

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (GazyvaroTM)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.07.2014

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	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	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

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: Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, Wirkstoffklasse und zugehörige ATC-Codes (12-14, 16-18)	9
Tabelle 2-4: Generelle Unterscheidungsmerkmale Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörper [modifiziert nach (35)].....	11
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Unterschiedliche Effektormechanismen von Typ-I- und Typ-II anti-CD20 Antikörpern	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
CD20	Cluster of differentiation 20-antigen
CDC	Complement-dependent cytotoxicity
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
DCD	Direct cell death
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPAR	European Public Assessment Report
Fc	Fragment crystallisable
FcγRIIIa	Fcγ-Receptor IIIa
IgG	Immunoglobulin G
mAk	monoklonaler Antikörper
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PZN	Pharmazentralnummer
R-FC	Rituximab-Fludarabin und Cyclophosphamid
RNS	Ribonucleinsäure
ROS	Reactive oxygen species
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 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:	Obinutuzumab
Handelsname:	GazyvaroTM 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 ist ein neuartiger, humanisierter, monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der mit dem Ziel einer Verbesserung der Therapie für Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und anderen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen entwickelt wurde.

Die bei einer CLL abnormal vermehrte Anzahl an B-Lymphozyten vom B-Zell-Typ tragen auf ihrer Oberfläche das CD20-Antigen (cluster of differentiation 20-antigen). Dabei handelt es sich um ein Phosphoprotein, das neben einer transmembranären Region 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 CLL und anderer 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 (1). Bei einer medikamentösen CD20-Blockade bleiben daher die wesentlichen Funktionen des körpereigenen spezifischen Abwehrsystems erhalten.

Therapeutisch wirksame monoklonale Antikörper (mAk) zerstören nach Bindung an CD20 die abnormal vermehrte Anzahl an B-Lymphozyten über verschiedene Mechanismen. Sie greifen CD20-positive B-Lymphozyten sowohl direkt als auch indirekt via Stimulation von Effektor-Zellen des Immunsystems an, welche die CD20-positiven B-Lymphozyten attackieren und in der Folge zerstören.

Die zytotoxische Aktivität monoklonaler Antikörper (mAks) 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 mAks wird von Effektorzellen (v.a. natürliche Killerzellen und Neutrophile oder eosinophilen Granulozyten) erkannt und es kommt zur Freisetzung von porenformenden und zytotoxischen Substanzen aus zytoplasmatischen Vesikeln der Effektorzellen und damit zum Zelltod der attackierten Zelle (2).

- 2) Direkter Zelltod (DCD = direct cell death): Der direkte Zelltod verläuft ohne Zutun von Effektorzellen oder zusätzlichen Serumproteinen und wird durch Bindung des mAk an CD20 ausgelöst. Diese Bindung induziert 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 apoptoseunabhängigen Zerstörung der B-Zellen führt (2).
- 3) Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC = complement-dependent cytotoxicity): Durch Bindung der 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 der Zielzelle führt (2).

Der relative Beitrag dieser Mechanismen zur Gesamtwirkweise eines mAk kann in Abhängigkeit von seiner Struktur sehr unterschiedlich sein und hat wesentlichen Einfluss auf dessen Wirksamkeitsprofil. Daher werden abhängig von dem Bindungsverhalten Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörper unterschieden.

Obinutuzumab ist der erste Typ-II-CD20-Antikörper in der CLL-Therapie. Obinutuzumab wurde durch Humanisierung des murinen monoklonalen IgG1-Antikörpers B-Ly1, der ein Typ-II-Bindungsverhalten an das CD20-Antigen aufweist, entwickelt. Zusätzlich erfolgte eine Optimierung des nativen Glykosylierungsmusters (sogenanntes Glycoengineering), wodurch mit Obinutuzumab ein monoklonaler Antikörper resultierte, dessen Zucker-Rest im Bereich der Fc-Region de-fukosyliert ist (3, 4).

