

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif[®])

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.05.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassenen Substanzen im Anwendungsgebiet.....	10
Tabelle 2-4: Wirkprofile von Bosutinib, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl, ABL, <i>ABL</i>	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (Protein, Proteinfamilie, <i>Gen</i>)
AP	Akzelerierte Phase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Arg	Abelson-related Gene (auch: Abl2)
ATP	Adenosintriphosphat
Bcr, <i>BCR</i>	Breakpoint Cluster Region (Protein, <i>Gen</i>)
BK	Blastenkrise
Blk	Tyrosinkinase der SRC-Familie
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EphA	Ephrin Typ-A Rezeptor
EphB4	Ephrin Typ-B Rezeptor 4
FGFR1	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1)
Fgr	Tyrosinkinase der SRC-Familie
Frk	Tyrosinkinase der SRC-Familie
Fyn	Tyrosinkinase der SRC-Familie
Hck	Tyrosinkinase der SRC-Familie
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
Lck	Tyrosinkinase der SRC-Familie
Lyn	Tyrosinkinase der SRC-Familie
PDGFR	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
Src, SRC	Sarkom (Sarcoma) (Protein, Proteinfamilie)
Srm	Tyrosinkinase der SRC-Familie
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VEGFR2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)
Yes	Tyrosinkinase der SRC-Familie

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:	Bosutinib
Handelsname:	Bosulif[®]
ATC-Code:	L01XE14

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
10276588	EU/1/13/818/001	100 mg	28
10627220	EU/1/13/818/005	100 mg	112
10276602	EU/1/13/818/003	500 mg	28
13966891	EU/1/13/818/006	400 mg	28

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.

Bosutinib gehört zu den antineoplastischen Mitteln und ist ein Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der zweiten Generation, der zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) eingesetzt wird. Bosutinib hemmt die pathologisch veränderte Breakpoint Cluster Region (Bcr)-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (Abl)-Kinase, die zur Entwicklung einer CML führt. Bosutinib inhibiert ebenfalls die Aktivität von Kinasen der Sarkom (SRC, Sarcoma)-Tyrosinkinase-Familie, einschließlich Src-, Lyn- und Hck-Kinasen, und bewirkt eine minimale Hemmung des Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptors (PDGFR, Platelet-derived Growth Factor Receptor) und Stammzellefaktor-Rezeptors (c-KIT) [1].

Tyrosinkinasen sind an vielfältigen Signaltransduktionsprozessen in der Zelle beteiligt, wie z. B. der Regulation des Zellwachstums, Aktivierung, Differenzierung, Entwicklung und Transformation. Die Weiterleitung molekularer Signale erfolgt über Phosphorylierung spezifischer Tyrosinseitenketten der Zielmoleküle. Tyrosinkinasen liegen entweder membrangebunden mit Rezeptorfunktion oder innerhalb der Zelle vor. Tyrosinkinasen der ABL-Familie, bestehend aus Abl1 und Abl2 (auch Abelson-related gene, Arg), und der SRC-Familie gehören zu den intrazellulären, Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen [2-4]. Bosutinib ist ein dualer SRC-ABL-TKI, der beide Familien in unterschiedlichem Ausmaß hemmt [5].

Die CML entsteht durch eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)] in hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen. Hierdurch entsteht das *BCR-ABL1*-Fusionsgen (in der Folge nur noch als *BCR-ABL* [Gen] bzw. Bcr-Abl [Protein] bezeichnet) auf einem verkürzten Chromosom 22. Dieses Fusionsgen ist für alle klassischen CML-Fälle charakteristisch. In etwa 90-95 % der Fälle lässt sich die *BCR-ABL*-Neuanordnung zytogenetisch als sogenanntes Philadelphia (Ph)-Chromosom nachweisen, während in den übrigen Fällen komplexere Rekombinationsvorgänge zugrunde liegen. Diese

Rekombinationen können auch Genabschnitte außerhalb des *BCR-ABL*-Gens betreffen und somit mit zytogenetischen Methoden bei scheinbar normalem Karyotyp unsichtbar bleiben [6-8].

Das exprimierte Bcr-Abl-Fusionsprotein weist im Vergleich zur nichtmutierten Abl-Tyrosinkinase eine konstitutive Tyrosinkinaseaktivität auf, die der aberranten Zelle ihren leukämischen Charakter verleiht [9]. Durch die gesteigerte Aktivität kommt es zu einer für die CML typischen, autonomen Überproduktion vornehmlich myeloischer Vorläuferzellen (Myeloblasten) in Blut und Knochenmark. Auf molekularer Ebene liegt der durch das *BCR-ABL*-Gen initiierten Proliferation ein Netzwerk zahlreicher Interaktionspartner und Signalwege zugrunde [10].

Bosutinib ist ein Inhibitor der Bcr-Abl- und SRC-Tyrosinkinasen. Die inhibitorische Wirkung beruht auf der Bindung an die Adenosintriphosphat (ATP)-bindende Tasche in der Kinasedomäne der Zielproteine [1, 11, 12]. Die Bindung an die Bcr-Abl-Tyrosinkinase findet im inaktiven Zustand des Proteins statt und beruht einerseits auf dem Aufbau einer Wasserstoffbrückenbindung mit dem M318-Rest der Peptidkette, andererseits auf Van-der-Waals-Anziehungskräften außerhalb der ATP-bindenden Tasche [11, 12]. Durch die Bindung an die Bcr-Abl-Tyrosinkinase verhindert Bosutinib die weitere Hydrolyse von ATP und damit die Weiterleitung von Wachstumssignalen in den Zellkern [11].

Bosutinib hemmt auch die Aktivität einiger Tyrosinkinasen der SRC-Familie (siehe hierfür Tabelle 2-4) [1]. Zur SRC-Familie gehören die in hämatopoetischen Stammzellen exprimierten Kinasen Blk, Fgr, Hck, Lck und Lyn, die ubiquitär exprimierten Kinasen Src, Yes und Fyn, die in Keratinozyten exprimierte Kinase Srm und die hauptsächlich in Blase, Brust, Gehirn, Dickdarm und lymphoiden Zellen exprimierte Kinase Frk. SRC-Kinasen sind bei Krebserkrankungen nur selten mutiert; sie liegen jedoch oft in aktivierter Form vor [13].

In Zelllinien wurde gezeigt, dass eine SRC-Aktivierung eine Bcr-Abl-unabhängige Resistenz gegenüber dem TKI Imatinib induzieren kann [14, 15]. