finden (sog. CD20 positive (CD20+) B-Lymphozyten) (4).

Die zytotoxische Aktivität von anti-CD20-mAK basiert auf drei Hauptmechanismen:

- 1. Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität** (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity): nach Bindung des anti-CD20-mAK an die Zielzelle wird dessen Fc-Anteil (Fc, Fragment crystallisable (kristallisierbares Fragment des Antikörpers)) über FcγRIIIa (Fcγ-Receptor IIIa) von Effektorzellen erkannt. Dies führt zur Aktivierung der Effektorzellen. Bei der ADCC sind dies vor allem natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten. In Folge der Aktivierung kommt es zur Freisetzung von porenformenden und zytotoxischen Substanzen aus der Effektorzelle, die zur Zerstörung der attackierten Zelle führen (5).

2. **Direkter Zelltod** (DCD, direct cell death): Der direkte Zelltod verläuft ohne Beteiligung von Effektorzellen oder zusätzlichen Serumproteinen und wird direkt durch die Bindung des mAK an CD20 ausgelöst. Diese Bindung induziert den Zelltod über die sog. homotypische Aggregation, die durch Umorganisation des Zellgerüsts in den B-Zellen zu einer Verbindung der B-Zellen untereinander und nachfolgend zu einer von der Apoptose (programmierter Zelltod) unabhängigen Zerstörung der B-Zellen führt (6).
3. **Komplement-abhängige Zytotoxizität** (CDC, complement-dependent cytotoxicity): Die Aktivierung des Komplementsystems erfolgt über die Bindung vom Komplementfaktor 1q (C1q, complement component 1q) an die Fc-Anteile von zwei benachbarten CD20-Molekülen. Es kommt zur Ausbildung des sog. Membrane-attack-complex, eines transmembranösen Tunnelproteins, das Poren in der Zellmembran der Zielzelle bildet und damit zu deren osmotischen Lyse (Zerstörung) führt (5).

Auf der Basis verschiedener Bindungseigenschaften und daraus resultierender Wirkmechanismen werden Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-mAK unterschieden. Für Typ-I-anti-CD20-mAK werden ADCC und CDC als Hauptmechanismen diskutiert, für Typ-II-anti-CD20-mAK, wie Obinutuzumab, vorwiegend ADCC und DCD (7–9).

Obinutuzumab wurde als erster Typ-II-anti-CD20-mAK in der Therapie von B-NHL zugelassen und weist das charakteristische Wirkprofil auf (7, 8, 10–13):

1. **ADCC**: Durch die Modifikation von Zuckermolekülen am Fc-Anteil von Obinutuzumab (Glycoengineering) wird eine 50-fach höhere Affinität zum Fc γ RIIIa auf der Oberfläche von Effektorzellen erreicht. Dies führt zu einer ungefähr 100-fach stärkeren ADCC-Aktivität im Vergleich zu Typ-I-anti-CD20-mAK wie Rituximab (MabThera[®]) und Ofatumumab (Arzerra[®]) (14, 15). Darüber hinaus werden Typ-II-Antikörper in einem geringeren Ausmaß nach Bindung in die Zelle aufgenommen als Typ-I-Antikörper. Dies führt zu einer erhöhten Stabilität und Verfügbarkeit für Effektorzellen (16, 17). Aus der Kombination beider resultiert eine deutlich wirksamere ADCC von Obinutuzumab.
2. **DCD**: Die Induktion von DCD durch Obinutuzumab wird durch eine effektive homotypische Aggregation der B-Zellen verursacht und ist wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei Typ-I-anti-CD20-mAK. Hierbei werden Resistenzmechanismen gegen die klassische Apoptose umgangen und maligne Zellen eliminiert, die refraktär auf die Behandlung mit konventioneller Chemo- oder Immuntherapie sind (6, 18, 19).
3. **CDC**: Im Gegensatz zu ADCC und DCD ist CDC bei Obinutuzumab deutlich schwächer ausgeprägt als bei Typ-I-anti-CD20-mAK. Aufgrund der fehlenden Verlagerung in Lipid Rafts kommt es zu einer im Vergleich geringeren Dichte an Antigen-Antikörperkomplexen. Entsprechend wird weniger C1q gebunden und das Komplementsystem in geringerem Umfang aktiviert (20). Der Fc-Anteil von Obinutuzumab wird folglich weniger stark durch Plasmaproteine des Komplementsystems gebunden. Dadurch bleibt die Kapazität für die Bindung des Fc γ RIII erhöht und könnte zur höheren ADCC beitragen (21).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zusammenfassend ist Obinutuzumab deutlich effektiver in der selektiven Zerstörung von CD20+ Lymphozyten als beispielsweise der Typ-I-anti-CD20-mAK Rituximab (10). Die Hauptunterschiede sind:

- Eine viel höhere ADCC-Aktivität. Dies ist Folge einer Wirkungsoptimierung durch Glyco-engineering, die zu einer verstärkten Anziehung, Bindung und Aktivierung der Effektorzellen führt (10, 14, 15).
- Eine stärker ausgeprägte DCD Komponente aufgrund des Typ-II-Bindungsverhaltens. Dadurch kommt es zur effektiveren homotypischen Aggregation (6).
- Eine geringere Komplementaktivierung mit weniger CDC, ebenfalls als Folge des Typ-II-Bindungsverhaltens, das zur weitgehend fehlenden Bildung von Lipid Rafts führt (6, 22).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
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). (Abschnitt 5.1: Patienten mit einer nachweisbaren CD20+ B-Zellen-CLL und einer Begleiterkrankung, definiert durch einen Komorbiditätsscore (CIRS) > 6 und/oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-clearance (CrCl) < 70 ml/min); Patienten mit einer CrCl < 30 ml/min wurden ausgeschlossen)	ja	23.07.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) (23).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.	13.06.2016
Gazyvaro® in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL (siehe Abschnitt 5.1). (Abschnitt 5.1: Patienten mit einem Follikulären Lymphom Grad 3b wurden ausgeschlossen)	18.09.2017

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

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) (23).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben und die Information zum Zulassungsstatus von Obinutuzumab wurde der Fachinformation und dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen (23, 24). Die weitere verwendete Literatur wurde mittels einer nicht systematischen Recherche in der wissenschaftlichen Datenbank Medline (über PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

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. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derks IA, Dolman KM et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest*; 120(1):214–22, 2010. doi: 10.1172/JCI40231.
2. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun*; 8:140–74, 2005. doi: 10.1159/000082102.
3. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today*; 15(9):450–4, 1994. doi: 10.1016/0167-5699(94)90276-3.
4. Davis TA, Czerwinski DK, Levy R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clin Cancer Res*; 5(3):611–5, 1999.
5. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*; 103(7):2738–43, 2004. doi: 10.1182/blood-2003-06-2031.
6. Alduaij W, Ivanov A, Honeychurch J, Cheadle EJ, Potluri S, Lim SH et al. Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies. *Blood*; 117(17):4519–29, 2011. doi: 10.1182/blood-2010-07-296913.
7. Boross P, Leusen JH. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res*; 2(6):676–90, 2012.
8. Czuczman MS, Gregory SA. The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma*; 51(6):983–94, 2010. doi: 10.3109/10428191003717746.
9. James DF, Kipps TJ. Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Adv Ther*; 28(7):534–54, 2011. doi: 10.1007/s12325-011-0032-2.

10. Mössner E, Brünker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S 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. *Blood*; 115(22):4393–402, 2010. doi: 10.1182/blood-2009-06-225979.
11. Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J Hematol Oncol*; 5(1):64, 2012. doi: 10.1186/1756-8722-5-64.
12. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*; 5(1):22–33, 2013. doi: 10.4161/mabs.22771.
13. Niederfellner G, Lammens A, Mundigl O, Georges GJ, Schaefer W, Schwaiger M et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. *Blood*; 118(2):358–67, 2011. doi: 10.1182/blood-2010-09-305847.
14. Ferrara C, Stuart F, Sondermann P, Brunker P, Umana P. The carbohydrate at Fcγ3a Asn-162: An element required for high affinity binding to non-fucosylated IgG glycoforms. *J Biol Chem*; 281(8):5032–6, 2006. doi: 10.1074/jbc.M510171200.
15. Umana P, Moessner E, Bruenker P, Unsin G, Puentener U, Suter T et al. Novel 3rd Generation Humanized Type II CD20 Antibody with Glycoengineered Fc and Modified Elbow Hinge for Enhanced ADCC and Superior Apoptosis Induction. *Blood*; 108(11):229, 2006. doi: 10.1182/blood.V108.11.229.229.
16. Vaughan AT, Cragg MS, Beers SA. Antibody modulation: Limiting the efficacy of therapeutic antibodies. *Pharmacol Res*; 99:269–75, 2015. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.003.
17. Herter S, Herting F, Mundigl O, Waldhauer I, Weinzierl T, Fauti T et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Mol Cancer Ther*; 12(10):2031–42, 2013. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182.
18. Reslan L, Dalle S, Herveau S, Perrial E, Dumontet C. Apoptotic induction by anti-CD20 antibodies in chronic lymphocytic leukemia: comparison of rituximab and obinutuzumab. *Leuk Lymphoma*; 55(1):188–90, 2014. doi: 10.3109/10428194.2013.788175.
19. Honeychurch J, Alduaij W, Azizyan M, Cheadle EJ, Pelicano H, Ivanov A et al. Antibody-induced nonapoptotic cell death in human lymphoma and leukemia cells is mediated through a novel reactive oxygen species-dependent pathway. *Blood*; 119(15):3523–33, 2012. doi: 10.1182/blood-2011-12-395541.
20. Wang S-Y, Weiner G. Complement and cellular cytotoxicity in antibody therapy of cancer. *Expert Opin Biol Ther*; 8(6):759–68, 2008. doi: 10.1517/14712598.8.6.759.
21. Kern DJ, James BR, Blackwell S, Gassner C, Klein C, Weiner GJ. GA101 induces NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity more effectively than rituximab when complement is present. *Leuk Lymphoma*; 54(11):2500–5, 2013. doi: 10.3109/10428194.2013.781169.

22. Cragg MS. CD20 antibodies: doing the time warp. *Blood*; 118(2):219–20, 2011. doi: 10.1182/blood-2011-04-346700.
23. Roche. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264> [aufgerufen am: 03.03.2021].
24. EMA. Gazyvaro: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/gazyvaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [aufgerufen am: 26.02.2021].