

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	9
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	25
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	25
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	26
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	27
2.4 Referenzliste für Modul 2	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	8
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL.....	16
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	25
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Venetoclax.....	11
Abbildung 2: Venetoclax ermöglicht eine zielgerichtete Anti-CLL-Behandlung durch direkte Apoptoseinduktion	12
Abbildung 3: Erstlinientherapie der CLL.....	14
Abbildung 4: Zweitlinientherapie der CLL.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (deletion of the short arm of chromosome 17)
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
Ale	Alemtuzumab
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
Ara-A	9-β-D-Arabinofuranosyladenin
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
BAK	B-Zell-Lymphom-2 Antagonist/Killer (Bcl-2-antagonist/killer)
BAX	B-Zell-Lymphom-2-assoziertes Protein X (Bcl-2-associated x protein)
Bcl-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
Bcl-X _L	B-Zell-Lymphom, extra groß (B-cell lymphoma, extra large)
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BenOfa	Bendamustin in Kombination mit Ofatumumab
BenR	Bendamustin in Kombination mit Rituximab
BH3	Bcl-2-Homologie-Domäne 3 (Bcl-2 homology domain 3)
BSC	bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CbObi	Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab
CbOfa	Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab
CbR	Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)
CD5	CD5-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 5) (cluster of differentiation 5)
CDC	komplementsystemabhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CR	komplette Remission (complete remission)
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (deletion of the short arm of chromosome 17)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration (half maximal effective concentration)
ERK	extrazellulär regulierte Kinase
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FcR	Fc-Rezeptor (fragment-crystallisable receptor)
GR	Glucocorticoidrezeptor
GRE	Glucocorticoid ansprechendes Element (glucocorticoid response element)
Ibr	Ibrutinib
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal inhibitory concentration)
IdeR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
mAb	monoklonale Antikörper (monoclonal antibodies)
MAPK	mitogenaktivierte Proteinkinasen
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
mTOR	mechanistisches Ziel von Rapamycin (mechanistic target of rapamycin)
NF- κ B	am Immunglobulin- κ -Leichtketten-Verstärker aktivierter B-Zellen- angreifender Transkriptionsfaktor (nuclear factor " κ -light-chain-enhancer" of activated B-cells)
nGRE	negatives Glucocorticoid ansprechendes Element (negative glucocorticoid response element)
nM	nanomolar
PD	Progression (progressive disease)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase (phosphatidylinositide 3-kinase)
PLC	Phospholipase-C
pM	picomolar
PR	partielle Remission
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
TP53	Tumorsuppressorprotein 53
TP53mut	Mutation im TP53-Gen
w & w	abwartendes Verhalten (watch and wait)

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:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto®
ATC-Code:	Noch nicht vergeben.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
12448740	EU/1/16/1138/001	10 mg	10 Filmtabletten
12448757	EU/1/16/1138/002	10 mg	14 Filmtabletten
12448763	EU/1/16/1138/003	50 mg	5 Filmtabletten
12448786	EU/1/16/1138/004	50 mg	7 Filmtabletten
12448792	EU/1/16/1138/005	100 mg	7 Filmtabletten
12448800	EU/1/16/1138/006	100 mg	14 Filmtabletten
12448817	EU/1/16/1138/007	100 mg	112 Filmtabletten

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.

Venetoclax (Venclxyto®) wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell-receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat (1). Zytogenetische Aberrationen wie eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion bzw. del(17p)) oder eine Mutation im Gen des Tumorsupressorproteins 53 (TP53), sowie die Eignung für eine Behandlung mit einem BCRi bzw. ein fehlendes Ansprechen darauf, beeinflussen die Prognose von Anti-CLL-Behandlungen.

Venetoclax wird einmal täglich oral eingenommen und ist ein hochspezifischer Inhibitor des B-Zell-Lymphom-2-Proteins (B-cell lymphoma 2 protein, Bcl-2), der die Apoptosefähigkeit maligner Zellen wiederherstellt (1). Die Bcl-2-Familie besteht aus drei verschiedenen Gruppen: antiapoptotischen Proteinen, u. a. das namensgebende Bcl-2, proapoptotischen Effektorproteinen wie B-Zell-Lymphom-2-assoziiertes Protein X (Bcl-2-associated x protein, BAX) und B-Zell-Lymphom-2 Antagonist/Killer (Bcl-2-antagonist/killer, BAK) und proapoptotischen Regulatorproteinen (Bcl-2-Homologie-Domäne-3-(Bcl-2 homology domain 3, BH3)-only Proteine) (2). Bei vielen Tumorarten ist die Expression von antiapoptotischem Bcl-2 stark erhöht, sodass die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt ist. Venetoclax bindet an das antiapoptotische Bcl-2, wodurch es zur Freisetzung von proapoptotischen Regulatorproteinen kommt. Diese wiederum binden an die Effektorproteine, was den Prozess der Apoptose einleitet.

Die CLL ist mit rund 30 % aller Fälle die häufigste Leukämieform in der westlichen Welt (3). Die CLL gehört zu den indolenten lymphoproliferativen Erkrankungen. Sie ist gekennzeichnet durch eine klonale Proliferation und Zunahme von reif wirkenden, jedoch funktionsgestörten, typischerweise CD5-positiven B-Zellen in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz (4). Die leukämische Transformation wird durch spezifische genetische Mutationen ausgelöst, die genaue Ätiogenese ist jedoch noch ungeklärt (5, 6). Es konnte aber in 95 % aller Fälle eine Überexpression des antiapoptotischen Bcl-2 festgestellt werden (7-9). Die Proteine der Bcl-2-Familie, die erstmalig beim follikulären Lymphom entdeckt wurden, sind wichtige Regulatoren des intrinsischen Apoptoseweges. Die Apoptose besteht aus einem extrinsischen und dem intrinsischen Signalweg. Beim extrinsischen Signalweg löst eine Liganden-Rezeptor-Interaktion den programmierten Zelltod (Apoptose) aus. Beim intrinsischen Signalweg kommt es z. B. durch Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) oder durch Zellzyklusarrest zur vermehrten Expression des TP53. Die vermehrte TP53-Expression stellt ein wichtiges Apoptosesignal dar, welches wiederum die Synthese proapoptotischer Bcl-2 induziert. Verschiebt sich das Gleichgewicht innerhalb der Zelle hin zu proapoptotischen Proteinen, kann der programmierte Zelltod eingeleitet werden (10). Wenn in Tumorzellen aufgrund der Überproduktion des Bcl-2 das Gleichgewicht zwischen pro- und antiapoptotischen Proteinen gestört ist, kann das Signal zur Apoptose nicht adäquat umgesetzt werden. Die Tumorzellen können also nicht wie eigentlich vorgesehen durch Apoptose entfernt werden, sondern verbleiben im Organismus (11).

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor des antiapoptotischen Bcl-2. Um mit hoher Affinität binden zu können, wurde die Struktur von Venetoclax analog zu nativen proapoptotischen Faktoren modelliert (Abbildung 1) (2).

