

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet MCL und/oder CLL	12
Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der Substanzen mit einer Zulassung im Indikationsgebiet MCL und/oder CLL.....	14
Tabelle 2-5: Unterschiede im Wirkmechanismus	21
Tabelle 2-6: Vergleichbarkeit von Ibrutinib mit anderen patentgeschützten Orphan Drugs	22
Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	22
Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor.....	9
Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxine
AMP	Adenosinmonophosphat
Ara	Arabinosyl
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	B-Cell-Receptor (B-Zell-Rezeptor)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	Circa
CAS	Chemical Abstracts Service
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Komplement-abhängige Zytostatika
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CTP	Cytosintriphosphat
DLBCL	Diffus-großzelliges-B-Zell-Lymphom
DNs	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FL	Follikuläres Lymphom
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
Ig	Immunglobulin
m ²	Quadratmeter
MCL	Mantelzell-Lymphom
mg	Milligramm
m-TOR	Mammalian Target of Rapamycin
NF-KB	Nuclear-Factor-Kappa-B
nM	Nanomol
o. a.	Oben aufgeführt
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer

RNS	Ribonukleinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species
Sog.	Sogenannt
u. a.	Unter anderem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z. B.	Zum Beispiel
μM	Mikromol

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ibrutinib
Handelsname:	IMBRUVICA®
ATC-Code:	L01XE27

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10271757	EU/1/14/945/001	140 mg	90 Stück
10271763	EU/1/14/945/002	140 mg	120 Stück (N3)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

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

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

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

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

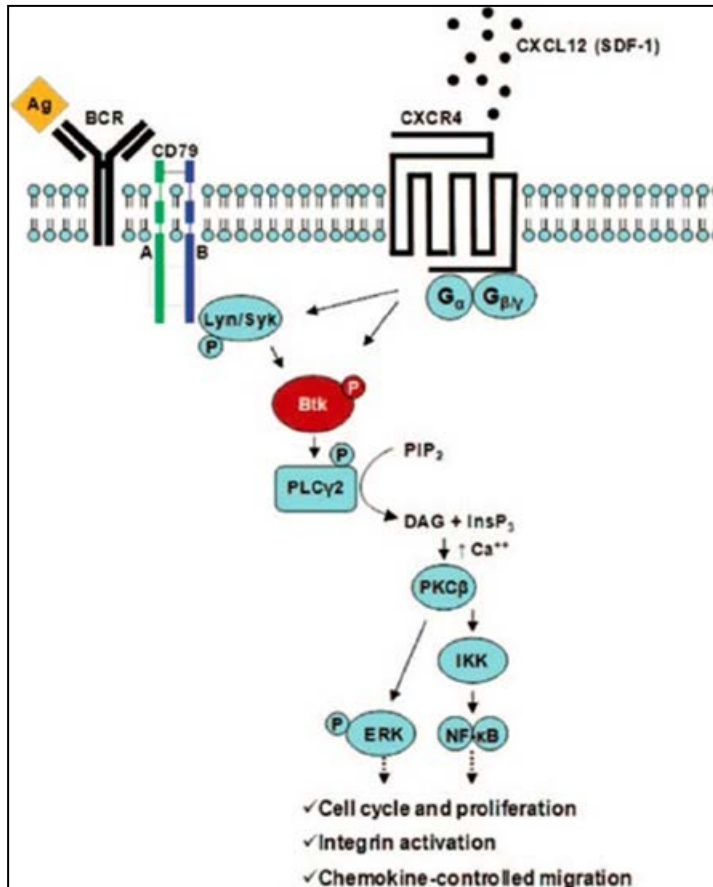
Die Antigenpezifität des Rezeptors wird durch die Verknüpfung bestimmter Gensegmente bewirkt, die als V-, D- und J-Segmente bezeichnet werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der sog. V(D)J-Rekombination. Hierbei handelt es sich um einen genetischen Umlagerungsprozess der o. a. Segmente,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

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

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

Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome, wie der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL), dem Mantelzell-Lymphom (MCL), dem folliculären Lymphom (FL) oder dem Diffus-großzelligen-B-Zell-Lymphom (DLBCL) beteiligt [2].

Die CLL ist gegenüber normalen B-Zellen durch ein verändertes BCR-Signalverhalten und eine tonische Aktivierung antiapoptotischer Signale charakterisiert. Betrachtet man die Genexpressionsmuster von CLL-Zellen, so lassen sich Gemeinsamkeiten mit reifen Antigen-aktivierten B-Zellen erkennen, weshalb von einer Beteiligung des BCR an der Pathogenese der CLL ausgegangen werden kann. Exprimiert ein CLL-Klon ZAP-70, wird das Signal des BCR sogar verstärkt [3] und die Migration zu chemokinreichen Regionen und die Reaktion auf Überlebensstimuli aus der Mikroumgebung der CLL-Zelle verstärkt [4]. Die ebenfalls in CLL-Zellen erhöhte Aktivität der BTK und des BTK-Signalweges führen zu einer Überlebensstimulation der Tumorzellen [5].



Quelle: [2]

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

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

Ferner ist die BTK für die B-Zell-Entwicklung von essentieller Bedeutung. Dies lässt sich anhand der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie bestätigen. Durch einen funktionellen vererbten Defekt der BTK fehlen den betroffenen, meist männlichen Individuen, funktionsfähige B-Zellen, die für eine Immunantwort zuständig sind [6]. Dies führt während der ersten beiden Lebensjahre und sobald der Schutz durch mütterliche Immunglobuline rückläufig ist zu einem erniedrigten Immunglobulinspiegel und hiermit zu einem erhöhten Risiko opportunistischer Infektionen [7].

Die Inhibition der BTK durch Ibrutinib

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

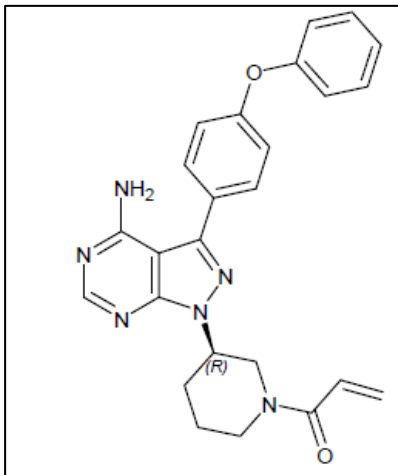


Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib

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

- B-Zell-Apoptose durch Inhibition der BCR vermittelten Aktivierung von NF- κ B [5],
- Hemmung der Chemokin-kontrollierten Migration und *Homing* (Rückkehr immunkompetenter Lymphozyten in Lymphozyten oder Milz) der B-Zellen. Hierdurch wird die Retention der B-Zellen in Lymphknoten und Knochenmark verhindert sowie auch die Rückkehr der B-Zellen aus der Peripherie über die Blut- oder Lymphbahnen zurück in diese Gewebe [10],
- Hemmung des Integrin-vermittelnden Adhäsionsprozess der B-Zelle in der Mikroumgebung der B-Zelle. Hierdurch wird ein Ausschwemmen von B-Lymphozyten in das periphere Blut (Lymphozytose) ausgelöst. Durch die Integrine, die als Adhäsionsmoleküle fungieren, wird die Zellwanderung reguliert und die Ansammlung von Immunzellen in Tumorverbänden ermöglicht [11].

Der Wirkmechanismus von **Ibrutinib** (IMBRUVICA®) besteht in der Hemmung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). BTK ist ein für die Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals essentielles intrazelluläres Protein.

Antineoplastische Wirkung:

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

Mittels BTK-Hemmung überwindet Ibrutinib die BCR- und Chemokin-gesteuerte Retention von malignen B-Zellen in dem für sie günstigen Mikromilieu und kann dadurch die Pathogenese einer Reihe von bösartigen Erkrankungen des B-Zell-Komplexes unterbrechen [12].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Deutschland sind zehn Substanzen für die Behandlung des MCL und zwölf Substanzen zur Behandlung der CLL zugelassen.

Tabelle 2-3: Wirkstoffe mit einer Zulassung im Indikationsgebiet MCL und/oder CLL

Substanz	MCL	CLL	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Bendamustin [13]	x	x	[...] Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Chlorambucil [14]	x	x	[...] Chlorambucil kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden. <u>Chronisch lymphatische Leukämie:</u> Als Monotherapie wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben. [...] In Kombination mit Prednison beträgt die anfängliche Dosierung an Chlorambucil 5 mg/m ² an den Tagen 1 bis 3, der Behandlungszyklus wird alle 14 Tage wiederholt. [...] <u>Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome:</u> In Kombination mit Prednison wird Chlorambucil als Einmaldosis alle 14 Tage gegeben.
Cyclophosphamid [15]	x	x	[...] in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie[...] angezeigt bei Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) – Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Cytarabin [16]	x		[...] wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Doxorubicin [17]	x		[...] Behandlung der folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt, [...] Non-Hodgkin-Lymphom
Fludarabinphosphat [18]		x	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichend Knochenmarkreserven. Die First-Line-Behandlung mit Fludarabin sollte nur eingeleitet werden bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung im RAI-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder bei Patienten im RAI-Stadium I/II (Binet-Stadium A/B), wenn krankheitsbezogene Symptome oder Hinweise auf eine progressive Erkrankung vorliegen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	MCL	CLL	für das Anwendungsgebiet relevante Angaben gem. Fachinformation
Idelalisib [19]		x	Zydelig [®] wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • 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. Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Mitoxantron [20]	x	x	[...] Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie
Obinutuzumab [21]		x	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.
Ofatumumab [22, 23]		x	[...] ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind.
Prednisolon [24]	x	x	Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie
Prednison [25]	x	x	Hämatologie/Onkologie: [...] Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie
Rituximab [26, 27]		x	[...] 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.
Temsirolimus [28]	x		[...] ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Mantelzell-Lymphom
Vincristin [29]	x	x	[...] wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Tabelle 2-4: ATC-Code und Wirkmechanismus der Substanzen mit einer Zulassung im Indikationsgebiet MCL und/oder CLL

