

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
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 .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für Gazyvaro® .....	7
Tabelle 2-3: Unterscheidungsmerkmale Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörper [modifiziert nach (22)] .....	9
Tabelle 2-4: Arzneimittel mit Zulassung oder Relevanz im deutschen Versorgungskontext im Anwendungsgebiet und zugehöriger ATC-Code .....	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis (Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose)
AK	Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
C1q	Komplementfaktor
CD20	Cluster of differentiation 20-antigen (Unterscheidungsgruppe 20-Antigen)
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (Komplementabhängige Zytotoxizität)
CHOP	Kombination der Chemotherapeutika: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COP/CVP	Kombination der Chemotherapeutika: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
DCD	Direct cell death (direkter Zelltod)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPAR	European Public Assessment Report
Fc	Fragment crystallisable (kristallisierbares Fragment)
FcγRIIIa	Fcγ-Receptor IIIa
FCM	Kombination der Chemotherapeutika: Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron
FL	Follikuläres Lymphom
IgG	Immunglobulin G
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
mAK	Monoklonaler Antikörper
MCP	Kombination der Chemotherapeutika: Mitoxantron, Chlorambucil und Prednisolon
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PCD	Programmed cell death (programmierter Zelltod)
PI3-K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
RNS	Ribonukleinsäure

## 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>	<b>Obinutuzumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Gazyvaro<sup>®</sup></b> 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC15</b>

*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 Gazyvaro®

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10048686	EU/1/14/937/001	Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml vor Verdünnung	1 Durchstechflasche

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist ein humanisierter, monoklonaler, glykomodifizierter Anti-CD20-Antikörper (CD20, Cluster of differentiation 20-antigen). Durch die Strukturveränderungen wurde ein optimiertes sogenanntes Typ-II-Bindungsverhalten erreicht. Er wurde gezielt zur Verbesserung der Therapie für Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen entwickelt.

Ungefähr 95% der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome exprimieren das CD20-Antigen auf der Oberfläche der entarteten B-Lymphozyten (1). CD20 ist ein membrandurchspannendes Phosphoprotein, das eine Rolle in der Entwicklung, der Differenzierung sowie der Funktion der B-Lymphozyten spielt (2-4). Die Lokalisation auf der Zelloberfläche sowie eine ausreichend hohe Expressionsrate haben dazu geführt, dass sich CD20 als optimale Zielstruktur zur Behandlung der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome etabliert hat. CD20 ist in seiner Expression auf Prä-B-Zellen und reife B-Zellen beschränkt. Es wird weder von Vorläuferzellen der lymphatischen Zellreihe noch von Plasmazellen exprimiert (4). Daher bleiben wesentliche Funktionen des körpereigenen spezifischen Abwehrsystems erhalten. Durch solch eine zielgerichtete Therapie wird im Vergleich zu einer rein zytostatischen Therapie eine deutlich höhere Spezifität erzielt und zytotoxische Nebenwirkungen vermindert.

Obinutuzumab ist der erste Typ-II-CD20-mAK (mAK = monoklonaler Antikörper) in der Lymphomtherapie und weist eine Reihe an Unterscheidungsmerkmalen gegenüber anderen Anti-CD20-mAK auf (5).



Die Hauptunterschiede zwischen Obinutuzumab und anderen Anti-CD20-Antikörpern sind:

- das Typ-II-Bindungsverhalten an das CD20-Antigen im Rahmen der Humanisierung des murinen IgG1-mAK (IgG, Immunglobulin G) (6, 7)
- eine Optimierung des nativen Glykosylierungsmusters (sogenanntes Glycoengineering), wodurch Obinutuzumab eine erhöhte Affinität für den Rezeptor FcγRIIIa (Fcγ-Receptor IIIa) aufweist (6, 7)

Allgemein zerstören therapeutisch wirksame mAK nach Bindung an CD20 die abnorm vermehrten malignen B-Lymphozyten direkt wie auch indirekt via Effektor-Zellen. Diese zytotoxische Aktivität lässt sich im Wesentlichen auf drei Haupt-Mechanismen zurückführen:

