

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
2.1  Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1  Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2  Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2  Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1  Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2  Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4  Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet CLL.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet FL.....	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	17
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Chemische Struktur von Idelalisib.....	6
Abbildung 2: Einfluss der PI3-Kinase auf verschiedene Signalwege in B-Zell- Erkrankungen .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<sup>90</sup> Y	Yttrium-90
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIM	B-cell lymphoma 2 interacting mediator of cell death
BCR	B-Zell-Rezeptor
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
CD20	Nicht-glykosyliertes Phosphoprotein (Oberflächenantigen), ist auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert
CD79	Cluster of Differentiation 79
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FL	Follikuläres Lymphom
FR	Fludarabin + Rituximab
G2-Phase	Postsynthese-Phase
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PI3	Phosphatidylinositol 3
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PI3K- $\delta$ -Isoform	Phosphatidylinositol 3-Kinase Delta-Isoform
PZN	Pharmazentralnummer
R-FCM	Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
RIT	Radioimmuntherapie
RNS	Ribonukleinsäure
S-Phase	Synthese-Phase

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Idelalisib
<b>Handelsname:</b>	Zydelig <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	L01XX47

*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.*

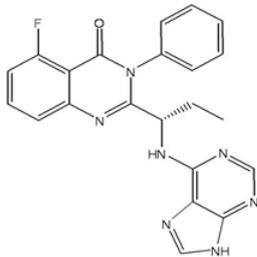
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10793378	EU/1/14/938/001	100 mg	60 Tabletten
10793384	EU/1/14/938/002	150 mg	60 Tabletten

### 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.*

Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare, potente niedermolekulare, Isoform-selektiver Inhibitor der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) [1, 2], welcher die Aktivierung des PI3-Kinase-Signalwegs inhibiert. Als Konsequenz der Hemmung werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner Zellen verhindert. Die Delta-Isoform der PI3-Kinase (PI3K- $\delta$ -Isoform) ist überwiegend in Antikörper-bildenden Zellen aktiv, sodass die Wirkung von Idelalisib primär in den Zielzellen erfolgt und der PI3-Kinase-Signalweg in nicht-neoplastischen Zellen unbeeinflusst bleibt [3, 4].



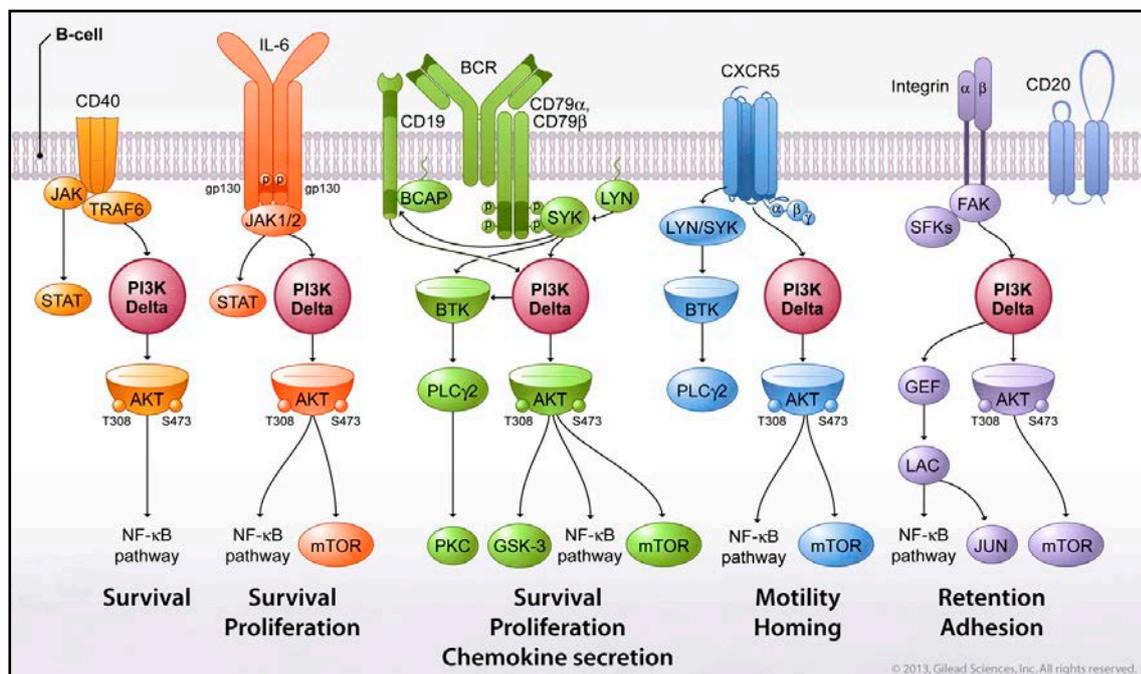
Quelle: [5]

Abbildung 1: Chemische Struktur von Idelalisib

Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. In der Monotherapie ist Idelalisib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, zugelassen [6].

Beiden Erkrankungen liegt eine gemeinsame Pathogenese aufgrund von Veränderungen im B-Zell-Rezeptor (BCR) abhängigen Signalweg zugrunde [7]. B-Zellen werden über den BCR-Signalweg aktiviert, welcher in gesunden Zellen einer strengen Regulation unterliegt. Der BCR-Komplex wird von einem membrangebundenen Immunglobulin M (IgM) gebildet, das nicht-kovalent an das Transmembranprotein CD79 gebunden ist. CD79 gehört zur

Immunglobulin-Superfamilie und setzt sich als Heterodimer aus zwei CD79-Komponenten zusammen (CD79a[ $Ig\alpha$ ]/CD79b[ $Ig\beta$ ]). Durch Bindung eines membranassoziierten oder löslichen Antigens an IgM wird der BCR-Signalweg aktiviert und mittels Phosphorylierung nachfolgende intrazelluläre Signalwege initiiert. Der durch den BCR-Signalweg aktivierte PI3-Kinase-Signalweg ist an der Weitergabe der BCR-Signale beteiligt. Eine zentrale Rolle bei den B-Zell-Erkrankungen CLL und FL wird der PI3K- $\delta$ -Isoform zugeschrieben. PI3-Kinasen sind Lipid-Kinasen, welche mit vier verschiedenen Isoformen der katalytischen Untereinheit p110 vorkommen:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  [4]. PI3-Kinasen sind an zahlreichen essentiellen Zellfunktionen wie Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung, Überleben, Migration und Adhäsion beteiligt [8]. Die Expression der PI3K- $\delta$ -Isoform ist auf hämatopoetische Zellen begrenzt und in CLL-Zellen hoch reguliert [8]. Durch eine selektive Hemmung der PI3K- $\delta$ -Isoform wird die Signalweiterleitung an nachfolgende intrazelluläre Signalwege unterbrochen, was zu einer Inhibierung von verschiedenen Zellfunktionen in malignen B-Zellen führt (siehe Abbildung 2). *In vitro* führt der spezifische Inhibitor Idelalisib in malignen B-Zellen zu der Einleitung einer Apoptose. Nicht-neoplastische Zellen, wie T-Zellen oder Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), werden jedoch nicht beeinträchtigt [9].



Quelle: [10]

Abbildung 2: Einfluss der PI3-Kinase auf verschiedene Signalwege in B-Zell-Erkrankungen

*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.*

Als direkter und spezifischer Inhibitor der PI3K- $\delta$ -Isoform ist Idelalisib der erste zugelassene Vertreter einer neuen Substanzklasse von Inhibitoren [11].

Die zentrale Rolle der PI3-Kinase im BCR-Signalweg von Tumoren und die teilweise überlappende Funktion der vier katalytischen Untereinheiten (p110  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) hat lange Zeit die Entwicklung und Anwendung eines Isoform-spezifischen Kinase-Inhibitors in der Krebstherapie verzögert [8, 12]. Da die PI3K- $\delta$ -Isoform auf hämatopoetische Zellen begrenzt ist und aufgrund der essentiellen Funktion, u. a. in der Entwicklung und Funktion von B-Zellen, ist diese Kinase-Isoform ein geeignetes Zielprotein für antineoplastische Substanzen [3]. Es konnte gezeigt werden, dass eine selektive Inhibierung der PI3K- $\delta$ -Isoform und nachfolgender BCR abhängiger Signale eine effektive Chemotherapie-freie Behandlungsmöglichkeit mit geringem Nebenwirkungsprofil für CLL- und FL-Patienten mit stark vortherapierten und Chemotherapie-unempfindlichen Erkrankungen darstellt [1, 4]. Eine Therapie mit der Kombination aus Idelalisib und Rituximab zeigte auch bei CLL-Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Besonderheiten, wie einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation, einen Behandlungsvorteil gegenüber der Behandlung mit Rituximab-Monotherapie [3].