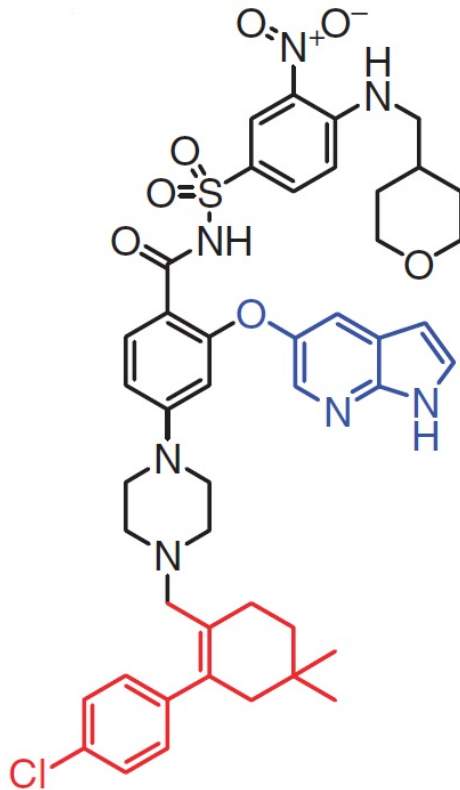


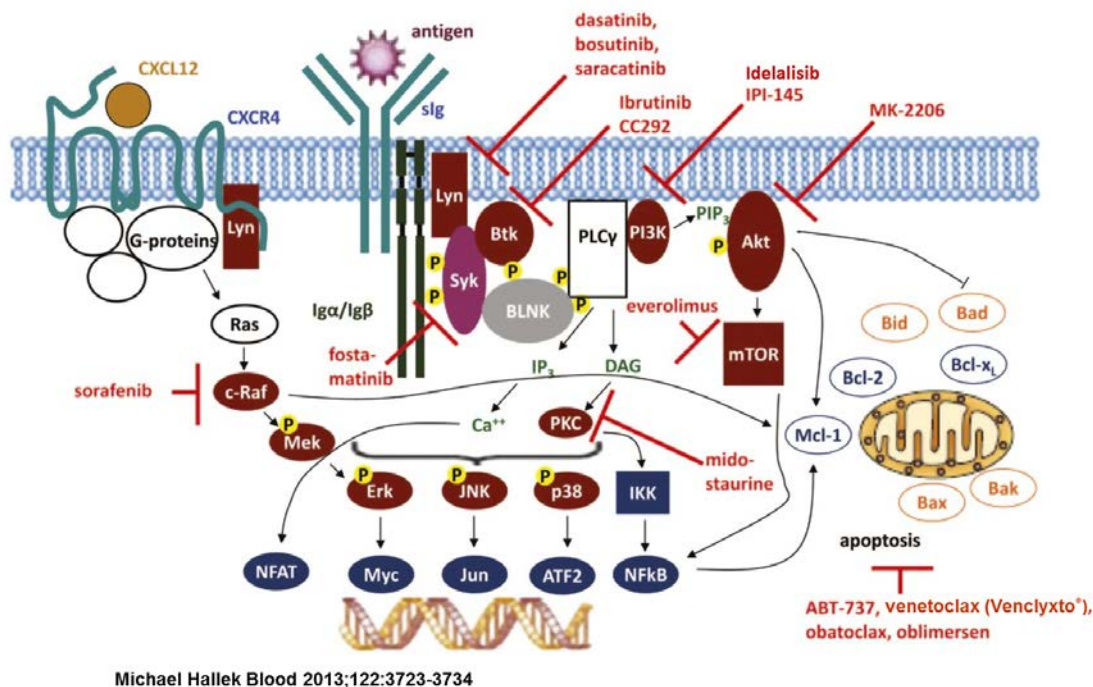
Abbildung 1: Strukturformel von Venetoclax

Quelle: Souers et al. 2013 (2)

Venetoclax wurde in umfassenden präklinischen und klinischen Studien pharmakologisch charakterisiert. Venetoclax bindet mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) von 10 pM an Bcl-2 und induziert *in vitro* den programmierten Zelltod in isolierten CLL-Zellen mit einer durchschnittlichen mittleren effektiven Konzentration (half maximal effective concentration, EC_{50}) von 3 nM (2).

Außerdem induziert Venetoclax in Bcl-2-abhängigen menschlichen Tumorzelllinien zahlreiche Apoptosemarker wie Cytochrom-C-Ausschüttung, Aktivierung der Caspasen und die Freigabe von Phosphatidylserin (2). Venetoclax wurde aus dem Vorgängermolekül Navitoclax abgeleitet. Dieses Vorgängermolekül zeigt eine geringere Spezifität und inhibiert sowohl Bcl-2 als auch das extra große B-Zell-Lymphom-Protein (B-cell lymphoma, extra large, Bcl-X_L) (12). Durch die Inhibition von Bcl-X_L treten durch Navitoclax jedoch dosislimitierende Toxizitäten wie z. B. Thrombozytopenien auf (2, 13, 14). Beim Nachfolgemolekül Venetoclax wurde durch eine Modifikation der Molekülstruktur die Spezifität gegenüber Bcl-2 erhöht. Venetoclax bindet daher mit weitaus geringerer Affinität (> 4.000-fach) an Bcl-X_L, wodurch Thrombozytopenien durch Bindung an Bcl-X_L vermieden und weitere mögliche Off-Target-Effekte minimiert werden (2, 12-14).

Durch die Bindung von Venetoclax an das Bcl-2 werden an Bcl-2-gebundene proapoptotische Regulatorproteine freigesetzt, die die Apoptose initiieren, was in einem Absterben der Tumorzelle und damit in einer Antitumoraktivität resultiert (Abbildung 2) (2).



©2013 by American Society of Hematology



Abbildung 2: Venetoclax ermöglicht eine zielgerichtete Anti-CLL-Behandlung durch direkte Apoptoseinduktion

Quelle: modifiziert nach Hallek et al. 2013 (15)

Venetoclax demonstrierte seine Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Lymphom- und Leukämiezelllinien wie die des folliculären Lymphoms, des Mantelzelllymphoms, des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, der akuten myeloischen Leukämie, der akuten lymphatischen Leukämie und des multiplen Myeloms (16, 17). Zelllinien, die aufgrund spezifischer Mutationen eine erhöhte Bcl-2-Expression zeigen, sind im Vergleich zu Zellen ohne solche Veränderungen signifikant sensitiver gegenüber einer Behandlung mit Venetoclax (2).

Venetoclax wirkt spät in der Apoptosekaskade, sodass die klinische Wirksamkeit von Venetoclax unabhängig vom Mutationsstatus der Tumorkontrollproteine oder anderer Überlebenssignale ist (18, 19). Achteinhalb bis 13 Prozent aller CLL-Patienten in der Erstlinie und 30 % bis 50 % aller Patienten mit einer rezidierten/refraktären-CLL weisen eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf, was mit einer Verminderung der Aktivität von TP53 einhergeht (20-22). Eine 17p-Deletion ist mit höheren Rezidivraten (23), einer Resistenz gegenüber den meisten Standard-Chemotherapien (24), einer schnelleren Krankheitsprogression und einer verringerten Überlebenszeit assoziiert (23, 25-29).

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.

Gemäß der Leitlinienempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO; Stand: November 2014) ist eine Behandlung der CLL allgemein im Binet-Stadium C indiziert (30), sowie im Binet-Stadium B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind (31). Die Wahl der Therapie ist dabei u. a. von der physischen Fitness und dem genetischen Status (17p-Deletion, auch del(17p) oder TP53-Mutation, auch TP53mut) abhängig (Abbildung 3, Abbildung 4, detaillierte Darstellung der Leitlinienempfehlung in Modul 3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

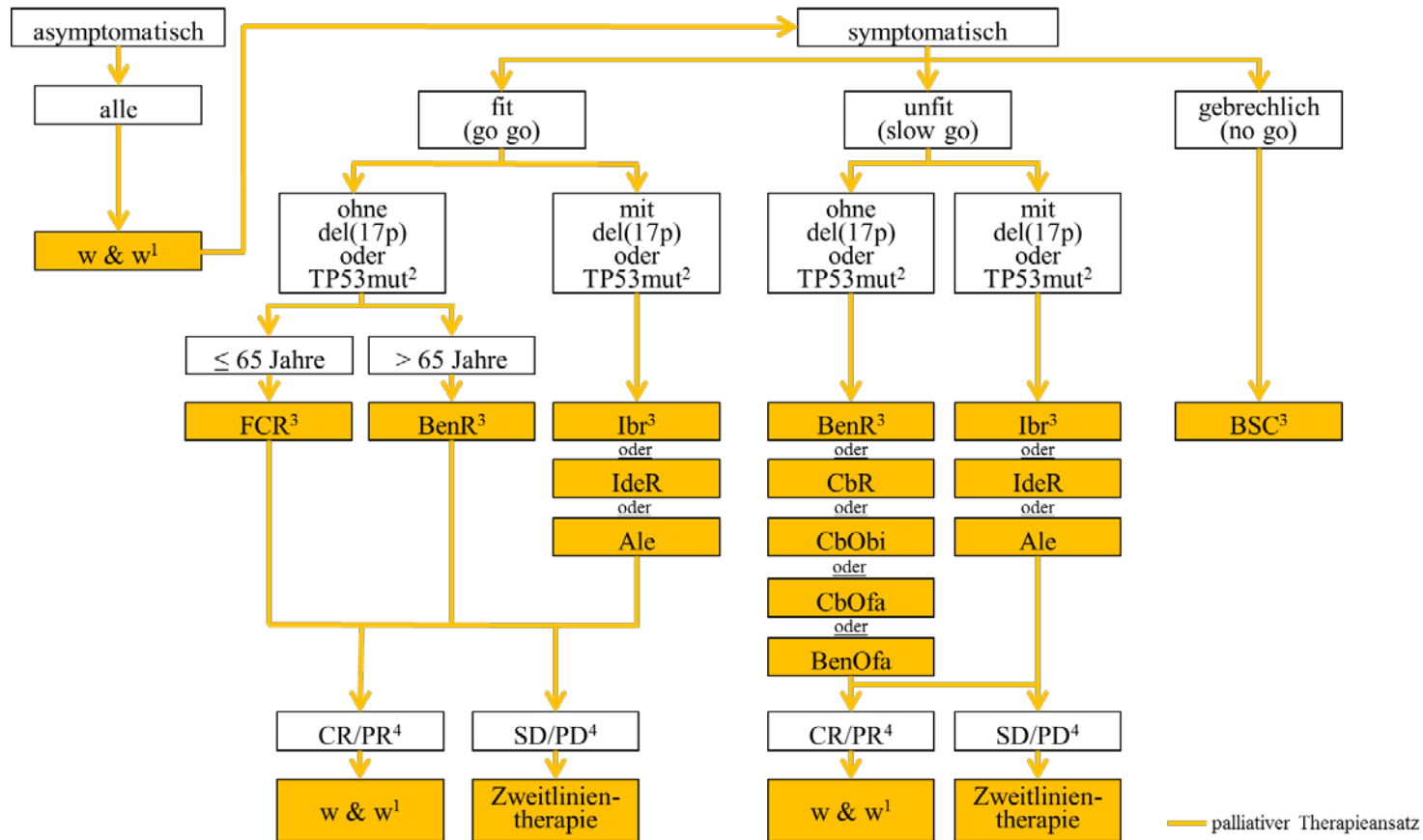


Abbildung 3: Erstlinientherapie der CLL

1: w & w: abwartendes Verhalten; 2: genetischer Status; 3: palliativer Therapieansatz; 4: Therapieausgang

Ale: Alemtuzumab, BenOfa: Bendamustin in Kombination mit Ofatumumab, BenR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab, BSC: bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care), CbOfa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab, CbObi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab, CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, CR: komplette Remission (complete remission), del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17, FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, Ibr: Ibrutinib, IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab, PD: Progression (progressive disease), PR: partielle Remission, SD: stabile Erkrankung (stable disease), TP53mut: Mutation im TP53-Gen

Quelle: modifiziert nach Leitlinie der DGHO (31)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

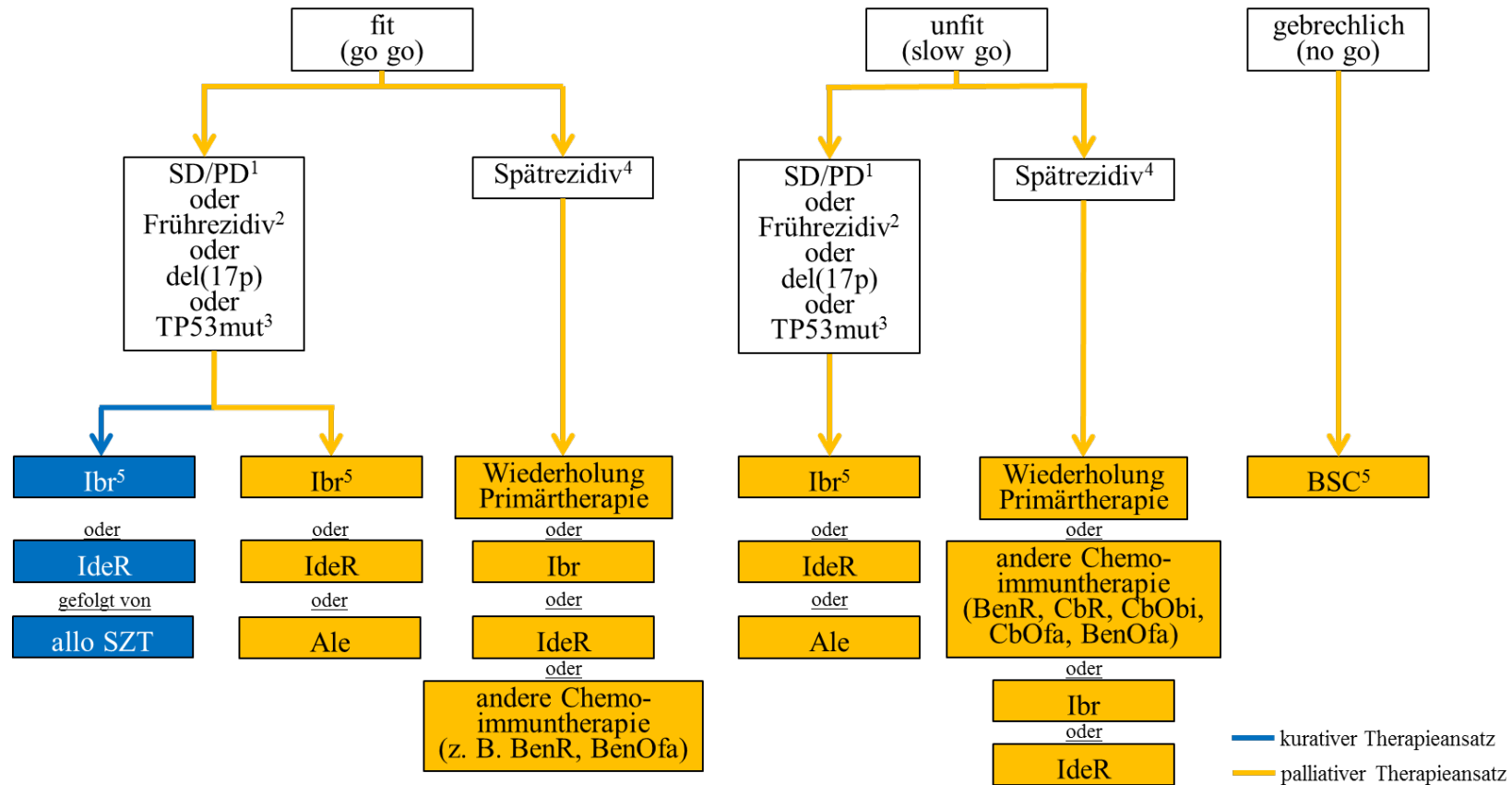


Abbildung 4: Zweitlinientherapie der CLL

1: Therapieausgang (Erstlinie); 2: Frührezidiv innerhalb von 2 – 3 Jahren; 3: genetischer Status; 4: Spätrezidiv nach > 2 – 3 Jahren; 5: Therapieansatz
 Ale: Alemtuzumab, allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation, BenOfa: Bendamustin in Kombination mit Ofatumumab, BenR: Bendamustin in Kombination mit Rituximab, BSC: bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (best supportive care), CbObi: Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab, CbOfa: Chlorambucil in Kombination mit Ofatumumab, CbR: Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17, Ibr: Ibrutinib, IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab, PD: Progression (progressive disease), SD: stabile Erkrankung (stable disease), TP53mut: Mutationen im TP53-Gen

Quelle: modifiziert nach Leitlinie der DGHO (31)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Analyse auf zytogenetische Aberrationen (17p-Deletion oder TP53-Mutation) wird als zusätzliche Diagnostik vor Einleitung einer Therapie empfohlen, da TP53 eine zentrale Rolle in der Kontrolle des Zellzyklus zukommt. Eine Bestimmung des TP53-Status ist dabei insofern bedeutsam, da zytotoxische und zytostatische Onkologika nur wirksam sind, wenn noch ein funktionsfähiger Mechanismus vorhanden ist, der die Apoptose einleitet (24, 32).

Andere in Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL

Im Folgenden werden zunächst andere in Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Bendamustin (Levact®)	L01AA09	Stickstofflostanaloga	Alkylierung der DNA
Chlorambucil (Leukeran®)	L01AA02		
Cyclophosphamid (Endoxan®)	L01AA01		
Fludarabin (Fludarabinmedac®)	L01BB05	Purinanaloga	zytostatische Wirkung durch die Hemmung der DNA-Synthese Durch Einbau in die DNA wird Apoptose eingeleitet.
Ibrutinib (Imbruvica®)	L01XE27	Proteinkinaseinhibitoren	Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase
Idelalisib (Zydelig®)	L01XX47	andere antineoplastische Mittel	Inhibition der Phosphatidylinositol-3-Kinase delta (PI3K δ)
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	L01XC15	monoklonale Antikörper	glykosylierter cluster of differentiation 20 (CD20)-Antikörper
Ofatumumab (Arzerra®)	L01XC10		CD20-Antikörper
Rituximab (MabThera®)	L01XC02		
Prednisolon / Prednison (bspw. Dermosolon®)	H02AB06	Corticosteroide	Bindung an Glucocorticoidrezeptor
Quellen: Fachinformationen (33-42)			

Stickstofflostanaloga

Die Wirkung aller Alkylantien – Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid – beruht auf dem gleichen Prinzip. Die DNA-Alkylierung induziert DNA-Quervernetzungen, womit eine sterische Verformung der Doppelhelix einhergeht, die die Replikation und die Transkription der DNA behindert. Können solche DNA-Schäden nicht durch zelluläre Reparaturmechanismen korrigiert werden, führen sie zunächst zu einem Zellzyklusarrest und schließlich zur Apoptose. Die häufigste Stelle der DNA-Alkylierung ist neben der O6- und N1-Position die N7-Position von Guanin. Weitere Lokalisationen sind: N7-, N3- und N1-Position von Adenin, N3-Position von Cytosin und die O4-Position von Thymin (43). Wenn diese Schäden nicht repariert werden können, kommt es zu einer Induktion der Apoptose durch das TP53. Das TP53 ist der primäre Regulator der Apoptose. Der durch TP53 induzierte intrinsische Apoptoseweg ist der häufigste zum Zelltod führende Prozess, der durch DNA-Schäden ausgelöst wird (44).

Bendamustin

Bendamustin (1H-Benzimidazol-2-butansäure, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl) wurde erstmalig in den frühen 1960er-Jahren in der Deutschen Demokratischen Republik synthetisiert. Bendamustin besteht, mit einer 2-Chlorethylgruppe und einem Benzimidazol-Ring, aus zwei chemisch aktiven Gruppen. Die 2-Chlorethylgruppe alkyliert und induziert Querverbindungen bei Lipiden, DNA, Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) und Proteinen und bewirkt Doppelstrangbrüche der DNA, was in einer Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese resultiert und zur Apoptose führt (44). Der Benzimidazol-Ring als Purinanalogon konkurriert an Enzymen der Nukleotid- und DNA-Synthese mit physiologischen Nukleosiden und hemmt so ihre Funktion. Die Störung der DNA-Synthese ist die Basis der zytostatischen Wirkung von Bendamustin (33, 45).

Chlorambucil

Obwohl Chlorambucil (4-[p-[bis(2-chloroethyl)amino]phenyl]buttersäure) schon seit den 1960er-Jahren in der Chemotherapie der CLL eingesetzt wird, ist wenig über den genauen Wirkmechanismus bekannt. Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, das als alkylierendes Agens wirkt. Proliferationsmodelle haben gezeigt, dass Chlorambucil auf eine Vielzahl von zellulären Strukturen wirkt. Vor allem durch eine Quervernetzung der DNA kommt es zu einer Hemmung der Replikation der DNA und nachfolgend der Zellproliferation, womit eine Verminderung der Bildung neuer maligner Zellen einhergeht (34, 46).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (N,N-bis(2-Chlorethyl)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amin-2-oxid) ist ein synthetisches Derivat des Mechlorethamins. Es ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine und zählt zu der Stickstofflost-Familie. Cyclophosphamid selbst ist ein inaktives Molekül, das hepatisch zu aktiven alkylierenden Substanzen (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein) transformiert wird (35). Ähnlich wie bei anderen alkylierenden Wirkstoffen besteht der Wirkmechanismus in einer Modifizierung von Lipiden, Proteinen, RNA und DNA. Hierdurch wird die DNA geschädigt, essentielle Zellvorgänge wie Stoffwechsel, Proteinsynthese und DNA-Replikation gestoppt und die Apoptose eingeleitet (35, 47, 48).