- 1) Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) und Phagozytose (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis): nach Bindung des Anti-CD20-mAK an FcγRIIIa wird der Fc-Anteil des Anti-CD20-mAK von Effektorzellen erkannt. Bei der ADCC sind dies vor allem natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten. Es kommt zur Freisetzung von porenformenden und zytotoxischen Substanzen aus zytoplasmatischen Vesikeln der Effektorzellen und damit zum Zelltod der attackierten Zelle (8). Bei ADCP sind Makrophagen und Monozyten beteiligt, die zur Phagozytose und damit Zerstörung markierter B-Lymphozyten angeregt werden. Die durch das Glycoengineering erreichte Modifikation von Obinutuzumab resultiert in einem erheblich veränderten Wirkmechanismus und führt zu 100-fach stärkerer ADCC-Aktivität im Vergleich zu Typ-I-Anti-CD20-mAK wie Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) und Ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>) (9, 10).
- 2) Direkter Zelltod (DCD, direct cell death): Der direkte Zelltod verläuft ohne Beteiligung von Effektorzellen oder zusätzlichen Serumproteinen und wird direkt durch die Bindung des mAK an CD20 auf der Oberfläche der B-Lymphozyten ausgelöst. Diese Bindung induziert den Zelltod durch Aktivierung von Lysosomen, durch Apoptose oder durch Selbstzerstörung, die sog. homotypische Aggregation, welche durch Umorganisation des Zellgerüsts in den B-Zellen zu einer Verbindung der B-Zellen untereinander und nachfolgend zu einer Apoptose-unabhängigen Zerstörung der B-Zellen führt (8). Es kommt hierbei nicht – wie für die Apoptose typisch – zur Caspasen und Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)-abhängigen Fragmentierung. Daher scheint der Wirkmechanismus von Obinutuzumab zumindest teilweise von der klassischen Apoptose unabhängig zu sein und wird nicht durch Resistenzmechanismen gegenüber dieser herabgesetzt (11, 12).
- 3) Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC, complement-dependent cytotoxicity): Durch Bindung des mAK an CD20 erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems. Es kommt zur Ausbildung des sogenannten Membrane-attack-complex, eines transmembranösen Tunnelproteins, welches zur osmotischen Lyse (Zerstörung) der Zielzelle führt (8).

Obinutuzumab weist eine 50fach höhere Affinität als nicht-glykomodifizierte Anti-CD20-mAK zum FcγRIIIa auf der Oberfläche von Effektorzellen auf, was zu einer verstärkten Anziehung, Bindung und deren Aktivierung führt (6, 13, 14).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Obinutuzumab bietet bei begrenzter Therapiedauer und bekannter Sicherheit für einen Großteil der Patienten eine lange progressionsfreie, für viele auch therapiefreie Zeit, bei erhaltener Lebensqualität.

Rituximab ist der bislang einzige zugelassene Wirkstoff in der Erstlinientherapie des FL, welcher der gleichen ATC-Code-Gruppe wie Obinutuzumab angehört (15, 16). Die Unterschiede zwischen Rituximab und Obinutuzumab bilden sich in der Differenzierung zwischen Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-mAK ab. Während CDC und ADCC als Hauptmechanismen für Typ-I-anti-CD20-Antikörper diskutiert werden, sind für Typ-II-anti-CD20-Antikörper wie Obinutuzumab vorwiegend DCD und ADCC die beiden wirksamkeitsbestimmenden Komponenten (17-19). Obinutuzumab ist der erste zugelassene Typ-II-Anti-CD20-mAK in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen und weist das für einen Typ-II-Anti-CD20-mAK charakteristische Wirkprofil auf (5, 6, 17-21). Obinutuzumab ist deutlich effektiver in selektiver B-Zell-Depletion als Rituximab (6). Die gesteigerte Wirksamkeit ist auf andere Bindungseigenschaften und Rezeptoraffinität zurückzuführen (6, 20, 21). Die generellen Unterscheidungsmerkmale zwischen Typ-I- und Typ-II-Antikörper sind in Tabelle 2-3 aufgeführt.