ATC-Code	Substanz	Wirkstoffklasse	Wirkmechanismus
L01XE27	Ibrutinib [30]	Zytostatikum, Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor	BTK-Inhibitor
L01XX47	Idelalisib [19]	Zytostatikum, Tyrosinkinase-Inhibitor	PI3Kdelta-Inhibitor
H02AB06	Prednisolon [24]	Glucocorticoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung
H02AB07	Prednison [25]	Glucocorticoid	Immunsupprimierung, Immunmodulierung
L01AA01	Cyclophosphamid [15]	Zytostatikum, Alkylantien, Stickstofflost-Analogen	Alkylierung von Nucleinsäuren
L01AA02	Chlorambucil [14]	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nucleinsäuren
L01AA09	Bendamustin [13]	Zytostatikum, Alkylantien	Alkylierung von Nucleinsäuren
L01BB05	Fludarabinphosphat [18]	Purinanalogon	Antimetabolit
L01BC01	Cytarabin [16]	Pyrimidinanalogon	Antimetabolit
L01CA02	Vincristin [29]	Zytostatikum, Alkaloid	Mitosehemmer
L01DB01	Doxorubicin [17]	Zytostatikum, Anthracyclin	DNS-Interkalator
L01DB07	Mitoxantron [20]	Anthracycline und verwandte Substanzen	Topoisomerase II Inhibitor
L01XC02	Rituximab [26, 27]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD-20-Antikörper
L01XC15	Obinutuzumab [21]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD-20-Antikörper
L01XC10	Ofatumumab [22, 23]	Zytostatikum, monoklonaler Antikörper	Anti-CD-20-Antikörper
L01XE09	Temsirolimus [28]	Zytostatikum, Proteinkinase-Inhibitor	m-TOR-Inhibitor

Ibrutinib (ATC: L01XE27, Handelsname: IMBRUVICA®) Die aktive Substanz von IMBRUVICA® ist Ibrutinib, ein antineoplastisches Agens das die Bruton-Tyrosinkinase inhibiert. Die Bruton-Tyrosinkinase ist ein signalübertragenes Molekül des B-Zell Antigenrezeptors (BCR) und des Zytokinrezeptor Signaltransduktionswegs (Abschnitt 2.1.2).

Idelalisib (ATC: L01XX47, Handelsname: Zydelig[®]) Die aktive Substanz von Zydelig[®] ist Idelalisib, ein antineoplastisches Agens das die Phosphatidylinositol 3 kinase p110 δ (PI3K δ) inhibiert. Die PI3K δ ist in B-Zell-Erkrankungen hyperaktiv und sie ist zentral in mehreren Signaltransduktionswegen, die die Proliferation, das Überleben, das sogenannte *Homing* und die Retention maligner Zellen in lymphoiden Geweben und dem Knochenmark beeinflussen.

Prednisolon (ATC: H02AB06, Handelsname Decortin H[®]) Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen [24].

Prednison (ATC: H02AB07, Handelsname: Decortin[®]) ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednison beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednison rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen [25].

Cyclophosphamid (ATC: L01AA01, Handelsname: Endoxan[®]) Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem Stickstofflost verwandt. Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird in vivo überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein). Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen (*cross-links*). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert. Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien, ist nicht auszuschließen [15].

Chlorambucil (ATC: L01AA02, Handelsname: Leukeran[®]) ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, das als bifunktionelles alkylierendes Agens wirkt. Durch eine chemische Verknüpfung innerhalb des DNS-Stranges oder zwischen den einzelnen DNS-Strängen werden die Replikation der DNS und damit die Zellproliferation und die Bildung neuer maligner Zellen gehemmt [14].

Bendamustin (ATC: L01AA09, Handelsname: Levact[®]) Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende antineoplastische Substanz. Die antineoplastische und zytozide Wirkung von Bendamustinhydrochlorid beruht im Wesentlichen auf einer Querverbindung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung. Dadurch werden die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gestört. Die antineoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid konnte in mehreren in vitro-Studien an verschiedenen humanen Tumorzelllinien (Mammakarzinom, nichtkleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene Leukämien) sowie in vivo an verschiedenen experimentellen Tumormodellen von Maus, Ratte und Mensch (Melanom, Mammakarzinom, Sarkom, Lymphom, Leukämie und kleinzelliges Lungenkarzinom) nachgewiesen werden. Der Wirkstoff zeigte bei humanen Tumorzelllinien mit verschiedenen Resistenzmechanismen keine oder nur eine sehr geringe Kreuzresistenz. Dies ist teilweise durch eine vergleichsweise länger andauernde DNS-Interaktion zu erklären. Darüber hinaus konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden, dass keine vollständige Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthracyclinen, alkylierenden Wirkstoffen oder Rituximab besteht. Die Zahl der untersuchten Patienten ist allerdings gering [13].