Zum einen entsteht dadurch eine erhöhte Affinität von Obinutuzumab zum Fc γ -Rezeptor IIIa (Fc γ RIIIa) auf der Oberfläche von Effektorzellen des Immunsystems, was zu einer verstärkten Anziehung und Bindung von Effektorzellen (z.B. natürlichen Killerzellen) und deren Aktivierung (Freisetzung zytotoxischer Substanzen aus Granula bzw. Vesikeln) führt (3). Die durch das Glycoengineering erreichte Modifikation resultiert in einem erheblich veränderten Wirkmechanismus und führt damit auch zu verstärkter Effektivität im Vergleich zu Typ-I-anti-CD20-mAK wie MabThera® und Ofatumumab (Arzerra®) (5).

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 γ RIIIa zur Phagozytose und damit Zerstörung markierter B-Lymphozyten angeregt werden.

Zum anderen ist der Typ-II-Bindung von Obinutuzumab an das CD20-Antigen auf der Oberfläche der B-Lymphozyten eine Kette intrazellulärer Ereignisse nachgeschaltet, die einen direkten Zelltod (DCD) der B-Lymphozyten induzieren (6). Durch die Bindung von Obinutuzumab kommt es zu einer Umverteilung zellulärer Strukturmoleküle 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

Selbsterstörung handelt es sich *nicht* um apoptotische Vorgänge: z.B. kommt es hierbei nicht – wie für die Apoptose typisch – zur Fragmentierung von DNS, Chromatinkondensation oder Bildung von Apoptosekörperchen, und die Vorgänge laufen unabhängig von Caspasen und Bcl-2. Daher scheint der Wirkmechanismus von Obinutuzumab unabhängig von der klassischen Apoptose zu sein und wird vermutlich dementsprechend nicht durch Apoptose-resistenzmechanismen herabgesetzt (7).

Hingegen zeigen Experimente zur Bindungskapazität von Obinutuzumab an den am Anfang der Komplementkaskade stehenden Komplementfaktor C1q, 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 (3). Mit den beiden Hauptmechanismen DCD und ADCC weist Obinutuzumab damit das für einen Typ-II-anti-CD20-Antikörper charakteristische Wirkprofil auf und ist der erste für die CLL zugelassene Antikörper dieses Typs.

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 in Kombination mit Chlorambucil ist zugelassen für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Bei dieser Patientenpopulation handelt es sich vorwiegend um ältere Patienten, die neben einer CLL Komorbiditäten und alterstypische Einschränkungen der physiologischen Organfunktionen wie eine verminderte Kreatininclearance aufweisen. Dieser eingeschränkte Allgemeinzustand mindert die Verträglichkeit aggressiver Chemotherapien (8-10) und stellt somit einen ganz wesentlichen Entscheidungsfaktor für die Therapieentscheidung dar.

In den Therapieleitlinien wird die CLL-Patientenpopulation daher in 3 Gruppen eingeteilt, abhängig vom körperlichen Zustand, der die Eignung der Patienten für eine bestimmte Therapie festlegt: Die Patienten werden in „fit“, „unfit“ und „gebrechlich“ kategorisiert (8, 9).

Die Zulassung für Obinutuzumab umfasst die Gruppe der unfitten Patienten, für die lediglich eine begrenzte Auswahl an zugelassenen Arzneimitteln mit einem günstigen Sicherheitsprofil empfohlen wird (8, 9, 11). Dazu gehören sowohl der Typ-I-anti-CD20-Antikörper MabThera[®] (Rituximab), als auch die Zytostatika Chlorambucil, Bendamustin und Dosis-reduziertes Fludarabin. Dabei wird in der klinischen Routine am häufigsten MabThera[®] mit einem Zytostatikum zu einer sogenannten Chemoimmuntherapie kombiniert (8, 9, 12-15). Chlorambucil und Bendamustin gehören beide zu der Wirkstoffklasse der Alkylanzien und befinden sich in der gleichen ATC-Code-Gruppe, während Fludarabin zu den Purin-Analoga zählt (13, 14, 16).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Doxorubicin und Vincristin sind allgemein für Non-Hodgkin Lymphome zugelassen und somit auch für CLL, finden jedoch laut aktuellen Therapieleitlinien keine Anwendung mehr (8-10, 17, 18).

MabThera® ist das bislang einzige zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie der CLL, welches der gleichen ATC-Code-Gruppe wie Obinutuzumab angehört (12). Aus diesem Grund werden die Unterschiede der Wirkmechanismen der beiden Antikörper besonders detailliert beschrieben .

Eine Zusammenfassung der zugelassenen Wirkstoffe, deren Wirkstoffklasse und zugehörige ATC-Codes befindet sich in Tabelle 2-3.

Tabelle 2-3: Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, Wirkstoffklasse und zugehörige ATC-Codes (12-14, 16-18)

Wirkstoff:	Wirkstoffklasse	ATC-Code:
Obinutuzumab	Monoklonaler Antikörper	L01XC15
Rituximab	Monoklonaler Antikörper	L01XC02
Chlorambucil	Alkylanz	L01AA02
Bendamustin	Alkylanz	L01AA09
Fludarabin	Purin-Analogon	L01BB05
Doxorubicin	Anthrazyklin	L01DB01
Vincristin	Alkaloid	L01CA02

MabThera®

MabThera® (Rituximab) ist ein chimärer monoklonaler, Typ-I-anti-CD20-Antikörper, der seit 1998 in Europa zugelassen ist und die onkologische Therapie vor allem CD20-positiver rezidivierender und therapierefraktärer indolenter Non-Hodgkin-Lymphome, zumeist in Kombination mit Chemotherapie, nachhaltig verändert hat (8, 9, 19-22).

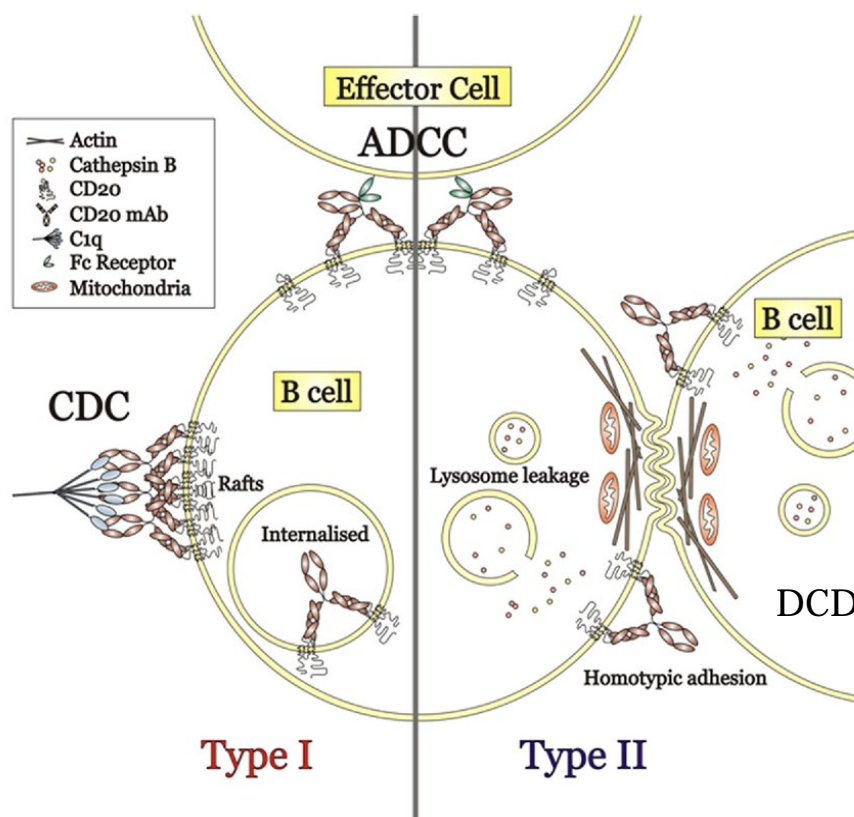
Für die CLL erhielt MabThera® die europaweite Zulassung in Kombination mit Chemotherapie in jeder Therapielinie im Jahr 2009. Insbesondere medizinisch fitte Patienten profitierten in der Erstlinientherapie von MabThera® in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC) in klinischen Studien (23-25) mit einem signifikanten Überlebensvorteil, und auch für ältere unfitte Patienten wird die Prognose mit MabThera® in Kombination mit einem dosisreduzierten Konzept oder in Kombination mit Chlorambucil verbessert (26-28). Dennoch kommt es auch unter MabThera®-basierter Chemoimmuntherapie zu CLL-Rezidiven mit den entsprechenden negativen Konsequenzen für die Krankheitssymptomatik und das Überleben der Patienten (29).

MabThera[®] wirkt über die Bindung an CD20 auf B-Lymphozyten und erwirkt den B-Zelltod in erster Linie über CDC bzw. über die Induktion von apoptotischen Vorgängen sowie in geringem Ausmaß über die Induktion eines direkten Zelltodes (2, 30).

Im Folgenden werden die Unterschiede in der Wirkweise des Typ-I-Antikörpers MabThera[®] im Vergleich zum neuen Typ-II-Antikörper detailliert dargestellt.

MabThera[®] im Vergleich zu Obinutuzumab

Die Unterschiede zwischen MabThera[®] und Obinutuzumab bilden sich in der Unterscheidung zwischen Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörpern ab (Abbildung 1): Während CDC und ADCC als Hauptmechanismen für Typ-I-anti-CD20-Antikörper diskutiert werden (s.o.), sind für Typ-II-anti-CD20-Antikörper vorwiegend DCD und ADCC die beiden Wirksamkeits-bestimmenden Komponenten (31-33).



Während Typ-I-Antikörper vorwiegend über CDC zum Absterben der CLL-Zelle führen, steht bei Typ-II-Antikörpern der programmierte Zelltod (DCD) via homotypischer Aggregation als Wirkmechanismus im Vordergrund. Beiden Antikörpertypen gemein ist die ADCC als zusätzliche Wirkweise (34).

Abbildung 1: Unterschiedliche Effektormechanismen von Typ-I- und Typ-II anti-CD20 Antikörpern

Die generellen Unterscheidungsmerkmale zwischen Typ-I- und Typ-II-Antikörper sind in Tabelle 2-4 aufgeführt.

Tabelle 2-4: Generelle Unterscheidungsmerkmale Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörper [modifiziert nach (35)]

Typ-I-Antikörper (Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab)	Typ-II-Antikörper (Obinutuzumab, Tositumumab)
Klasse-I-Epitop (Bindungsstelle)	Klasse-II-Epitop (Bindungsstelle)
Volle Bindungskapazität	Halbe Bindungskapazität
Verlagerung von CD20 in Lipid Rafts und damit <i>ausgeprägte CDC</i>	Keine Verlagerung von CD20 in Lipid Rafts, damit <i>lediglich geringe CDC</i>
Induktion von DCD durch <i>Klassische Apoptose</i> Schwache homotypische Aggregation	ausgeprägte Induktion von DCD durch <i>Ausgeprägte homotypische Aggregation</i> (Apoptose-unabhängig)
Induktion von ADCC	Induktion von ADCC

Komplement-abhängige Zytotoxizität

Die Fähigkeit von MabThera[®] und anderen Typ-I-anti-CD20-Antikörpern zur Komplementaktivierung ist eng mit deren Fähigkeit zur Verlagerung von CD20 in lipidreiche Areale der Zellmembran – sogenannte Lipid Rafts – verknüpft. Diese Verlagerung führt zu einer stärkeren Rekrutierung des Komplementfaktors C1q und damit zum Start der Komplementkaskade, an deren Ende die Ausbildung des sogenannten Membrane-attack-Complex liegt. Der Membrane-attack-Complex ist ein transmembranöses Tunnelprotein, welches zur osmotischen Lyse der Zielzelle führt (30). Unter Obinutuzumab kommt es hingegen zu einer kaum ausgeprägten Verlagerung von CD20 in Lipid Rafts mit nachgeschalteter Komplementaktivierung (3, 36), so dass die CDC bei Obinutuzumab eine untergeordnete Rolle spielt.

Direkter Zelltod

MabThera[®] kann den direkten Zelltod über Induktion von Apoptose (programmiertem Zelltod) aktivieren (30). Obinutuzumab als Typ-II-Antikörper dagegen führt über eine homotypische Aggregation zum DCD. Dieser Mechanismus scheint unabhängig von apoptotischen Vorgängen (unabhängig von apoptoseinduzierenden Enzymen wie Caspasen und unabhängig von Bcl-2) zu sein und kann somit möglicherweise Resistenzmechanismen gegenüber Chemotherapie-induzierter Apoptose umgehen (7).

Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität

Sowohl für Typ-I als auch für Typ-II-Antikörper wird ADCC als Effektor-Mechanismus beschrieben, der sich im Falle von MabThera[®] und Obinutuzumab jedoch deutlich in seiner Stärke unterscheidet (5, 34). In präklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass

durch Glycoengineering defukosylierte mAk wie Obinutuzumab mit hoher Affinität an den Fcγ-Rezeptor IIIa von Effektorzellen binden und infolge dessen zu einer Verstärkung Rezeptor-vermittelter Effektor-Funktionen wie ADCC führen (37). Vergleichende präklinische Experimente ergaben für Obinutuzumab im Vergleich zu MabThera[®] und zu Ofatumumab eine höhere Bindungsaffinität an den Fcγ-Rezeptor IIIa auf Effektorzellen, die sich nachgeschaltet in einer verstärkten ADCC und ADCP äußerte (3, 5, 38).

Internalisierung / Herunterregulierung von CD20 auf der Zelloberfläche

Ein weiterer Aspekt, der die in in-vitro bzw. in-vivo demonstrierte hohe Wirksamkeit von Obinutuzumab erklärt, ist die Beobachtung, dass Typ-II-anti-CD20-Antikörper im Gegensatz zu Typ-I-Antikörpern wie MabThera[®] zu keiner Internalisierung oder Herunterregulierung von CD20, d.h. dem Verschwinden von der Zelloberfläche, führen (34). Somit bleibt CD20 über einen langen Zeitraum als Zielstruktur erhalten. Ein in-vitro-Versuch, der den kombinierten Effekt aller oben für anti-CD20 Antikörper beschriebenen Wirkmechanismen (ADCC, DCD, CDC etc.) bestimmt, ist die Messung der B-Zell-Depletion im Vollblut sowohl von gesunden Spendern, als auch von CLL Patienten. Als Ergebnis dieses Experiments konnte gezeigt werden, dass Obinutuzumab gegenüber MabThera[®] zu einer ausgeprägteren Zerstörung von B-Lymphozyten im Vollblut führte (3, 39). Des Weiteren bestätigten Xenograft-Modelle mit immundefizienten Mäusen, denen verschiedene humane Non-Hodgkin-Lymphom-Zelllinien infundiert bzw. implantiert wurden, eine Überlegenheit von Obinutuzumab gegenüber MabThera[®] im Hinblick auf Überleben und Tumorkontrollrate (3, 5).

Zytostatika

Während anti-CD20-Antikörper wie MabThera[®] und das neu hinzugekommene Obinutuzumab spezifisch an die Krebszelle andocken und vorhandene Krebszellen eliminieren, zerstören Zytostatika unspezifisch alle sich schnell teilenden Zellen des Körpers, indem sie in die Zellteilung und Zellreparatur eingreifen und so die Entstehung neuer Krebszellen verhindern. Dies kann insbesondere das Knochenmark, das Epithel des Gastrointestinaltraktes sowie die Haarfollikel betreffen und zu unerwünschten Wirkungen wie z.B. Leukopenie mit Infektanfälligkeit, Diarrhoe oder Alopezie führen. Aber auch Leber, Herz oder ZNS (zentrales Nervensystem) können beeinträchtigt werden. Für die hier betrachtete Population älterer Patienten, die neben einer CLL alterstypische Einschränkungen der physiologischen Organfunktionen und/oder Begleiterkrankungen aufweisen, spielt insbesondere das Verträglichkeitsprofil bei der Auswahl des geeigneten Zytostatikums eine besondere Rolle. Wie eingangs beschrieben, kommen hier nur weniger aggressive Substanzen DNS in Frage (9, 31, 40).