Tabelle 2-3: Unterscheidungsmerkmale Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörper [modifiziert nach (22)]

<b>Typ-I-Antikörper</b> (Rituximab)	<b>Typ-II-Antikörper</b> (Obinutuzumab)
Klasse-I-Epitop (Bindungsstelle)	Klasse-II-Epitop (Bindungsstelle)
Volle Bindungskapazität	Halbe Bindungskapazität
Induktion von ADCC	100-fach erhöhte Induktion von ADCC
Induktion von DCD durch <i>Klassische Apoptose</i> Schwache homotypische Aggregation	Ausgeprägte Induktion von DCD durch <i>Ausgeprägte homotypische Aggregation</i> (Apoptose-unabhängig)
Verlagerung von CD20 in Lipid Rafts und damit <i>ausgeprägte CDC</i>	Keine Verlagerung von CD20 in Lipid Rafts, damit <i>geringe CDC</i>

Die derzeit in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms bzw. (indolenten) Non-Hodgkin-Lymphoms (iNHL) umfassen neben den monoklonalen Antikörpern auch die Zytostatika der Gruppen der Alkaloide, Alkylanzien, Anthrazykline und Purinanaloga, sowie Interferone und Glukokortikoide. Die Zulassung allein bildet jedoch nicht den Therapiestandard in Deutschland ab.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In der nachfolgenden Tabelle 2-4 werden alle Medikamente mit Zulassung im Anwendungsgebiet aufgeführt sowie Arzneimittel in der Versorgungsrealität.

Tabelle 2-4: Arzneimittel mit Zulassung oder Relevanz im deutschen Versorgungskontext im Anwendungsgebiet und zugehöriger ATC-Code

Wirkstoff	ATC-Code	Anwendungsgebiet bezogen auf Non-Hodgkin-Lymphome
<b>Alkaloide</b>		
Vinblastin (23)	L01CA01	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
Vincristin (24)	L01CA02	Vincristinsulfat wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
<b>Alkylanzien</b>		
Chlorambucil (25)	L01AA02	Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome.
Cyclophosphamid (26)	L01AA01	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome.
Bendamustin (27)	L01AA09	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Behandlung mit Rituximab oder mit einem Rituximab-haltigen Regime.
<b>Anthrazykline</b>		
Doxorubicin (28)	L01DB01	Doxorubicin ist zur Behandlung der folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome.
Mitoxantron (29)	L01DB07	Non-Hodgkin-Lymphome
<b>Purinanaloga</b>		
Fludarabin (30, 31)	L01B B05	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL.
<b>Monoklonale Antikörper</b>		
Rituximab MabThera® (15, 32)	L01XC02	<u>MabThera i.v.</u> 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. <u>MabThera SC:</u> Die subkutane Darreichungsform von MabThera wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) angewendet. 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Rituximab Truxima® (16)	L01XC02	Truxima ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt. Eine Truxima-Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.
<b>Interferone</b>		
Interferon alfa 2a (33)	L03AB04	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
Interferon alfa 2b (34)	L03AB05	Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.
<b>Glukokortikoide</b>		
Prednison (35)	H02AB07	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
Prednisolon (36)	H02AB06	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

Während Obinutuzumab spezifisch an denjenigen Zelltyp bindet, aus der die entarteten Zellen stammen, greifen Zytostatika ubiquitär und unspezifisch in Zellteilung und Zellreparatur ein. Dies kann neben malignen Zellen auch proliferierende Zellen gesunden Gewebes, insbesondere das Knochenmark, das Epithel des Gastrointestinaltraktes sowie die Haut und Haarfollikel betreffen und zu Nebenwirkungen wie Infektanfälligkeit, Diarrhoe oder Alopezie führen. Ferner sind hepatotoxisch, kardio- und neurotoxisch bedingte Nebenwirkungen nicht unüblich.

**Alkaloide**Vinblastin und Vincristin

Vincristin und Vinblastin gehören zu der Gruppe der Alkaloide, welche klassische „Spindelgifte“ und somit Mitosehemmer sind. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren (24). Für Vinblastin liegt keine Evidenz aus kontrollierten Studien in der Behandlung von iNHL vor und es wird im Rahmen von Therapieprotokollen zum Beispiel bei Hodgkin-Lymphomen angewandt. Vincristin wird bei der Therapie von iNHL vor allem in standardisierten Therapieprotokollen (CHOP, COP/CVP) als Kombinationspartner von Rituximab eingesetzt (37-39).

## **Alkylanzien**

### Chlorambucil und Cyclophosphamid

Chlorambucil und Cyclophosphamid werden im Rahmen einer Behandlung des folliculären Lymphoms als Kombinationspartner mit Rituximab in Therapieprotokollen für die Erstlinientherapie angewandt (CHOP, MCP, FCM) (37-39).