Fludarabinphosphat (ATC: L01BB05, Handelsname: Fludarabin Medac[®]) ist ein wasserlösliches fluoriniertes Nukleotid-Analagon der antiviralen Substanz Vidarabin (Ara-A; 9- β -D-Arabinofuranosyladenin), das relativ stabil gegenüber der Desaminierung durch Adenosin-Desaminase ist. Fludarabinphosphat wird rasch zu 2F-Ara-A dephosphoryliert. Dieses wird in die Zellen aufgenommen und dann intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat, 2F-Ara-ATP, phosphoryliert. Dieser Metabolit verhindert die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNS-Polymerase α/δ und ϵ sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Darüber hinaus findet die partielle Hemmung der RNS-Polymerase II und die folgende Reduktion der Proteinsynthese statt. Obwohl einige Aspekte des Wirkungsmechanismus von 2F-Ara-ATP bis jetzt unklar sind, kann angenommen werden, dass die Wirkungen auf die DNS, RNS und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNS-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist. In vitro-Untersuchungen haben zusätzlich gezeigt, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNS-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für die Apoptose sind [18].

Cytarabin (ATC: L01BC01, Handelsname: Aracell[®]) ist ein Pyrimidin-Analogon. Die antineoplastische Wirkung von Cytarabin beruht auf einer selektiven Hemmung der DNS-Synthese, die vor allem in der S-Phase auftritt. Cytarabin wird als Pyrimidin-Antagonist intrazellulär in das Arabinosylcytosintriphosphat (Ara-CTP) umgewandelt. Ara-CTP hemmt kompetitiv DNS-Polymerasen. Darüber hinaus wird die DNS-Synthese durch Einbau von Cytarabin in die DNS gehemmt. Die zytostatische Wirkung von Cytarabin erfolgt dosisabhängig, entweder unmittelbar in der S-Phase oder durch eine protrahierte Hemmung der DNS-Synthese. Für Cytarabin sind zahlreiche Resistenzmechanismen bekannt: Hemmung des Membrantransportes, Mangel an phosphorylierenden Enzymen, erhöhte Aktivität inaktivierender Enzyme, verminderte Affinität der DNS-Polymerase oder erhöhter dCTP-Pool. Entscheidend für die zytotoxische Wirkung sind anhaltend hohe intrazelluläre Ara-CTP-Konzentrationen [16].

Vincristin (ATC: L01CA02, Handelsname: Vincristinsulfat Teva[®]) Vincristin(sulfat) ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrüengewächs *Vinca rosea* L. gewonnen wird. Vinca-Alkaloide sind klassische Spindelgifte. 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. Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:

- durch Bindung an eine bestimmte Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes
- durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus
- durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird

Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNS- und DNS-Synthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca^{2+} -Transport-ATPase [29].

Doxorubicin (ATC: L01DB01, Handelsname: Doxorubicin Accord[®]) ist ein Anthracyclin-Antibiotikum. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig erforscht. Man geht davon aus, dass Doxorubicinhydrochlorid seine antineoplastische Wirkung über verschiedene zytotoxische Wirkungsmechanismen ausübt, besonders Interkalation in die DNS, Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS, *Reactive oxygen Species*). Sie haben alle eine schädigende Wirkung auf die DNS-Synthese: Interkalation der Doxorubicin-Moleküle führt zur Hemmung der RNS und DNS-Polymerase durch Beeinträchtigung der Basenerkennung und Frequenzspezifität. Die Blockierung der Topoisomerase II bewirkt Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS-Helix. Die Spaltung der DNS wird auch durch die chemische Reaktion mit stark reaktiven Sauerstoffverbindungen wie dem Hydroxyl-Radikal OH⁻ verursacht. Dies hat Mutagenesen und chromosomale Abweichungen zur Folge [17].