Durch seinen zielgerichteten, hochspezifischen Wirkmechanismus, seine hohe Ansprechrate, eine signifikante Verbesserung auf das progressionsfreie Überleben und eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben unterscheidet sich Idelalisib – ein sog. small molecule - grundlegend von anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet.

Die aktuell in Deutschland für die Behandlung zugelassenen bzw. in Teilen „Off-Label“ eingesetzten Therapieoptionen bei der CLL und dem FL umfassen alkylierende Substanzen, Purin-Analoga, Glukokortikoide, Vincaalkaloide und monoklonale Antikörper, die alleine oder zumeist in Kombination eingesetzt werden.

Eine Übersicht über die zugelassenen Arzneimittel, ihre Anwendungsgebiete und Wirkmechanismen wird nachfolgend gegeben.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet CLL

Wirkstoff Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
alkylierende Substanzen	
Bendamustin	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist [13].
Chlorambucil	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) [14].
Cyclophosphamid	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison) [15].
Purin-Analoga	
Fludarabin	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichend Knochenmarkreserven [16].
Glukokortikoide	
Prednison	Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: Chronisch lymphatische Leukämie [17].
Prednisolon	Prednisolon acis ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: Chronisch lymphatische Leukämie [18].
Dexamethason	Palliativtherapie maligner Tumoren [19].
Monoklonale Antikörper	
Rituximab	MabThera 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 [20].
Ofatumumab	<u>Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL):</u> Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabinbasierte Therapie geeignet sind. <u>Refraktäre CLL:</u> Arzerra ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind [21].
Obinutuzumab	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 [22].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet FL

Wirkstoff Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
alkylierende Substanzen	
Bendamustin	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie [13].
Chlorambucil	Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenström Makroglobulinämie: Chlorambucil kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden. Einzelheiten über die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten sollten der entsprechenden Literatur entnommen werden [14].
Cyclophosphamid	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) [15].
Trofosfamid	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten <sup>®</sup> wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet [23].
Purin-Analoga	
Fludarabin	Anlage VI: Off-Label Use Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL [16].
Vincaalkaloide	
Vincristin	Vincristinsulfat-Teva <sup>®</sup> 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen [24].
Vinblastin	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – maligne Non-Hodgkin-Lymphome [25].
Glukokortikoide	
Prednison	Prednison ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: Hämatologie/Onkologie – Non-Hodgkin-Lymphome [17].
Prednisolon	Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: Hämatologie/Onkologie – Non-Hodgkin-Lymphome [18].
Dexamethason	Palliativtherapie maligner Tumoren [19].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Monoklonale Antikörper	
Rituximab	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben [20].
Ibritumomab	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin <sup>®</sup> ist indiziert als Konsolidierungstherapie nach Remissionsinduktion bei zuvor nicht therapierten Patienten mit follikulärem Lymphom. Der Nutzen von Zevalin nach Rituximabbehandlung in Kombination mit Chemotherapie ist nicht belegt. [90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ [26].

*Alkylierende Substanzen*

Eine charakteristische Eigenschaft von Alkylantien ist die Möglichkeit, Alkylgruppen in Desoxyribonukleinsäure (DNS) und Ribonukleinsäure (RNS) zu integrieren und so zellzyklusspezifische Inhibitionen zu erzielen. Bendamustinhydrochlorid ist eine Substanz, dessen antineoplastische und zytozide Wirkung im Wesentlichen auf einer Querverbindung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung beruht. Dadurch werden die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gestört [13]. Bendamustin hat zudem einen regulatorischen Einfluss auf Gene, welche an Apoptose, DNS-Reparatur und Mitose-Ablauf beteiligt sind [27]. In seiner Aktivität unterscheidet sich Bendamustin von anderen alkylierenden Substanzen durch umfangreiche Brüche in der DNS [28]. Bendamustin dient als Erstlinientherapie bei CLL-Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist und als Monotherapie bei Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) mit Progression während oder innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie [13]. Eine Kombinationstherapie aus Bendamustin und Rituximab („R-Bendamustin-Protokoll“) weist gerade bei älteren Patienten eine verbesserte Verträglichkeit bei nur geringfügiger unterlegener Wirksamkeit gegenüber dem „FCR-Protokoll“ auf. Dies konnte in der CLL10-Studie gezeigt werden [29, 30]. Die entsprechenden Patienten werden demzufolge bereits in frühen Therapielinien mit alkylierenden Substanzen behandelt, wodurch eine Refraktärität auf diese Therapieregimen in späteren Therapielinien eine bedeutende Limitierung in der Behandlung darstellt.

Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, welches als bifunktionelles alkylierendes Agens wirkt. Durch chemische Verknüpfungen innerhalb eines DNS-Stranges oder zwischen DNS-Strängen werden die Replikation der DNS und damit die Zellproliferation und die Bildung neuer maligner Zellen inhibiert [14]. Eine Chlorambucil-Monotherapie eignet sich für ältere oder komorbide Patienten, die meist keine Purin-Analoga-

basierende Chemotherapie (Kombinationstherapien, z. B. mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab) tolerieren [31]. Chlorambucil kann zur Behandlung von CLL und iNHL in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden [14].

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, das chemisch ebenfalls mit der Gruppe der Stickstofflose verwandt ist. 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 Postsynthese-Phase (G2-Phase) bewirkt. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch [15]. Cyclophosphamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastischen Substanzen wie Doxorubicin, Vincristin und Prednison („CHOP-Protokoll“) oder Fludarabin und Rituximab („FCR-Protokoll“) eingesetzt werden [32]. Bei CLL ist Cyclophosphamid nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison) indiziert [15].

Das Alkylanz Trofosamid besitzt kanzeroiden Eigenschaften gegen ein breites Tumorspektrum und entfaltet seine Wirkung nach Metabolisierung in der Leber. Es greift zellzyklusspezifisch in der G2-Phase und bei höherer Dosierung in der Synthese-Phase (S-Phase) ein. Die aktiven Metaboliten von Trofosamid scheinen bevorzugt Orthophosphatgruppen der DNS und nur in geringen Maße direkt die Nukleotide zu alkylieren. Wie auch bei Cyclophosphamid wird bei Trofosamid die Bildung intermolekularer Quervernetzungen („*cross-links*“) als hauptsächlicher Wirkmechanismus diskutiert. Die Zulassung von Trofosamid ist beschränkt auf die Behandlung von NHL nach Versagen von Standardtherapien [23].

### *Purin-Analoga*

Purin-Analoga haben die Eigenschaft in die Nukleinsäure-Synthese einzugreifen. Fludarabin ist ein wasserlösliches fluoridiertes Nukleotid-Analogon des Virostatikums Vidarabin. Nach Metabolisierung zum aktiven Triphosphat hemmt Fludarabin die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNS-Polymerasen  $\alpha/\delta$  und  $\epsilon$  sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Über eine partielle Hemmung der RNS-Polymerase II wird die Proteinbiosynthese reduziert. Der Wirkmechanismus von Fludarabin ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung auf DNS, RNS und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen [16]. Fludarabin ist in Deutschland für die Behandlung von CLL zugelassen und wird sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Rituximab („FR-Protokoll“) oder Rituximab und Cyclophosphamid („FCR-Protokoll“) als initiale Behandlungstherapie angewendet [11]. In jüngeren Patienten (<65 Jahre) zeigt die Kombinationstherapie FCR bessere Erfolgsraten und ist der Fludarabin-Monotherapie oder Fludarabin-Cyclophosphamid-Kombinationstherapie überlegen [7]. Die Anwendung von Fludarabin ist auch bei anderen niedrig bzw. intermediär malignen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als der chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie dokumentiert [33]. Als Off-Label-Indikation kann Fludarabin auch in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab („R-FCM-Protokoll“) bei geeigneten

Patienten mit niedrig oder intermediär malignen, CD20-positiven NHL der B-Zellreihe und Resistenz auf das „CHOP“-Regime verwendet werden [33].