### Bendamustin

Bendamustin ist in den aktuell gültigen Therapieleitlinien ebenfalls im Rahmen der Erstlinientherapie als Kombinationspartner empfohlen (37-39). Bendamustin ist eine alkylierende Substanz, die den für Stickstoff-Lost-Verbindungen charakteristischen 2-Chlorethylamin-Rest aufweist. Die Wirkung von Bendamustin beruht im Wesentlichen auf einer Querverbindung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung, wodurch die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gehemmt werden. Der ebenfalls enthaltene Benzimidazol-Ring soll als Purin-Analogon dem Molekül darüber hinaus die Eigenschaften eines Antimetaboliten verleihen, wobei dieser zweite Mechanismus umstritten ist (27, 40, 41).

## **Anthrazykline**

### Doxorubicin

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Es entfaltet seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen, insbesondere die DNS-Interkalation, die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale. Diese wirken sich alle auf die DNS-Synthese aus: Die Interkalation (Einschiebung des Moleküls in die Doppelhelix der DNS zwischen benachbarte Basenpaare) des Doxorubicin führt zur sterischen Hinderung von RNS (Ribonukleinsäure)- und DNS-Polymerasen und damit zur Störung der Replikation und Transkription. Durch die Hemmung der Topoisomerase II kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNS-Helix. Die DNA-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal OH zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge (28). Doxorubicin ist Bestandteil von Therapieprotokollen in der Lymphomtherapie, wird jedoch nicht als Monotherapie eingesetzt oder empfohlen (37-39).

### Mitoxantron

Mitoxantronhydrochlorid ist ein synthetisches Anthracendion. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Mitoxantron die DNS interkaliert und darüber hinaus Quervernetzungen innerhalb und zwischen den DNS-Strängen hervorruft. Es wird ein Zusammenhang mit der Hemmung der Nukleinsäure-Synthese angenommen. Mitoxantron ist ein Inhibitor der DNS- und RNS-Synthese. Die tumorzerstörende Wirkung von Mitoxantron ist Zellzyklus-(Phasen)-unspezifisch. Die Substanz führt zu einer Blockierung des Zellzyklus in der G2-Phase mit einer Zunahme an zellulärer RNS und Polyploidie (29). Mitoxantron wird in der Therapie der NHL in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid bzw. Chlorambucil, Prednisolon und in Kombination mit Rituximab als Therapieprotokoll R-FCM bzw. R-MCP in der Erstlinientherapie angewandt (37-39).

## **Purinanaloga**

### Fludarabin

Purinanaloga gehören zur Gruppe der Antimetabolite und hemmen durch ihre physiologische Molekülstruktur und ihren Einbau als „falsche Bausteine“ die Nukleinsäuresynthese. Fludarabinphosphat wird dephosphoryliert. Dieses wird in die Zellen aufgenommen und intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat phosphoryliert. Dieser Metabolit verhindert die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, DNS-Polymerase sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Die Aktivität der RNS-Polymerase II wird ebenfalls partiell gehemmt und dadurch die Proteinsynthese reduziert (31). Als Off-Label-Indikation kann Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL der B-Zellreihe (CD20-positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmozytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab) eingesetzt werden (30).

## **Monoklonale Antikörper**

### Rituximab

Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) ist ein chimärer monoklonaler IgG1 Anti-CD20-mAK, mit Typ-I-Bindungsverhalten, der seit 1998 in Europa zugelassen ist und die onkologische Therapie vor allem CD20-positiver NHL, zumeist in Kombination mit Chemotherapie, nachhaltig verändert hat (37-39, 42-46).

Für das folliculäre Lymphom erhielt MabThera<sup>®</sup> 1998 die europaweite Zulassung für die Behandlung nach einer Erstlinientherapie, 2004 auch erstmalig für nicht vorbehandelte Patienten, und respektiv in 2006 und 2010 die zugehörige Erhaltungstherapie (47). Rituximab wirkt über die Bindung an CD20 auf B-Lymphozyten und erwirkt den Zelltod in erster Linie über CDC bzw. über die Induktion von Apoptose sowie in geringem Ausmaß über die Induktion eines DCD (2, 48). Seit 2017 ist ein erstes Biosimilar (Truxima<sup>®</sup>) zugelassen (16).