Purin/Pyrimidinanaloga und Anthracycline

Fludarabin

Fludarabin ist ein fluoriertes Purin-Analogon der antiviralen Substanz Vidarabin (Ara-A; 9-β-D-Arabinofuranosyladenin). Es unterscheidet sich von Adenin durch eine sterische Vertauschung der OH-Gruppe am C2'-Atom (Zuckerring) und durch ein Fluoratom an der Position C2 (Nukleosid). Fludarabin inhibiert die DNA-Synthese durch verschiedene Mechanismen: Es konkurriert durch seine Homologie an der DNA-Polymerase mit physiologischen DNA-Bausteinen und stört so die DNA-Synthese. Die Ribonukleotidreduktase, ein Enzym in der Desoxy nukleotidsynthese, wird inhibiert und reduziert damit den Desoxynukleotid-Pool. So wird das Verhältnis von Fludarabin zu physiologischen DNA-Bausteinen erhöht und die Hemmung der DNA-Synthese verstärkt. Fludarabin hemmt ferner die DNA-Primase, die für die 3'-5'-Synthese des Folgestrangs verantwortlich ist. Zudem wird Fludarabin am 3'-Ende in die DNA eingebaut und verhindert eine Elongation der DNA. Durch diese Faktoren wird die DNA-Synthese gestoppt und der programmierte Zelltod initiiert (24, 36).

Proteinkinaseinhibitoren und andere antineoplastische Mittel (Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs)

Proliferierende CLL-Zellen, die 0,1 % bis 1 % aller CLL-Klone ausmachen, sind in mikroanatomischen Strukturen lokalisiert, die Proliferationszentren oder Pseudofollikel genannt werden (49). Hier haben sie Kontakt zu akzessorischen Zellen wie Stroma- und T-Zellen, die Überlebens- und Wachstumssignale vermitteln. Interaktionen zwischen CLL-Zellen und den akzessorischen Zellen in den Proliferationszentren bestehen aus einem komplexen Signalnetzwerk, das eine zentrale Rolle für den Krankheitsverlauf spielt und einen sich selbst verstärkenden Kreislauf unterhält (49). Unter einer Vielzahl externer Stimuli in lymphatischen Geweben sind der B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor, BCR) und dessen Signalkaskade im Zentrum des pathologischen Mechanismus (49). Die Bindung eines Liganden an den BCR induziert seine Phosphorylierung und aktiviert damit u. a. die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und die Phosphatidylinositol-3-Kinase delta (PI3K δ). Die nachgeschaltete Signalweiterleitung ist gekennzeichnet durch einen Anstieg von zytosolischem Calcium, die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol und die Aktivierung der Phospholipase C. In der Folge werden der am Immunglobulin- κ -Leichtketten-Verstärker aktivierter B-Zellen angreifende Transkriptionsfaktor (nuclear factor " κ -light-chain-enhancer" of activated B-cells, NF- κ B), Akt, das mechanistische Ziel von Rapamycin (mechanistic target of Rapamycin, mTOR) und extrazellulär regulierte Kinasen (ERK) aktiviert (50). Als Resultat werden diverse Mechanismen, wie Metabolismus, Transkription, Migration, Proliferation, Überleben und Differenzierung angeregt (51, 52).

Ibrutinib

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase und bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK. Die BTK wird primär in hämatopoetischen Stammzellen, vor allem in B-Zellen, jedoch nicht in T- oder Plasmazellen, gebildet. Ibrutinib bindet irreversibel an die BTK, blockiert somit die Aktivierung, und die Proliferationskaskade wird unterbrochen (37, 49, 53).

Idelalisib

Idelalisib hemmt selektiv die Bindung von Adenosin-5'-triphosphat (ATP) an die katalytische Domäne der PI3K δ , wodurch die Phosphorylierung des second Messengers Phosphatidylinositol, der Serin-Threonin-Kinase Akt und mTOR inhibiert wird (38). Phosphatidylinositol-3-Kinasen (PI3K) integrieren und übermitteln Signale von diversen Oberflächenmolekülen wie dem BCR, Chemokinrezeptoren und Adhäsionsmolekülen und regulieren somit Schlüsselfunktionen wie Wachstum, Überleben und Migration. Von den Klasse-I-Phosphatidylinositol-3-Kinasen gibt es vier Isoformen: PI3K α , PI3K β , PI3K γ und PI3K δ . Während die PI3K α und PI3K β in allen Zellen exprimiert werden und die PI3K γ -Isoform in der T-Zell-Aktivierung eine wichtige Rolle spielt, ist die PI3K δ -Expression auf hämatopoetische Stammzellen beschränkt (54). Die PI3K δ aktiviert Akt und mTOR und beeinflusst diverse Mechanismen in der Zelle wie Metabolismus, Zellmigration, Proliferation, Überleben und Differenzierung (51). Idelalisib unterbricht durch die selektive Inhibition der PI3K δ die Proliferationskaskade, die vom BCR ausgeht (31).

Monoklonale Antikörper

CD20-Antikörper

Cluster of differentiation 20 (CD20) ist ein Protein auf der Zelloberfläche, das auf gereiften B-Zellen und den meisten malignen B-Zellen, nicht aber auf Stamm- oder Plasmazellen, exprimiert wird. Da es von den meisten B-Zell-Tumoren exprimiert wird und CD20 nicht nach der Bindung eines Antikörpers internalisiert oder von der Plasmamembran entfernt wird, ist es eine Zielstruktur für in der Krebstherapie eingesetzte monoklonale Antikörper (monoclonal antibody, mAb) wie Obinutuzumab, Ofatumumab oder Rituximab. Der an der Zelloberfläche gebundene Antikörper ermöglicht die Vermittlung des Zelltods durch das Komplementsystem (komplementsystemabhängige Zytotoxizität, complement-dependent cytotoxicity, CDC) und durch die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) (55). Dabei entfalten die Antikörper ihre Antitumorwirkung durch mehrere Mechanismen: Neben der CDC und ADCC kann auch direkt der Zelltod der Zielzelle ausgelöst werden. Darüber hinaus konnte eine Sensibilisierung gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen festgestellt werden (55, 56). Es existieren zwei Typen von CD20-Antikörpern. Zwar binden beide Typen bivalent an CD20, doch formen sie unterschiedliche Komplexe mit CD20. Die verschiedenen Epitope bedingen, dass die B-Zelloberfläche doppelt so viele Typ-I-Antikörper wie Typ-II-Antikörper binden kann (57-59).

Typ-I-Antikörper stabilisieren CD20 auf speziellen Membranstrukturen der Zelloberfläche (Lipid Rafts). Lipid Rafts sind cholesterin- und sphingolipidreiche Membranmikrodomänen, die als Plattform für Signaltransduktion und Signaleffektoren dienen (60). Die Lokalisierung von CD20 zu den Lipid Rafts durch Typ-I-Antikörper führt zu einer stärkeren Bindung von Komplement und bewirkt so eine starke CDC. Dagegen führt diese Bindung nur in seltenen Fällen zur Apoptose. Im Gegensatz dazu stabilisieren Typ-II-Antikörper CD20 nicht in Lipid Rafts. Als Konsequenz ist eine Komplementbindung vermindert, wodurch eine geringere CDC induziert wird. Typ-II Antikörper lösen dagegen mehr ADCC und direkte Apoptose aus (57). Rituximab und Ofatumumab sind Typ-I-Antikörper (61), während Obinutuzumab ein Typ-II-Antikörper ist (58).

Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler CD20-Antikörper des Typ-I. Die Fc-Region (fragment crystallisable) von Rituximab spielt eine kritische Rolle im Auslösen der zellulären Ereignisse, die in vivo zur B-Zell-Eliminierung führen (57, 58). Der Fc-Teil kann mit einer Komplementkomponente reagieren und somit eine CDC auslösen, aber auch mit dem Fc-Rezeptor (fragment-crystallisable receptor, FcR) interagieren und ADCC bewirken. Identifizierte Veränderungen, die durch Rituximab ausgelöst werden, beinhalten die Inhibition der antiapoptotischen Signalwege von p38 MAPK (mitogenaktivierte Proteinkinasen), NF- κ B, ERK und Akt (56).

Ofatumumab

Ofatumumab ist ein CD20-Antikörper des Typ-I, der an beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls bindet. Ofatumumab löst sich nach Bindung sehr langsam wieder von CD20 und verursacht die CDC, was zu einer Lyse der Tumorzellen führt (40). Ofatumumab zeigt in der Präklinik eine höhere Aktivität als Rituximab (61, 62).

Obinutuzumab

Obinutuzumab ist ein humanisierter, glykosylierter Typ-II-Antikörper, der gegen die extrazelluläre Schleife des CD20 gerichtet ist (56, 58), jedoch eine modifizierte Gelenkregion besitzt. Diese führt im Vergleich zu Rituximab zu einer überlegenen Antigenbindung und einer gesteigerten Fähigkeit zur Induktion eines direkten Zelltodes (59). Obinutuzumab bindet durch eine optimierte Glykosylierung der Fc-Region im Vergleich zu Rituximab besser an FcR, was mit einer gesteigerten ADCC (100-mal höher als bei Rituximab und Ofatumumab) und einer höheren B-Zell-Eliminierungsrate einhergeht (39, 58, 59). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der durch Obinutuzumab induzierte Zelltod nicht über den klassischen intrinsischen oder extrinsischen Apoptoseweg verläuft, sondern über Aktin-Umlagerungen, Lysosomenbrüche und die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) (59). Daher wird der durch Obinutuzumab ausgelöste Zelltod auch als „nicht apoptotischer programmierter Zelltod“ bezeichnet (63).

Corticosteroide

Prednison und dessen aktiver Metabolit Prednisolon sind synthetische, nicht fluoridierte Glucocorticoide. Ein Großteil der Effekte von Glucocorticoiden beruht auf der Bindung an den Glucocorticoidrezeptor (GR). In Abwesenheit eines Liganden ist der GR als inaktiver Multiproteinkomplex im Zytoplasma lokalisiert. Glucocorticoide binden interzellulär an die Ligandendomäne des GR, wodurch eine Konformationsänderung ausgelöst wird. Der Multiproteinkomplex zerfällt, die Untereinheiten werden in den Zellkern transportiert und binden dort an Glucocorticoid ansprechende Elemente (glucocorticoid response element, GRE) der DNA, um u. a. die Transkription von Genen, die eine Immunreaktion reduzieren, hoch zu regulieren (64). Der GR kann aber auch als Repressor dienen, entweder mit einem negativen Glucocorticoid ansprechenden Element (negative glucocorticoid response element, nGRE) oder mittels DNA-unabhängiger Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren (65). Der GR kann, z. B. nach Ligandenbindung, die Expression von NF- κ B unterdrücken und so proliferative Vorgänge unterbinden (64). In hämatologischen Zelllinien wurde gezeigt, dass Glucocorticoide Apoptose auslösen. Dies geschieht über die verstärkte Expression von proapoptotischen Proteinen und deregulierenden Effekten u. a. auf Stoffwechselwege, die Transkriptions- und Translationsmaschinerie und die Sauerstoffradikalkontrolle (66).

Zellen mit fehlenden oder mutierten Glucocorticoidrezeptoren können sich dem zytotoxischen Effekt von Glucocorticoiden entziehen (65). Gemäß der Leitlinienempfehlung der DGHO reduziert sich der Einsatz auf die Therapie von Patienten mit Autoimmunphänomenen, da in randomisierten Studien keine Verbesserung der Überlebensraten, aber eine höhere Komplikationsrate durch die Zugabe von Prednison gezeigt wurde (31).

Prednisolon

Prednisolon ist ein nicht fluoriertes Glucocorticoid. Prednisolon interagiert dosisabhängig mit dem Metabolismus fast aller Zellen und übt einen regulierenden Effekt auf das Immunsystem aus. Prednisolon hat daher eine antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung. Die Chemotaxis und Aktivität von Immunzellen sowie die Sekretion von Mediatoren der Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen, wird durch Prednisolon gehemmt (42).

Prednison

Prednison ist ein nicht fluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Behandlung. Durch seine Homologie zu den Glucocorticoiden beeinflusst Prednison dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase sowie zur Regulation des Immunsystems. In höheren Dosen wirkt Prednison antiphlogistisch und mit zeitlicher Verzögerung immunsuppressiv. Die Chemotaxis und Aktivität von Immunzellen wird inhibiert (67) und die Migration zu den proliferativen Zentren gestört (49).

Venetoclax im Vergleich zu anderen Anti-CLL-Wirkstoffen

Indirekte Apoptoseinduktion und weitere Mechanismen bei anderen Anti-CLL-Wirkstoffen

Die CD20-Antikörper Obinutuzumab, Ofatumumab und Rituximab binden extrazellulär an das CD20-Molekül. Infolgedessen wird über das Komplementsystem oder über ADCC der Tod der Zielzelle ausgelöst. Vor allem Typ-II-Antikörper wie Obinutuzumab können außerdem einen direkten, nicht apoptotischen Zelltod induzieren (68). Durch Alkylantien wie Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid wird die DNA so stark beschädigt, dass die Zelle den Zellzyklus arretiert. Das Nukleotidanalogen Fludarabin bewirkt einen Zellzyklusarrest durch Inhibition der DNA-Synthese bzw. Chromosomensegregation. Ob daraufhin eine Zelle in den programmierten Zelltod geht, wird durch das Gleichgewicht von Proliferationssignalen, dem TP53-Status der Zelle und der Expression der verschiedenen Untergruppen der Bcl-2-Familie bestimmt (69). Die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison sorgen für eine reduzierte Expression von NF- κ B und eine gesteigerte Produktion von proapoptotischen Proteinen und induzieren den intrinsischen Apoptoseweg. Auch die Hemmung des BCR-Signalwegs durch Ibrutinib und Idelalisib sorgt für eine reduzierte Expression von Proliferationssignalen und löst dadurch Apoptose aus (54, 70).

Direkte Apoptoseinduktion durch Venetoclax

Die Bcl-2-Familie steht im Zentrum der Prozesse, die am Ende des Apoptosesignalweges zum programmierten Zelltod führen. Diese Proteinfamilie besteht aus drei verschiedenen Untergruppen (2):

- antiapoptotischen Proteinen, u. a. das namensgebende Bcl-2,
- proapoptotischen Effektorproteinen wie BAX und BAK und
- proapoptotischen Regulatorproteinen (BH3-only Proteine).