#### *Vincaalkaloide*

Die als Mitose-Hemmer wirkenden pflanzlichen Vincaalkaloide verhindern die Bildung des Spindelapparates und werden als klassische „Spindelgifte“ bezeichnet. Vincaalkaloide binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und arretieren die Zellen in der Metaphase der Mitose. Sowohl durch eine Inhibierung der Polymerisation von Tubulin und der anschließenden Bildung von Mikrotubuli als auch durch Induktion der Depolymerisation existierender Mikrotubuli wird eine Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks gestört, welches für die Interphase und die Mitose benötigt wird [24, 25]. Zusätzlich wird eine Apoptose der Zellen durch eine Hemmung der RNS-Polymerase und in Folge dessen der RNS-Synthese induziert [34]. Neben der Unterbrechung der Mitose scheinen Vincaalkaloide auch zytotoxische Wirkungen auf nicht proliferierende Zellen in der G1- und S-Phase hervorzurufen [25]. Die Alkaloide Vinblastin und Vincristin sind niedermolekulare Substanzen, die zur Behandlung von iNHL indiziert sind. Sie werden in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie angewendet.

#### *Glukokortikoide*

Glukokortikoide umfassen aufgrund ihrer entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkeigenschaften ein breites Indikationsspektrum. Glukokortikoide binden an zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren und greifen so regulatorisch in die Synthese von Zytokinen ein. Ihr Einsatzgebiet umfasst überwiegend entzündliche Erkrankungen. Aufgrund Apoptose-fördernder Eigenschaften finden Glukokortikoide auch Anwendung in der Behandlung vieler Krebserkrankungen [35]. Eine Apoptose-Induktion maligner B-Zellen kann über Kaspase-Aktivierung, Interleukin-Regulation, Hochregulation des „*Pro-apoptotischen Proteins B-cell lymphoma 2 interacting mediator of cell death*“ (BIM) und einer Modulation des für das Überleben maligner Zellen essentiellen Microenvironments erzielt werden. Das nicht-fluorierte Glukokortikoid Prednison ist zur systemischen Therapie zugelassen. Ebenso wie das Glukokortikoid Prednisolon beeinflusst es dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Prednison und Prednisolon werden als Bestandteil von gängigen Chemotherapie-Regimen für die Behandlung von CLL und NHL angewendet [17, 18]. Beide Substanzen können in Kombination mit Zytostatika, z. B. dem „CHOP“-Regime, oder in der CLL auch mit dem CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt werden [36].

Das hoch potente monofluorierte Kortikosteroid Dexamethason hat aufgrund seiner ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften, sowie der Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel, ein für Glukokortikoide charakteristisch weites Wirkungsspektrum. Dexamethason weist eine etwa 7,5-mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison auf. Im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam. Dexamethason entfaltet seine biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u. a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch

Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird möglicherweise die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide verhindert. Bei einer notwendigen Kortikoid-Langzeitmedikation muss eine mögliche Induktion einer transienten Nebennierenrinde-Insuffizienz berücksichtigt werden [19]. Dexamethason ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit malignen Tumoren.

#### *Monoklonale Antikörper und small molecules*

Neben den vorstehend beschriebenen, unspezifisch gerichteten Krebstherapien existieren Therapieoptionen, welche zielorientiert und hoch spezifisch auf onkogene Mechanismen wirken. Zu diesen Therapien gehören bestimmte *small molecules* und auch monoklonale Antikörper. Im Vergleich zu unspezifisch wirkenden Therapien, sind spezifisch wirkende Therapien durch die zielgerichtete Lyse maligner Zellen wirksamer und führen zu weniger negativen Begleiterscheinungen, wie beispielsweise Immunsuppression, die im Zusammenhang mit einer zytotoxischen Therapie auftreten. Vor allem die Spezifizierung des Wirkortes und die damit verknüpfte Schonung gesunden Gewebes oder gesunder Zellen sind bei dieser Therapieform entscheidend. Dies kann besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, die keiner Chemotherapie und Chemoimmuntherapie mehr zugänglich sind, von großem Vorteil sein.