## Interferone

### Interferon alfa 2 a und Interferon alfa 2b

Interferon alfa 2a sowie Interferon alfa 2b sind Zytokine, die auch natürlicherweise insbesondere von Leukozyten (Monozyten, Makrophagen, B-Lymphozyten) synthetisiert werden. Diese wirken immunmodulatorisch durch die Aktivierung natürlicher Killerzellen, Makrophagen und zytotoxischer T-Zellen sowie antiproliferativ durch Hemmung der Teilungsaktivität von Tumorzellen. Interferon alfa 2a und 2b sind für folliculäre Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) als Kombinationspartner zu CHOP-ähnlichen Therapieprotokollen zugelassen. Die Hinzugabe von Rituximab in der Erstlinientherapie zu bestehenden Chemotherapieprotokollen hat Interferone bei höherer Wirksamkeit und geringerer Toxizität abgelöst, sodass Interferone im heutigen Versorgungskontext eine untergeordnete Rolle einnehmen (49).

## 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>
Gazyvaro <sup>®</sup> in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro <sup>®</sup> Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen, wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem folliculärem Lymphom (siehe Abschnitt 5.1) (Abschnitt 5.1: Patienten mit einem Follikulären Lymphom Grad 3b wurden ausgeschlossen)	ja	18.09.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>) (50).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><u>Chronische lymphatische Leukämie (CLL)</u>            Gazyvaro<sup>®</sup> in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).            (referenzierter Abschnitt in 5.1: Vor der Aufnahme in die Studie musste bei den Patienten eine CD20+ CLL und eine Begleiterkrankung nachweisbar sein, die durch einen oder beide der folgenden Parameter definiert wurde: ein Komorbiditätsscore (CIRS) &gt; 6 oder eine reduzierte Nierenfunktion, gemessen als CrCl &lt;70 ml/min. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria [NCI-CTC] für unerwünschte Ereignisse Grad 3 in Leberfunktionstestungen [AST, ALT &gt;5 x des oberen Normalwertes für &gt;2 Wochen; Bilirubin &gt; 3 x des oberen Normalwertes]) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl &lt;30 ml/min) wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem oder mehreren einzelnen Organ/System-Einschränkungen mit einem Wert von 4 gemäß der CIRS Definition, außer Einschränkungen bzgl. Augen, Ohren, Nase, Hals und Kehlkopf, wurden ausgeschlossen).</p>	23.07.2014
<p><u>Follikuläres Lymphom (FL)</u>            Gazyvaro<sup>®</sup> in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro<sup>®</sup> Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.</p>	13.06.2016

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem



*neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) (50).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Ziel der Informationsbeschaffung für das Modul 2 war es, publizierte Daten zu anderen zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet und allgemeine Angaben zum Wirkmechanismus sowie zur Differenzierung zu anderen monoklonalen Antikörpern zu identifizieren. Dafür wurden Recherchen im wissenschaftlichen Fachportal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt. Darüber hinaus sind der EPAR von Obinutuzumab und die aktuellen Fachinformationen der beschriebenen Arzneimittel als Informationsquellen herangezogen worden (15, 16, 23-29, 31-36, 50, 51).

Abschnitt 2.1.1: Die administrativen Angaben sind der Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) entnommen (50).

Abschnitt 2.1.2: Die Informationen zum Wirkmechanismus entstammen dem Clinical Overview (52), den zitierten wissenschaftlichen Artikeln sowie den jeweiligen aktuellen Fachinformationen der beschriebenen Arzneimittel (15, 16, 23-29, 31-36, 50).

Abschnitt 2.2: Die Angaben zu zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der aktuellen Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) entnommen (50).

### **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. Davis, T.A., Czerwinski, D.K., Levy, R. Therapy of B-cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. 1999 Mar. In: Clin Cancer Res. [611-5].
2. Cragg, M.S., Walshe, C.A., Ivanov, A.O., Glennie, M.J. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. 2005. In: Curr Dir Autoimmun. 2004/11/27. [140-74]. DOI: 10.1159/000082102.
3. Kuijpers, T.W., Bende, R.J., Baars, P.A., Grummels, A., Derks, I.A., Dolman, K.M., et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. 2010 Jan. In: The Journal of clinical investigation. [214-22]. DOI: 10.1172/JCI40231.