Chlorambucil

Chlorambucil gehört als bifunktionelle Stickstoff-Lost-Verbindung zu den Alkylanzien. Aus dem für die Gruppe typischen 2-Chlorethylamin-Rest entsteht nach Chloridabspaltung unter Ringschluss ein hochreaktives Aziridinium-Ion, das nucleophile Amino-, Sulfhydryl-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppen in Proteinen und Nucleinsäuren zu alkylieren vermag. Durch seine Bifunktionalität kommt es zu DNS-Quervernetzungen, aber auch Mono-Addukte

werden beschrieben. Während für die DNS-Quervernetzungen eine Hemmung der Replikation proliferierender Zellen angenommen wird, vermutet man, dass die DNS-Mono-Addukte durch Inhibition der Transkription zytotoxisch wirken. Als Alkylanz wirkt Chlorambucil in Bezug auf den Zellzyklus phasenunspezifisch. Neben dem Eingriff in das Zellwachstum werden zusätzlich Effekte auf RNS- und Proteinebene beschrieben, sowie direkte Effekte auf die Zellmembran (41).

Bendamustinhydrochlorid

Bei Bendamustinhydrochlorid handelt es sich ebenfalls um eine alkylierende Substanz, die wie Chlorambucil ebenfalls den für Stickstoff-Lost-Verbindungen charakteristischen 2-Chlorethylamin-Rest aufweist. Die Wirkung von Bendamustinhydrochlorid 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 (14, 42, 43).

Fludarabinphosphat

Das Purin-Analogon Fludarabinphosphat gehört zu den Antimetaboliten, die als „falsche“ Stoffwechselbausteine die Synthese von DNS und RNS hemmen. Fludarabinphosphat verhindert nach seiner Aktivierung in der Zelle die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, DNS-Polymerase α , δ und ϵ sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Die Aktivität der RNS-Polymerase II wird ebenfalls partiell gehemmt und dadurch die Proteinsynthese reduziert. Es wird vermutet, dass die DNS-Synthesehemmung der dominierende Faktor bei der Hemmung des Zellwachstums darstellt (44).

Doxorubicin

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin und gehört zur Wirkstoffgruppe der Interkalanzien. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig erforscht, deutet jedoch auf parallel verlaufende verschiedene zytotoxische Wirkungen hin. Diese sind insbesondere Interkalation in die DNS, Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS, reactive oxygen species), die alle eine schädigende Wirkung auf die DNS-Synthese haben (17).

Vincristin

Vincristin gehört 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. Zusätzlich kann Vincristin auch die RNS- und DNS-Synthese stören (18).

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
<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> <p>(siehe 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. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria [NCI-CTC] für unerwünschte Ereignisse Grad 3 in Leberfunktionstestungen [AST, ALT > 5 x des oberen Normalwertes für > 2 Wochen; Bilirubin > 3 x des oberen Normalwertes]) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem oder mehreren einzelnen Organ/System-Einschränkungen mit einem Wert von 4 gemäß der CIRS Definition, außer Einschränkungen bzgl. Augen, Ohren, Nase, Hals und Kehlkopf, wurden ausgeschlossen)</p>	JA	23.07.2014	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™) (45).

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Ziel der Informationsbeschaffung für das Modul 2 war es, publizierte Daten zu anderen zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebieten und allgemeine Angaben zum Wirkmechanismus zu identifizieren. Dafür wurden Recherchen im wissenschaftlichen Fachportal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt. Darüber hinaus sind EPAR von Obinutuzumab und die aktuellen Fachinformationen der beschriebenen Arzneimittel als Informationsquellen herangezogen worden (45, 46).

Abschnitt 2.1.1: Die administrativen Angaben sind der Fachinformation von Obinutuzumab (GazyvaroTM) (45).

Abschnitt 2.1.2: Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen dem 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 (GazyvaroTM) (45).