Mitoxantron (ATC: L01DB07, Handelsname: Mitoxantron Teva[®]) ist ein planares tricyclisches Anthracendionderivat. Es zählt zu der Klasse der Topoisomerase II-Inhibitoren. Der genaue Mechanismus des tumorzerstörenden Effektes von Mitoxantron ist noch nicht vollständig geklärt. Mitoxantron interkaliert, ähnlich den Anthracyclinen, in die DNS, woraus eine Schädigung der DNS resultiert, die letztlich zu einer Hemmung der Nukleinsäuresynthese mit nachfolgendem Zelltod führt. Mitoxantron hemmt die DNS- und RNS-Synthese, hat einen clusterbildenden Effekt und induziert Zellkernaberrationen mit Chromosomen-*Scattering*. Mitoxantron erzeugt darüber hinaus DNS-Proteinquervernetzungen und proteinassoziierte Einzelstrangbrüche mit ca. einer Bruchstelle pro Quervernetzung. Als ein weiterer Wirkungsmechanismus wurde neben der Interkalation eine zusätzliche elektrostatische Bindung von Mitoxantron an die DNS beschrieben, die zu zahlreichen DNS-Brüchen führt. Mitoxantron wirkt sowohl gegen proliferierende als auch nicht-proliferierende Zellen. Es ist eine Zellzyklus-(Phasen-) unspezifische Substanz. Mitoxantron blockiert im Zellzyklus besonders die G2-Phase, verursacht damit einen Anstieg an zellulärer RNS und führt zur Polyploidie. Die Substanz hat nur eine geringe Tendenz zur Aktivierung freier Semiquinonradikale. Gleichzeitig kommt es zu einer Hemmung der Lipidperoxidation. Beide biochemischen Reaktionen werden für die Entstehung der anthracyclinspezifischen Kardiotoxizität mitverantwortlich gemacht. Mit diesen Beobachtungen wird die vergleichsweise geringe Kardiotoxizität von Mitoxantron gegenüber Anthracyclinen erklärt. Mitoxantron besitzt neben seiner antineoplastischen Wirksamkeit auch antivirale, anti-bakterielle, antiprotozoale und selektive immunmodulierende Eigenschaften [20].

Rituximab (ATC: L01XC02, Handelsname: MabThera[®]) Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf > 95 % aller Zellen von Non Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert. CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben.

CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten. Das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch eine oder mehrere Bindungen, die durch einen oder mehrere Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst. Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von MabThera[®] unter den Normalwert. Bei Patienten, die wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren, begannen sich die B-Zellen innerhalb von sechs Monaten Behandlung zu regenerieren, wobei im Allgemeinen innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen wurden. Dies kann allerdings bei manchen Patienten auch einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen (bis zu einer medianen Regenerationszeit von 23 Monaten nach der Induktionstherapie) [26, 27].

Obinutuzumab (ATC: L01XC15, Handelsname: Gazyvaro[®]) Die aktive Substanz von Gazyvaro[®] ist Obinutuzumab, ein rekombinanter monoklonaler Antikörper. Obinutuzumab hat das CD20- transmembrane Antigen auf der Oberfläche von nicht-malignen und malignen prä-B und reifen B-Lymphozyten zum Ziel. Es handelt es sich um einen mittels Proteinglykosylierung hergestellten, vollständig humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der an den extrazellulären Bereich des CD20-Antigens von malignen B-Zellen bindet. Die künstlich erzeugten Kohlehydratanteile im Fc-Bereich des Antikörpers tragen zur höheren Affinität für Fc-Rezeptoren auf den Monozyten bei, was wiederum zu einer verstärkten, antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität führt. Außerdem kann eine Sequenzmodifikation innerhalb der veränderlichen Gerüstbereiche zu einer starken, die Apoptose auslösenden Wirkung des Antikörpers auf die malignen CD20-exprimierenden Zellen beitragen [12]. In nicht-klinischen Studien induzierte Obinutuzumab den direkten Zelltod und vermittelte die Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und die Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) [21].

Ofatumumab (ATC: L01XC10, Handelsname: Arzerra[®]) Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch an ein bestimmtes Epitop bindet, das beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls, die kleine und die große, umfasst. Das CD20-Molekül ist ein transmembranäres Phosphoprotein, das von B-Lymphozyten vom Prä-B- bis zum reifen B-Lymphozytenstadium und auf B-Zell-Tumoren exprimiert wird. B-Zelltumore umfassen die CLL (im Allgemeinen mit niedrigerer CD20-Expression assoziiert) und Non Hodgkin-Lymphome (von denen über 90 % eine starke CD20-Expression aufweisen). Das CD20-Molekül wird nicht von der Zelloberfläche abgelöst und wird nach Antikörperbindung nicht internalisiert. Die Bindung von Ofatumumab an das CD20-Epitop proximal zur Membran induziert die Anziehung und Aktivierung des Komplement-Systems auf der Zelloberfläche, die die Komplement-abhängige Zytotoxizität auslöst und zu einer Lyse der Tumorzellen führt.

Ofatumumab zeigte eine relevante Lyse von Zellen mit hohem Expressionsgrad an Komplement-Deaktivierungsmolekülen. Weiterhin wurde für Ofatumumab gezeigt, dass es eine Lyse sowohl von Zellen mit hoher als auch niedriger CD20-Expression als auch von Rituximab-Resistenten Zellen induziert. Zusätzlich ermöglicht die Bindung von Ofatumumab die Attraktion von natürlichen Killerzellen und damit die Zelltod-Induktion durch eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität [22, 23].