Auf der Zelloberfläche von B-Zellen sind eine Reihe verschiedener Oberflächenmarker lokalisiert. Eines dieser Oberflächenantigene ist das nicht-glykosylierte Phosphoprotein CD20, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten vorkommt. Es ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen. Auch wird es auf 95% aller Zellen von NHL des B-Zelltyps exprimiert (B-Zell-Tumore) [20]. B-Zell-Tumore umfassen die CLL (im Allgemeinen mit niedrigerer CD20-Expression assoziiert) und NHL (von denen >90% eine starke CD20-Expression aufweisen). Das CD20-Molekül wird nicht von der Zelloberfläche abgelöst und wird nach Antikörperbindung nicht internalisiert [21]. Monoklonale Antikörper sind immunologisch aktive Proteine, welche spezifische Oberflächenantigene erkennen und binden. Eine spezifische Erkennung des CD20-Antigens durch einen monoklonalen Antikörper stellt eine mögliche antineoplastische Therapie dar. Nach Bindung der Antikörper an CD20-positive Zellen erzielen diese ihre antineoplastische Aktivität durch Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), indem sie den Komplementfaktor C1q binden, und eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) auslösen. Diese wird durch die Bindung von Fc $\gamma$ -Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt. Zudem kommt es nach Bindung eines spezifischen, monoklonalen Antikörpers an das CD20-Antigen auf B-Zellen zur Induktion des programmierten Zelltodes durch Apoptose [37].

Rituximab war der erste zugelassene Typ I monoklonale Antikörper. Das Fab-Fragment des Antikörpers bindet an das CD20-Oberflächenantigen auf B-Zellen. Das Fc-Fragment des Antikörpers kann immunologische Reaktionen bewirken, welche eine B-Zell-Lyse vermitteln [38]. Rituximab ist als Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen zur Behandlung von NHL sowie in Kombination mit Chemotherapie bei CLL indiziert. Die Rituximab-

Kombinations-Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid („FCR-Protokoll“) gilt inzwischen als Standard in der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten [8]. Das R-CHOP-Protokoll wird als Standardtherapie mit guter Wirksamkeit bei FL-Patienten aufgrund seiner ausreichend guten Verträglichkeit und der geringen Stammzelltoxizität besonders bei jüngeren Patienten empfohlen [29].

Ofatumumab ist, wie Rituximab, ein monoklonaler Typ I anti-CD20-Antikörper. Rituximab und Ofatumumab binden an unterschiedliche Epitope des CD20-Antigens [38]. Die Bindung von Ofatumumab an das CD20-Epitop proximal zur Membran induziert eine Anziehung und Aktivierung des Komplement-Systems auf der Zelloberfläche, welche die CDC auslöst und zu einer Lyse der Tumorzellen führt. Ofatumumab zeigt eine relevante Lyse von Zellen mit hohem Expressionsgrad an Komplement-Deaktivierungsmolekülen. Weiterhin wurde für Ofatumumab gezeigt, dass es eine Lyse von Zellen mit hoher als auch niedriger CD20-Expression sowie von Rituximab resistenten Zellen induziert. Zusätzlich ermöglicht die Bindung von Ofatumumab an das CD20-Epitop die Attraktion von NK-Zellen und damit die Zelltod-Induktion durch eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität [21]. Mittels *in vitro* Versuchen konnte gezeigt werden, dass Ofatumumab auch gegen Zellen wirksam ist, die eine Resistenz gegen Rituximab aufwiesen. Ofatumumab ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit CLL, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. Nachdem aus wirtschaftlichen Gründen die Zulassung von Alemtuzumab für die Behandlung von CLL-Patienten aufgehoben wurde, konnte Ofatumumab formal nicht mehr entsprechend der Zulassung gegeben werden. Nach einer Zulassungserweiterung im Juli 2014 kann Ofatumumab nun in Kombination mit Chlorambucil und Bendamustin auch als Erstlinientherapie zur Behandlung von Patienten mit CLL eingesetzt werden, wenn diese für eine Fludarabin-basierte Therapie nicht geeignet sind [21].

Obinutuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler Typ II IgG1 Antikörper gegen das CD20-Oberflächenantigen auf nicht malignen und malignen prä-B und reifen B-Lymphozyten. Aufgrund einer spezifischen Modifizierung der Zuckermoleküle des Antikörpers zeigt Obinutuzumab eine deutlich erhöhte Affinität zu Immunzellen auf. Obinutuzumab weist im Vergleich zu Rituximab und Ofatumumab einen veränderten Aktivierungsmechanismus auf und bewirkt eine direktere Zelltötung, wahrscheinlich durch lysosomal vermittelte Mechanismen, und gewährt erhöhte ADCC mit einer verringerten CDC [39]. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Obinutuzumab, verglichen zu Rituximab und Ofatumumab eine erhöhte Effektivität bei der Abtötung von CLL-Zellen aufwies [39]. In Kombination mit einer Chemotherapie ist Obinutuzumab zur Behandlung therapie-naiver CLL-Patienten zugelassen [22].