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. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunology today*. 1994;15(9):450-4.
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*. 2005;8:140-74.
3. Mössner E, Brunker 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*. 2010;115(22):4393-402.
4. Davies J, Jiang L, Pan LZ, LaBarre MJ, Anderson D, Reff M. 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. *Biotechnol Bioeng*. 2001;74(4):288-94.
5. 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*. 2013;12(10):2031-42.
6. 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*. 2011;118(2):358-67.
7. 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*. 2011;117(17):4519-29.
8. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W, Schetelig J, et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie der DGHO 2012 [updated Januar 2012; cited 2014 June 3rd]. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen]. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll>.
9. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
10. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013;24(3):561-76.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2014; [Aufgerufen am: 07.05.2014] 2014 [updated 27.03.2014; cited 2014 20.05.2014]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
12. Roche MabThera® (Rituximab), 100 mg / 500 mg Fachinformation, Stand Mai 2014; <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/002730>. 2014.
13. Genzyme. Fludara® 50mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (Fludarabinphosphat): Fachinformation [online] 03.2011. 2011.
14. mundipharma. Levact® 2,5mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustinhydrochlorid): Fachinformation [online] 12.2010. 2010.
15. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:138-50.
16. aspen. aspen Leukeran® (Chlorambucil) 2 mg Filmtabletten Stand Apr 2012; <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002596>. 2012.
17. Accord Healthcare Ltd. Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Doxorubicinhydrochlorid): Fachinformation [online] 05.2013. 2013.
18. Teva. Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung (Vincristinsulfat): Fachinformation [online] 09.2011. 2011;[Aufgerufen am 16.01.2014].
19. Dreyling M, Group EGW. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v181-3.
20. Buske C, Herold M, Willenbacher W, Dreyling M. DGHO-Leitlinie - Follikuläres Lymphom, Stand Mai 2012; <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom/follikula-res-lymphom.pdf>. 2012.
21. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, da Silva MG, Shpilberg O, Andre M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii78-82.
22. Dührsen U, Fridrik MA, Schmitz N. DGHO-Leitlinie - Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Stand September 2012; <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/diffuses-groazelliges-b-zell-lymphom.pdf>; [updated 05.05.2014]. 2012.
23. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164-74.

24. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
25. Hallek M. FCA: forget chemoimmunotherapy with alemtuzumab? *Blood*. 2012;119(22):5059-60.
26. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):498-503.
27. Laurenti L, Vannata B, Innocenti I, Autore F, Santini F, Piccirillo N, et al. Chlorambucil plus Rituximab as Front-Line Therapy in Elderly/Unfit Patients Affected by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Single-Centre Experience. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2013;5(1):e2013031.
28. Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol*. 2014.
29. van Meerten T, Hagenbeek A. CD20-targeted therapy: the next generation of antibodies. *Semin Hematol*. 2010;47(2):199-210.
30. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007;44(16):3823-37.
31. Boross P, Leusen JH. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(6):676-90.
32. Czuczman MS, Gregory SA. The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(6):983-94.
33. James DF, Kipps TJ. Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Adv Ther*. 2011;28(7):534-54.
34. Beers SA, Chan CH, French RR, Cragg MS, Glennie MJ. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies. *Semin Hematol*. 2010;47(2):107-14.
35. Herting F, Friess T, Bader S, Muth G, Holzlwimmer G, Rieder N, et al. Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered Type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013.
36. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*. 2004;103(7):2738-43.
37. Ferrara C, Grau S, Jager C, Sondermann P, Brunker P, Waldhauer I, et al. Unique carbohydrate-carbohydrate interactions are required for high affinity binding between

Fcγ₃ and antibodies lacking core fucose. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(31):12669-74.

38. Herter S, Waldhauer I, Otz T, Herting F, Lang S, Nicolini V, et al. Superior Efficacy of the Novel Type II, Glycoengineered CD20 Antibody GA101 vs. the Type I CD20 Antibodies Rituximab and Ofatumumab. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116(21):3925.

39. Patz M, Isaeva P, Forcob N, Muller B, Frenzel LP, Wendtner CM, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol*. 2011;152(3):295-306.

40. Klein C, Lammens A, Schafer W, Georges G, Schwaiger M, Mossner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013;5(1):22-33.

41. Begleiter A, Mowat M, Israels LG, Johnston JB. Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: mechanism of action. *Leuk Lymphoma*. 1996;23(3-4):187-201.

42. Leoni LM, Hartley JA. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin Hematol*. 2011;48 Suppl 1:S12-23.

43. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, Bendall HH, Zeller RW, Corbeil J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res*. 2008;14(1):309-17.

44. Medac. Fludarabinmedac 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung: Fachinfo [online] 01.2009. 2009.

45. Roche. Gazyvaro™, Obinutuzumab, 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand Juli 2014. 2014.

46. Roche. EPAR Gazyvaro™. 2014.