4. Tedder, T.F., Engel, P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. 1994 Sep. In: Immunology today. [450-4]. DOI: 10.1016/0167-5699(94)90276-3.
5. Cang, S., Mukhi, N., Wang, K., Liu, D. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. 2012. In: J Hematol Oncol. 2012/10/13. [64]. DOI: 10.1186/1756-8722-5-64.
6. Mössner, E., Brünker, P., Moser, S., Püntener, U., Schmidt, C., Herter, S., et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. 2010 Jun 3. In: Blood. 2010/03/03. [4393-402]. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225979.
7. Davies, J., Jiang, L., Pan, L.Z., LaBarre, M.J., Anderson, D., Reff, M. Expression of GnTIII in a recombinant anti-CD20 CHO production cell line: Expression of antibodies with altered glycoforms leads to an increase in ADCC through higher affinity for FC gamma RIII. 2001 Aug 20. In: Biotechnol Bioeng. 2001/06/19. [288-94].
8. Cragg, M.S., Glennie, M.J. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. 2004 Apr 1. In: Blood. 2003/10/11. [2738-43]. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2031.
9. Herter, S., Herting, F., Mundigl, O., Waldhauer, I., Weinzierl, T., Fauti, T., et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. 2013 Oct. In: Mol Cancer Ther. 2013/07/23. [2031-42]. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182.
10. Kern, D.J., James, B.R., Blackwell, S., Gassner, C., Klein, C., Weiner, G.J. GA101 induces NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity more effectively than rituximab when complement is present. 2013 Nov. In: Leuk Lymphoma. 2013/03/05. [2500-5]. DOI: 10.3109/10428194.2013.781169.
11. Alduaij, W., Ivanov, A., Honeychurch, J., Cheadle, E.J., Potluri, S., Lim, S.H., et al. Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies. 2011 Apr 28. In: Blood. 2011/03/08. [4519-29]. DOI: 10.1182/blood-2010-07-296913.
12. Reslan, L., Dalle, S., Herveau, S., Perrial, E., Dumontet, C. Apoptotic induction by anti-CD20 antibodies in chronic lymphocytic leukemia: comparison of rituximab and obinutuzumab. 2014 Jan. In: Leuk Lymphoma. 2013/03/30. [188-90]. DOI: 10.3109/10428194.2013.788175.
13. Ferrara, C., Stuart, F., Sondermann, P., Brunker, P., Umana, P. The carbohydrate at Fc gamma RIIIa Asn-162. An element required for high affinity binding to non-fucosylated IgG glycoforms. 2006 Feb 24. In: J Biol Chem. [5032-6]. DOI: 10.1074/jbc.M510171200.
14. Umana, P., Moessner, E., Bruenker, P., Unsin, G., Püntener, U., Suter, T., et al. Novel 3(rd) generation humanized type IICD20 antibody with glycoengineered fc and modified elbow hinge for enhanced ADCC and superior apoptosis induction. 2006 Nov 16. In: Blood. [72a-72a].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Roche. Fachinformation MabThera® i.v. (Rituximab), 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand September 2016. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.
16. mundipharma. Fachinformation Truxima® (Rituximab), 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Februar 2017. 2017. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021527>.
17. Boross, P., Leusen, J.H. Mechanisms of action of CD20 antibodies. 2012. In: Am J Cancer Res. 2012/12/12. [676-90].
18. Czuczman, M.S., Gregory, S.A. The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. 2010 Jun. In: Leuk Lymphoma. 2010/04/07. [983-94]. DOI: 10.3109/10428191003717746.
19. James, D.F., Kipps, T.J. Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. 2011 Jul. In: Adv Ther. 2011/07/05. [534-54]. DOI: 10.1007/s12325-011-0032-2.
20. 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. 2013 Jan-Feb. In: MAbs. 2012/12/06. [22-33]. DOI: 10.4161/mabs.22771.
21. Niederfellner, G., Lammens, A., Mundigl, O., Georges, G.J., Schaefer, W., Schwaiger, M., et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. 2011 Jul 14. In: Blood. 2011/03/30. [358-67]. DOI: 10.1182/blood-2010-09-305847.
22. Herting, F., Friess, T., Bader, S., Muth, G., Hölzlwimmer, G., Rieder, N., et al. Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. 2014 2014 Sep 01. In: Leuk Lymphoma. [2151-5160]. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2013.856008>.
23. TEVA. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung; Stand September 2016. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012357>.
24. TEVA. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung; Stand März 2016. 2016. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012352>.
25. aspen. Fachinformation Leukeran® (Chlorambucil) 2 mg Filmtabletten; Stand März 2016. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002596>.
26. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g; Stand Mai 2015. 2015. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020223>.
27. Accord Healthcare Ltd. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 25mg/100mg; Stand März 2017. 2017. [aufgerufen 12.07.2017].
28. Accord Healthcare Ltd. Fachinformation Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. 2016. URL: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell\\_20160622/FI\\_DoxorubicinAccord\\_MR\\_03.06.16.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_DoxorubicinAccord_MR_03.06.16.pdf).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

29. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Novantron® (Mitoxantron) 10mg/5ml, 20mg/10ml; Stand August 2013. 2013. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020357>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.05.2015. 2015. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>.
31. medac. Fachinformation Fludarabinmedac, Stand März 2017. 2017. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010278>.
32. Roche. Fachinformation MabThera® SC (Rituximab), 1.400 mg Lösung zur subkutanen Injektion; Stand Mai 2016. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020083>.
33. Roche. Fachinformation Roferon®-A (Interferon alfa 2a); 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung; Stand Dezember 2016. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/000153>.
34. msd. Fachinformation IntronA® (Interferon alfa 2b); 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung; Stand Dezember 2015. 2015. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/001825>.
35. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednison acis; Stand April 2017. 2017. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013292>.
36. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon acis; Stand April 2017. 2017. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013291>.
37. Dreyling, M., Ghielmini, M., Rule, S., Salles, G., Vitolo, U., Ladetto, M., et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016 Sep. In: Ann Oncol. [v83-v90]. DOI: 10.1093/annonc/mdw400.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Buske, C., Dreyling, M., Herold, M., Lohri, A., Neumeister, P., et al. DGHO-Leitlinie: Follikuläres Lymphom, Stand Januar 2017. 2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html>.
39. NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-cell Lymphomas; Version 3.2017. 2017. [aufgerufen 12.07.2017].
40. Leoni, L.M., Hartley, J.A. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. 2011 Apr. In: Semin Hematol. [S12-23]. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2011.03.003.
41. Leoni, L.M., Bailey, B., Reifert, J., Bendall, H.H., Zeller, R.W., Corbeil, J., et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. 2008 Jan 1. In: Clin Cancer Res. [309-17]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1061.
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Wendtner, C.M., Dreger, P., Gregor, M., Greil, R., Knauf, W.U., et al. DGHO Leitlinie:

- Chronische Lymphatische Leukämie (CLL); Stand Januar 2017. 2017 Januar 2017. [Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/html/index.html>.
43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). DGHO Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Stand November 2014. 2014. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>.
  44. ESMO Guidelines Committee, Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Hillmen, P., et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015. In: *Annals of Oncology*. [aufgerufen 18.07.2017]; [v78-v84]. DOI: 10.1093/annonc/mdv303.
  45. ESMO Guidelines Committee, Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015 Sep. In: *Ann Oncol*. [aufgerufen 18.07.2017]; [v116-25]. DOI: 10.1093/annonc/mdv304.
  46. Wierda, W.G., Zelenetz, A.D., Gordon, L.I., Abramson, J.S., Advani, R.H., Andreadis, C.B., et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2017. 2017 Mar. In: *J Natl Compr Canc Netw*. [293-311].
  47. EMA European Medicines Agency. Mabthera - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; EMA/199424/2015. 2015.
  48. Glennie, M.J., French, R.R., Cragg, M.S., Taylor, R.P. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. 2007 Sep. In: *Mol Immunol*. [3823-37]. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.06.151.
  49. Ghielmini, M. Follicular lymphoma. 2010 Oct. In: *Ann Oncol*. 2010/10/15. [vii151-3]. DOI: 10.1093/annonc/mdq287.
  50. Roche. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand September 2017. 2017.
  51. EMA European Medicines Agency. EPAR Gazyvaro®. 2017. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human\\_med\\_001780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
  52. Roche. Clinical Overview Obinutuzumab (Gazyvaro) in Follicular Lymphoma. 2016.