Eine Radioimmuntherapie (RIT) kombiniert eine Strahlentherapie mit einer selektiven Immuntherapie. Sie besteht aus einem Radioisotop gekoppelt an einen Antikörper, welcher hoch selektiv an Antigene ausgewählter maligner Zellarten bindet. Bei B-Zell Lymphomen dient das CD20-Oberflächenantigen den spezifischen Antikörpern als Bindestelle, wodurch eine direkte Bestrahlung der malignen B-Zellen am Zielort erfolgt. Der durch das Isotop Yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) markierte CD20-Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan bindet spezifisch an

CD20-exprimierende B-Zellen, einschließlich maligner Zellen, und ermöglicht so eine selektive Strahlentherapie. Das Isotop  $^{90}\text{Y}$  ist ein reiner  $\beta$ -Strahler mit einer mittleren Reichweite von circa 5 mm. Dadurch können sowohl die Zielzellen als auch benachbarte Zellen abgetötet werden. Der konjugierte Antikörper weist eine scheinbare Affinitätskonstante von circa 17 nM zu dem CD20-Antigen auf. Das Bindungsmuster ist sehr begrenzt, ohne Kreuzreaktivität zu anderen Leukozyten oder anderem humanen Gewebe. Bei einer  $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab-Tiuxetan-Monotherapie ist eine vorangehende Therapie mit Rituximab erforderlich, um zirkulierende B-Zellen zu entfernen und eine zielgerichtete Bestrahlung des Lymphomgewebes zu ermöglichen. Rituximab wird im Vergleich zur zugelassenen Monotherapie in einer niedrigeren Dosis verabreicht [26]. Das Radiopharmazeutikum ist aufgrund des hohen Infiltrationsgrades des Knochenmarks durch Lymphomzellen in der Regel nicht als Monotherapie anwendbar [40]. Eine Kombinationstherapie von  $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab-Tiuxetan mit Rituximab stellt eine therapeutische Alternative für FL-Patienten dar, die eine Chemoimmuntherapie nicht tolerieren [29].

Als *small molecule* werden niedermolekulare Substanzen mit einer maximalen Molekülmasse von 800 Dalton bezeichnet. Aufgrund ihrer geringen Größe sind *small molecules* in der Lage direkt in Zellen einzudringen und dort ihre hoch selektiven Wirkeigenschaften zu entfalten. Idelalisib als *small molecule* hemmt hoch spezifisch die PI3K- $\delta$ -Isoform und inhibiert die Aktivierung nachfolgender BCR-Signalwege. Die Expression der PI3K- $\delta$ -Isoform ist auf hämatopoetische Zellen begrenzt und in malignen B-Zellen hochreguliert. In der Konsequenz werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben ausschließlich maligner B-Zellen gehemmt, nicht-neoplastische Zellen bleiben unbeeinflusst [6]. Durch diesen Wirkmechanismus ergibt sich eine hoch spezifische und auf maligne B-Zellen beschränkte Therapieform. Neben Idelalisib ein weiteres *small molecule*, das den BCR-Signalweg inhibiert, ist Ibrutinib, welches ebenfalls am 24. Juli 2014 eine positive Opinion durch das CHMP für das Anwendungsgebiet CLL erhalten hat [41].

## 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 <sup>a</sup>
Zydelig <sup>®</sup> wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder</li> <li>als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.</li> </ul>	nein	18. September 2014	A
Zydelig <sup>®</sup> wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.	nein	18. September 2014	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Quelle, welche für die Angaben zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu dem Arzneimittel Zydelig<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Idelalisib [6].

### 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	

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.

Die Identifizierung der Behandlungsoptionen in den relevanten Anwendungsgebieten erfolgte aufgrund von Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, der deutschen CLL-Studiengruppe und der European Society for Medical Oncology, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen der Arzneimittel wurden die entsprechenden Fachinformationen herangezogen. Detailliertere Informationen über die Wirkung des zu bewertenden Arzneimittels wurden den Zulassungsdokumenten entnommen.