Temsirolimus (ATC: L01XE09, Handelsname: Torisel[®]) ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), der an ein intrazelluläres Protein (FKBP-12) bindet. Der Protein-Temsirolimus-Komplex bindet an und hemmt die Aktivität von mTOR, welches die Zellteilung kontrolliert. In vitro kann Temsirolimus in hohen Konzentrationen (10 bis 20 µM) auch in Abwesenheit von FKBP-12 an mTOR binden und dieses hemmen. Es wurde eine biphasische Dosisantwort der Hemmung des Zellwachstums beobachtet. Hohe Konzentrationen führten in vitro zu einer vollständigen Hemmung des Zellwachstums, wohingegen eine Hemmung nur durch den FKBP-12/Temsirolimus-Komplex zu einer etwa 50 %-igen Abnahme der Zellproliferation führte. Die Hemmung der mTOR- Aktivität führt bei nanomolaren Konzentrationen zu einer Wachstumsverzögerung und bei mikromolaren Konzentrationen zu einer Wachstumshemmung in der G1-Phase bei behandelten Tumorzellen, die durch die selektive Unterbrechung der Translation von Proteinen, die den Zellzyklus regulieren, wie Cycline des D-Typs, c-myc, und Ornithin-Decarboxylase, bedingt wird. Wenn die mTOR-Aktivität gehemmt wird, ist seine Fähigkeit zur Phosphorylierung und damit zur Kontrolle der Aktivität der Translationsfaktoren von Proteinen, die die Zellteilung kontrollieren (4E-BP1 und S6K, beide *downstream* von mTOR im PI 3-Kinase/AKT-Pfad), blockiert. Zusätzlich zur Regulation der Zellzyklus-Proteine kann mTOR die Translation von Faktoren, die durch Hypoxie induziert werden, HIF-1 und HIF-2 alpha, regulieren. Diese Transkriptionsfaktoren regulieren die Fähigkeit des Tumors, sich an hypoxische Mikroumgebungen anzupassen und den angiogenen Faktor *vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor* (VEGF) zu produzieren. Der Antitumoreffekt von Temsirolimus kann daher auch zum Teil von seiner Fähigkeit herrühren, die Spiegel von HIF und VEGF im Tumor oder der Tumormikroumgebung zu erniedrigen, wodurch die Entwicklung von Blutgefäßen beeinträchtigt wird [28].

Chemische und pharmakologische Abgrenzung von Ibrutinib in der Indikation CLL

Aufgrund der oben dargestellten Wirkmechanismen wird ersichtlich, dass es sich bei Ibrutinib um einen neuen Wirkmechanismus handelt und Ibrutinib insofern nicht mit den bisher bestehenden Wirkstoffen in der Indikation der CLL vergleichbar ist. Einzig der Wirkstoff Idelalisib gehört in die gleiche Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Während Ibrutinib ein oral verfügbarer Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ist, wirkt Idelalisib als oraler Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) Delta. Die delta-Isoform der PI3K ist auf Zellen hämatopoetischen Ursprungs beschränkt, in denen sie für die Proliferation und das Überleben von B-Lymphozyten eine wichtige Funktion erfüllt [31].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die bestehenden Unterschiede der Wirkmechanismen von Ibrutinib und Idelalisib.

Tabelle 2-5: Unterschiede im Wirkmechanismus

Ibrutinib	Idelalisib
<ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib ist ein kovalenter Inhibitor der BTK, die eine entscheidende Kinase in dem Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors für das Überleben von Tumorzellen und deren Proliferation darstellt - Ibrutinib bindet irreversibel und kovalent an ein Cystinrest und inhibiert die enzymatische Aktivität der BTK 	<ul style="list-style-type: none"> - zielgerichteter, hochgradig selektiver oraler Inhibitor der PI3K Delta
BTK	PI3K Delta
<ul style="list-style-type: none"> - BTK wird hauptsächlich in B-Zellen exprimiert - wichtiges Signalmolekül für den Signalweg des B-Zell-Antigen- und des Zytokin-Rezeptors - der B-Zell-Rezeptor-Signalweg ist in die Pathogenese unterschiedlicher B-Zell-Malignitäten involviert, u.a. CLL und MCL - die pivotale Rolle der BTK besteht in der Aktivierung von Signalwegen für den B-Zell-Transport, der Chemotaxis sowie den Adhäsionsprozesses - die BTK Inhibierung führt zu einer Blockade des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, induziert die Apoptose und blockiert den Adhäsionsprozess - zentrale Rolle in der B-Zell-Formation (Bindung an A-Gamma-Globulin) - selektive Bindung maligner B-Zellen an BTK ist von Vorteil, off-target-Effekte von PI3K sind nicht bekannt 	<ul style="list-style-type: none"> - PI3K wird nicht nur in B-Zellen, sondern auch in anderen Immunzellen (T- und NK-Zellen) exprimiert - entscheidend für die Aktivierung, Proliferation und das Überleben von B-Lymphozyten - spielt eine entscheidende Rolle im <i>Homing</i> und der Retention von B-Zellen in lymphoiden Geweben - zeigt Hyperaktivität in einer Reihe entarteter B-Zellen und führt zur deren Proliferation und Überleben sowie zur Migration lymphoiden Gewebes - ist ebenfalls ein Bestandteil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, jedoch von nachrangiger Natur als die BTK; exakte Bedeutung im Gegensatz zur BTK noch nicht hinreichend bekannt