Den vorhergehend genannten Antikörpern und Wirkstoffen ist gemein, dass sie am Beginn dieses intrinsischen Apoptosesignalweges wirken. Die erfolgreiche Signalweiterleitung über TP53 spielt dabei eine zentrale Rolle und führt zu einer erhöhten Verfügbarkeit von proapoptotischen Regulatorproteinen (71, 72). Verhindert oder verringert eine TP53-Mutation oder 17p-Deletion die proapoptotische Signalweiterleitung, kann daraus letztlich eine Störung der Bcl-2-Homöostase entstehen, aus der eine Einschränkung der Apoptosefähigkeit der Zelle und damit der Wirksamkeit der oben genannten Wirkstoffe folgen würde (73, 74). Der Wirkmechanismus von Venetoclax beruht auf einer gezielten und direkten pharmakologischen Beeinflussung der Bcl-2-Homöostase, welche die Apoptosefähigkeit einer malignen Zelle wiederherstellt. Indem Venetoclax direkt an das antiapoptotische Bcl-2 bindet, wirkt der Wirkstoff dabei nicht am Anfang, sondern am Ende der Apoptose-Signalkaskade. Durch die Freisetzung proapoptotischer Regulatorproteine wird dann über proapoptotische Effektorproteine der Prozess der Apoptose unwiderruflich eingeleitet. Da das Wirkprinzip auf dieser direkten Apoptoseinduktion beruht und nicht von einer Beteiligung des TP53-Signalweges abhängt, wird auch bei Lymphomen, bei Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutationen aufweisen, eine gleichbleibende Wirksamkeit von Venetoclax erwartet (18, 19).

Venetoclax als Option beim Versagen anderer Anti-CLL-Behandlungen

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie ist nicht nur abhängig vom TP53-Status der Zelle zu Beginn der Therapie. Die meisten Chemotherapeutika üben auf Zielzellen einen Selektionsdruck aus, wodurch Zellen bevorzugt werden, die durch zufällig auftretende Mutationen – wiederum häufig im TP53 – der Wirksamkeit des Therapeutikums entgegenwirken. In der Folge vermehren sich die selektierten Zellpopulationen, und eine Therapieresistenz entsteht (75). Insbesondere Behandlungen mit alkylierenden Substanzen wurden mit dem Auftreten sekundärer akuter Leukämien und dem Auftreten von TP53-Mutationen assoziiert (76, 77). Auch in diesen Fällen ermöglicht das Wirkprinzip von Venetoclax über die direkte Apoptoseinduktion eine wirksame Anti-CLL-Behandlung.

Im Kontext der Entwicklung von Therapieresistenzen ist herauszustellen, dass bestehende, zielgerichtete Therapien mit BCRi (z. B. BTK-Inhibitor Ibrutinib und PI3K δ -Inhibitor Idelalisib) ihre Wirkung über indirekte Apoptoseinduktion vermitteln. Die Wirkung hängt dabei von einer erfolgreichen Weiterleitung über mehrstufige Signalkaskaden ab, wodurch ebenfalls ein höheres Risiko für resistenz-begründende Mutationen bestehen kann (78). Mutationen der BTK selbst (C481S) sowie anderer Effektoren (z. B. PLC γ 2 (R665W)) sind bspw. mit einer Ibrutinib-Resistenz assoziiert worden (79). Auch bei einem solchen Versagen einer zielgerichteten Therapie über den BCR-Signalweg kann die direkte Wirkweise von Venetoclax auf das Bcl-2 die Apoptosefähigkeit der Zelle wiederherstellen und eine Apoptose direkt induzieren (18, 19).

Venetoclax induziert Apoptose schnell

Neben der indirekten Wirkung der BCRi begünstigt möglicherweise eine langsamere Reduktion der Tumorzellen die Entwicklung der obengenannten Mutationen in der BCR-Signalweiterleitung und der daraus entstehenden Therapieresistenzen (53). Deshalb ist die Schnelligkeit, mit der maligne Zellen durch die direkte Apoptoseinduktion abgetötet werden, ein weiterer aus dem Wirkmechanismus hervorgehender Vorteil von Venetoclax: Schon in der ersten Studie von Venetoclax bei CLL-Patienten wurde eine rasche Reduktion, sowohl tastbarer Lymphknoten innerhalb von 24 Stunden sowie eine mehr als 95 %ige Abnahme von vorhandener Lymphozytose beobachtet (2). Die schnelle Abnahme der Tumormasse könnte theoretisch eine Anpassung der malignen Zellen an den Selektionsdruck und so an die Entstehung von aggressiveren Subklonen durch klonale Evolution vermindern (80).

Venetoclax ermöglicht qualitativ hochwertige Remissionen

Bei der Therapie mit Venetoclax wurden qualitativ hochwertige Remissionen (komplette Remissionen oder sogar Remissionen mit negativer minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, MRD)) erzielt, während die Anti-CLL-Behandlung mit BCRi meistens partielle Remissionen erreicht (51, 53, 81). Das Erzielen von MRD-negativen Remissionen ist mit längerem progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben korreliert (82, 83). Mögliche weitere Vorteile der MRD-Negativität könnten außerdem Langzeit-Remissionen ohne weitere Therapien und damit Vermeidung potentieller kumulativer Toxizität darstellen (84). Das Erreichen von MRD-Negativität könnte auch die Wahrscheinlichkeit vermindern, dass sich zu Resistenzen führende Mutation entwickeln (84).

Vorteile des Wirkmechanismus von Venetoclax

Zusammengefasst sind die Vorteile einer CLL-Therapie mit Venetoclax:

- eine vom TP53-Status der Zelle unabhängige Wirksamkeit,
- kein Auslösen von genetischen Aberrationen bzw. deren Selektion,
- eine rasche Wirksamkeit, die eine Selektion aggressiverer Klone verhindern könnte,
- sowie tiefe Remissionen, die mit langem progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben assoziiert sind und die Therapiepausen ermöglichen könnten.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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
Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.	ja	05. Dezember 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Venetoclax (Venclyxto[®]) der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (1).

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Da kein weiteres Anwendungsgebiet in Deutschland vorliegt, 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.

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl durch eine händische Literatursuche als auch durch die der EU-Zulassung (EU/1/16/1138) zugrunde liegenden Dokumente von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG erreicht. Wirkmechanismen der Arzneimittel wurden anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literatursuche und den vorliegenden deutschen Fachinformationen beschrieben. Den beschriebenen Leitlinienempfehlungen und Behandlungsalternativen liegt eine orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet zu Grunde (31).

Die Pharmazentralnummern wurden AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zugeteilt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Venetoclax wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Venetoclax (Venclyxto®) entnommen (1).