### 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] Chang JE, Kahl BS. PI3-Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. Current hematologic malignancy reports. 2014;9(1):33-43.
- [2] Markham A. Idelalisib: First Global Approval. Drugs. 2014.
- [3] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England journal of medicine. 2014;370:997-1007.
- [4] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. The New England journal of medicine. 2014;370:1008-18.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [5] Robak P, Robak T. The Emerging Role of Ibrutinib and Idelalisib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Hematology & Transfusion*. 2013;1(1):1001.
- [6] Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib); Stand der Information: September. 2014.
- [7] Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120(6):1175-84.
- [8] Schnaiter A, Stilgenbauer S. Aktuelle Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie. *Journal Onkologie*. 2012(2):97-105.
- [9] Herman SE, Gordon AL, Wagner AJ, Heerema NA, Zhao W, Flynn JM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-delta inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood*. 2010;116(12):2078-88.
- [10] European Medicines Agency (EMA). Vorläufiger CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [11] Wu M, Akinleye A, Zhu X. Novel agents for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2013;6:36.
- [12] Fruman DA, C. CL. Idelalisib - A PI3K $\delta$  Inhibitor for B-Cell Cancers. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1061 - 2.
- [13] Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Levact<sup>®</sup> (Bendamustin); Stand der Information: Dezember. 2010.
- [14] Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran<sup>®</sup> (Chlorambucil); Stand der Information: April. 2012.
- [15] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan<sup>®</sup> (Cyclophosphamid); Stand der Information: September. 2013.
- [16] Pharmachemie B.V. Fachinformation Fludarabinmedac (Fludarabinphosphat); Stand der Information: Januar. 2009.
- [17] ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednison-ratiopharm<sup>®</sup> (Prednison); Stand der Information: September. 2011.
- [18] ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm<sup>®</sup> (Prednisolon); Stand der Information: August. 2010.
- [19] ratiopharm GmbH. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm<sup>®</sup> (Dexamethason); Stand der Information: August. 2013.
- [20] Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera<sup>®</sup> (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
- [21] Glaxo Group Ltd. Fachinformation Arzerra<sup>®</sup> (Ofatumumab); Stand der Information: Juni. 2014.
- [22] Roche Registration Limited. Fachinformation Gazyvaro<sup>™</sup> (Obinutuzumab); Stand der Information: Juli. 2014.
- [23] Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Ixoten<sup>®</sup> (Trofosfamid); Stand der Information: Juli. 2013.
- [24] TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-Teva<sup>®</sup> (Vincristinsulfat); Stand der Information: September. 2011.
- [25] TEVA GmbH. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva<sup>®</sup> (Vinblastinsulfat); Stand der Information: Februar. 2014.
- [26] Spectrum Pharmaceuticals B.V. Fachinformation Zevalin<sup>®</sup> (Ibritumomab-Tiuxetan); Stand der Information: Mai. 2013.

- [27] 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. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(1):309-17.
- [28] Tajeja N. Bendamustine: Safety and Efficacy in the Management of Indolent Non-Hodgkins Lymphoma. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2011;5:145-56.
- [29] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [30] Clinicaltrials.gov. NCT00769522 - FCR or BR in Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL10). 2014.
- [31] 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.
- [32] Hallek M, Knauf W, Dreyling M, Trümper L. Aktuelle und künftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukämie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome. *Onkologie*. 2013;36 Suppl 1:11-8.
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie -Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2013.
- [34] Perez EA. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Molecular cancer therapeutics*. 2009;8(8):2086-95.
- [35] Biddie SC, Conway-Campbell BL, Lightman SL. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatology*. 2011;51(3):403-12.
- [36] Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, et al. Rituximab in Combination with High-Dose Methylprednisolone for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1779-89.
- [37] Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal Antibody Therapy for B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(6):613-26.
- [38] 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*. 2013;5(1):22-33.
- [39] Brown JR, Porter DL, O'Brien SM. Novel Treatments for Chronic Lymphocytic Leukemia and Moving Forward. *American Society of Clinical Oncology educational book*. 2014:e317-25.
- [40] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Morbus Waldenström Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2010.
- [41] European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion - Imbruvica (Ibrutinib). 2014.