Bewertung der Vergleichbarkeit von Ibrutinib mit bereits auf dem Markt befindlichen patentgeschützten Arzneimitteln

Im Rahmen der Zulassung hat die *European Medicines Agency* eine Beurteilung der Vergleichbarkeit mit bereits auf dem Markt befindlichen patentgeschützten Arzneimitteln für Seltene Leiden (sog. *Orphan Drugs*) vorgenommen. Sie kommt dabei zu dem Entschluss, dass Ibrutinib als nicht vergleichbar mit Torisel®, Arzerra® und Gazyvaro® hinsichtlich Wirkmechanismus und Molekülstruktur betrachtet werden (Tabelle 2-6).

Tabelle 2-6: Vergleichbarkeit von Ibrutinib mit anderen patentgeschützten Orphan Drugs

Zu bewertendes Arzneimittel	Andere für seltene Erkrankung zugelassene Arzneimittel	Indikation	Vergleichbarkeit
IMBRUVICA® Ibrutinib	Torisel® Temsilolimus	MCL	NICHT VERGLEICHBAR hinsichtlich Wirkmechanismus, molekularer Hauptstruktur
	Arzerra® Ofatumumab	CLL	NICHT VERGLEICHBAR hinsichtlich Wirkmechanismus, molekularer Hauptstruktur
	Gazyvaro® Obinutuzumab	CLL	NICHT VERGLEICHBAR hinsichtlich Wirkmechanismus, molekularer Hauptstruktur
Quelle: [12]			

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	ja	17.10.2014	A
IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	ja	17.10.2014	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von IMBRUVICA[®] entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung und des *Orphan Drug Status* wurden der Internetseite der *European Medical Agency* (EMA) entnommen (<http://www.ema.europa.eu/>).

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 2-8 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 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 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 diesen Abschnitt war es, publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben für das Arzneimittel und die zugelassenen Anwendungsgebiete zu identifizieren. Der Suchraum wurde hierfür auf eine unsystematische, orientierende Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Die Auswahl erfolgte nach bestverfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

Für Abschnitt 2.1.1

Die Informationen wurden dem Fachinformationstext für IMBRUVICA[®] entnommen [30], da dieser die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält.

Für Abschnitt 2.1.2

Die wesentlichen Angaben zu Wirkstoffen und Wirkmechanismen wurden Reviews und klinischen Studien [1, 32, 4-6, 8-11, 31] sowie Fachinformationen [13-18, 20, 22-29] entnommen.

Die Fachinformationen wurden der Datenquelle: <http://www.fachinfo.de> mit dem jeweiligen Suchbegriff der Wirkstoffe entnommen.

Angaben zur Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation sind auf der Seite des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) frei zugänglich nachzulesen. Datenquelle: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html [33], als Suchbegriff wurde der jeweilige Wirkstoffname verwendet.

Für den Vergleich und die Differenzierung der Wirkweisen von Ibrutinib mit anderen Wirkstoffen wurde als Quelle das beim CHMP eingereichte Gutachten verwendet [12].

Die Angaben zu verfügbaren und vergleichbaren Therapien sind in den gültigen Leitlinien nachzulesen, welche öffentlich zugänglich sind. Datenquelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [34], Suchbegriff: (CLL [Title/Abstract] AND therapy [Title/Abstract]).