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. AbbVie Ltd. (AbbVie). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Venclxyto[®] - Venetoclax. 2016.
2. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202-8.
3. Jaglowski S, Jones JA. Choosing first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(9):1379-90.
4. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052-7.
5. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15524-9.
6. Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. *Blood.* 2011;117(6):1781-91.
7. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1993;82(6):1820-8.
8. Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, Egle A, Kos M, Greil R. Analysis of Bcl-2 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. A comparison of three semiquantitation techniques. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(2):219-29.
9. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007;117(1):112-21.
10. Billard C. Apoptosis inducers in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget.* 2013;5(2):309-25.
11. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb).* 2011;3(4):279-96.
12. Levenson JD, Phillips DC, Mitten MJ, Boghaert ER, Diaz D, Tahir SK, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(279):279ra40.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Gandhi L, Camidge DR, Ribeiro de Oliveira M, Bonomi P, Gandara D, Khaira D, et al. Phase I study of Navitoclax (ABT-263), a novel Bcl-2 family inhibitor, in patients with small-cell lung cancer and other solid tumors. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):909-16.
14. Vandenberg CJ, Cory S. ABT-199, a new Bcl-2-specific BH3 mimetic, has in vivo efficacy against aggressive Myc-driven mouse lymphomas without provoking thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121(12):2285-8.
15. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*. 2013;122(23):3723-34.
16. AbbVie Inc. (AbbVie). Investigator's Brochure - Venetoclax. 2016.
17. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, Bucci D, Han L, Borthakur G, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2014;4(3):362-75.
18. Anderson MA, Tam CCS, Seymour JF, Bell A, Westerman DA, Juneja S, et al. Selective Bcl-2 Inhibition With ABT-199 Is Highly Active Against Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Irrespective Of TP53 Mutation Or Dysfunction. *Blood*. 2013;122(21):1304.
19. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, Tam C, Kim SY, Fein J, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood*. 2016;127(25):3215-24.
20. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
21. Zenz T, Habe S, Denzel T, Mohr J, Winkler D, Buhler A, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*. 2009;114(13):2589-97.
22. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-9.
23. Zenz T, Krober A, Scherer K, Habe S, Buhler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*. 2008;112(8):3322-9.
24. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res*. 2009;15(3):995-1004.
25. Gribben JG, O'Brien S. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):544-50.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Veliz M, Pinilla-Ibarz J. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19(1):37-53.
27. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756-65.
28. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
29. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
30. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2014.
32. Panasci L, Paiement JP, Christodoulopoulos G, Belenkov A, Malapetsa A, Aloyz R. Chlorambucil drug resistance in chronic lymphocytic leukemia: the emerging role of DNA repair. *Clin Cancer Res*. 2001;7(3):454-61.
33. Mundipharma GmbH (Mundipharma). Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 11/2014) - Bendamustin 2014.
34. Aspen Pharma Trading Limited (Aspen Pharma). Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Stand 03/2016) - Chlorambucil. 2016.
35. Baxter Oncology GmbH (Baxter Oncology). Fachinformation Endoxan® (Stand 01/2015) - Cyclophosphamid. 2015.
36. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac). Fachinformation Fludarabinmedac® (Stand 08/2015) - Fludarabin. 2015.
37. Janssen-Cilag International NV (Janssen-Cilag). Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Stand 08/2016) - Ibrutinib. 2016.
38. Gilead Sciences International Ltd (Gilead Sciences). Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Stand 10/2016) - Idelalisib. 2016.
39. Roche Pharma AG (Roche). Fachinformation Gazyvaro® (Stand 06/2016) - Obinutuzumab. 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

40. Novartis Europharm Limited (Novartis). Fachinformation Arzerra® 100 mg/1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 05/2015) - Ofatumumab. 2015.
41. Roche Registration Limited (Roche). Fachinformation MabThera® i.v. (Stand 09/2016) - Rituximab. 2016.
42. Dermapharm AG (Dermapharm). Fachinformation Dermosolon® (Stand 08/2016) - Prednisolon. 2016.
43. Damia G, D'Incalci M. Mechanisms of resistance to alkylating agents. *Cytotechnology*. 1998;27(1-3):165-73.
44. Leoni LM, Hartley JA. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin Hematol*. 2011;48 Suppl 1:S12-23.
45. Chang JE, Kahl BS. Bendamustine for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(10):1495-505.
46. Begleiter A, Mowat M, Israels LG, Johnston JB. Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: mechanism of action. *Leuk Lymphoma*. 1996;23(3-4):187-201.
47. Foley GE, Friedman OM, Drolet BP. Studies on the mechanism of action of cytoxan. Evidence of activation in vivo and in vitro. *Cancer Res*. 1961;21:57-63.
48. Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev*. 1992;6(3):163-73.
49. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012;119(5):1182-9.
50. ten Hacken E, Burger JA. Molecular pathways: targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia – focus on the B-cell receptor. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):548-56.
51. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.
52. Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-60.
53. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

54. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, Wierda WG, Kantarjian H, Keating MJ, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118(13):3603-12.
55. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007;44(16):3823-37.
56. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115-23.
57. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*. 2004;103(7):2738-43.
58. Mössner E, Brunker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393-402.
59. Cerquozzi S, Owen C. Clinical role of obinutuzumab in the treatment of naive patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biologics*. 2015;9:13-22.
60. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology*. 2002;107(2):176-82.
61. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood*. 2008;111(12):5486-95.
62. Castillo J, Perez K. The role of ofatumumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia resistant to previous therapies. *J Blood Med*. 2010;1:1-8.
63. Illidge TM. Obinutuzumab (GA101) – a different anti-CD20 antibody with great expectations. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(5):543-5.
64. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*. 2000;55(7):603-13.
65. Greenstein S, Ghias K, Krett NL, Rosen ST. Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. *Clin Cancer Res*. 2002;8(6):1681-94.
66. Schmidt S, Rainer J, Ploner C, Presul E, Riml S, Kofler R. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cell Death Differ*. 2004;11 Suppl 1:S45-55.
67. mibe GmbH Arzneimittel (mibe). Fachinformation Cutason® (Stand 02/2015) - Prednison. 2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

68. Honeychurch J, Alduaij W, Azizyan M, Cheadle EJ, Pelicano H, Ivanov A, et al. Antibody-induced nonapoptotic cell death in human lymphoma and leukemia cells is mediated through a novel reactive oxygen species-dependent pathway. *Blood*. 2012;119(15):3523-33.
69. Davids MS, Deng J, Wiestner A, Lannutti BJ, Wang L, Wu CJ, et al. Decreased mitochondrial apoptotic priming underlies stroma-mediated treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;120(17):3501-9.
70. Davids MS, Brown JR. Ibrutinib: a first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Future Oncol*. 2014;10(6):957-67.
71. Zhu HJ, Liu L, Fan L, Zhang LN, Fang C, Zou ZJ, et al. The BH3-only protein Puma plays an essential role in p53-mediated apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(12):2712-9.
72. Mackus WJ, Kater AP, Grummels A, Evers LM, Hooijbrink B, Kramer MH, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells display p53-dependent drug-induced Puma upregulation. *Leukemia*. 2005;19(3):427-34.
73. Badoux XC, Keating M, O'Brien S, Ferrajoli A, Burger JA, Faderl S, et al. Patients with Relapsed CLL and 17p Deletion by FISH Have Very Poor Survival Outcomes. *Blood*. 2009;114(22):1248.
74. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Buhler A, Schlenk RF, Groner S, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3994-4001.
75. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichy B, Kantorova B, Pavlova S, Tom N, et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(4):877-85.
76. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1506-14.
77. Sturm I, Bosanquet AG, Hermann S, Güner D, Dörken B, Daniel PT. Mutation of p53 and consecutive selective drug resistance in B-CLL occurs as a consequence of prior DNA-damaging chemotherapy. *Cell Death Differ*. 2003;10(4):477-84.
78. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286-94.
79. Chang B, Furman R, Zapatka M, Barrientos J, Li D, Steggerda S, et al. Use of tumor genomic profiling to reveal mechanisms of resistance to the BTK inhibitor ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2013;31(15 suppl):abstr 7014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

80. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152(4):714-26.
81. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311-22.
82. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
83. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
84. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood*. 2016;127(3):279-86.