Für Abschnitt 2.2

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für IMBRUVICA[®] entnommen [30].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. J. C. Chavez, E. Sahakian & J. Pinilla-Ibarz 2013. Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *Core evidence*, 8, 37-45.
2. J. A. Burger & J. J. Buggy 2013. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765). *Leukemia & lymphoma*, 54, 2385-91.
3. L. Chen, L. Huynh, J. Apgar, L. Tang, L. Rassenti, A. Weiss & T. J. Kipps 2008. ZAP-70 enhances IgM signaling independent of its kinase activity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 111, 2685-92.
4. S. J. Richardson, C. Matthews, M. A. Catherwood, H. D. Alexander, B. S. Carey, J. Farrugia, A. Gardiner, S. Mould, D. Oscier, J. A. Copplestone & A. G. Prentice 2006. ZAP-70 expression is associated with enhanced ability to respond to migratory and survival signals in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*, 107, 3584-92.
5. S. E. Herman, A. L. Gordon, E. Hertlein, A. Ramanunni, X. Zhang, S. Jaglowski, J. Flynn, J. Jones, K. A. Blum, J. J. Buggy, A. Hamdy, A. J. Johnson & J. C. Byrd 2011. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*, 117, 6287-96.
6. D. Vetrie, I. Vorechovsky, P. Sideras, J. Holland, A. Davies, F. Flinter, L. Hammarstrom, C. Kinnon, R. Levinsky, M. Bobrow & et al. 1993. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*, 361, 226-33.
7. M. E. Conley, A. K. Dobbs, D. M. Farmer, S. Kilic, K. Paris, S. Grigoriadou, E. Coustan-Smith, V. Howard & D. Campana 2009. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annual review of immunology*, 27, 199-227.
8. L. A. Honigberg, A. M. Smith, M. Sirisawad, E. Verner, D. Loury, B. Chang, S. Li, Z. Pan, D. H. Thamm, R. A. Miller & J. J. Buggy 2010. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 13075-80.
9. R. H. Advani, J. J. Buggy, J. P. Sharman, S. M. Smith, T. E. Boyd, B. Grant, K. S. Kolibaba, R. R. Furman, S. Rodriguez, B. Y. Chang, J. Sukbuntherng, R. Izumi, A. Hamdy, E. Hedrick & N. H. Fowler 2013. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31, 88-94.
10. S. Ponader, S. S. Chen, J. J. Buggy, K. Balakrishnan, V. Gandhi, W. G. Wierda, M. J. Keating, S. O'Brien, N. Chiorazzi & J. A. Burger 2012. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*, 119, 1182-9.
11. M. F. de Rooij, A. Kuil, C. R. Geest, E. Eldering, B. Y. Chang, J. J. Buggy, S. T. Pals & M. Spaargaren 2012. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell

- receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 119, 2590-4.
12. European Medicines Agency 2014. IMBRUVICA: Aktualisiertes Gutachten hinsichtlich Vergleichbarkeit mit Torisel (Temsirolimus), Arzerra (Ofatumumab) und Gazyvaro (Obinutuzumab).
 13. Fachinformation. Mundipharma 2010. Bendamustinhydrochlorid (Levact®) 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
 14. Fachinformation. Aspen 2012. Chlorambucil (Leukeran®) 2 mg Filmtabletten.
 15. Fachinformation. Baxter Oncology 2013. Cyclophosphamid (Endoxan).
 16. Fachinformation. cell pharm 2014. ARA-cell 40, 100 mg Injektion.
 17. Fachinformation. Accord 2013. Doxorubicinhydrochlorid (DOXORUBICIN ACCORD) 2 mg/ml.
 18. Fachinformation. Medac 2009. Fludarabinphosphat (Fludarabinmedac).
 19. Fachinformation. Gilead 2014. Idelalisib (Zydelig®) 100 mg und 150 mg Filmtabletten.
 20. Fachinformation. Teva 2012. Mitoxantronhydrochlorid (Mitoxantron Teva®) 2 mg/ml Injektionslösung.
 21. Roche EPAR Obinutuzumab Gazyvaro 1,000 mg concentrate for solution for infusion.
 22. Fachinformation. GlaxoSmithKline 2013. Ofatumumab (Arzerra®) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
 23. Fachinformation. GlaxoSmithKline 2013. Ofatumumab (Arzerra®) 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
 24. Fachinformation. Merck 2013. Prednisolon (Decortin®) H Tabletten.
 25. Fachinformation. Merck 2013. Prednison (Decortin®) Tabletten.
 26. Fachinformation. Roche 2014. Rituximab (MabThera®) SC.
 27. Fachinformation. Roche 2014. Rituximab (MabThera®) i.v.
 28. Fachinformation. Pfizer 2013. Temsirolimus (Torisel®) 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.
 29. Fachinformation. Teva 2011. Vincristinsulfat (Vincristinsulfat-Teva®) 1 mg/ml Injektionslösung.
 30. Fachinformation. Janssen-Cilag 2014. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln.
 31. R. Lapalombella, A. Gowda, T. Joshi, N. Mehter, C. Cheney, A. Lehman, C. S. Chen, A. J. Johnson, M. A. Caligiuri, S. Tridandapani, N. Muthusamy & J. C. Byrd 2009. The humanized CD40 antibody SGN-40 demonstrates pre-clinical activity that is enhanced by lenalidomide in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 144, 848-55.
 32. L. Chen, G. Widhopf, L. Huynh, L. Rassenti, K. R. Rai, A. Weiss & T. J. Kipps 2002. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 100, 4609-14.
 33. AOK. 2014. *Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)- Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen* [Online]. http://www.wido.de/amtl_atc-code.html.
 34. US National Library of Medicine; National Institutes of Health. *PubMed.gov* [Online]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.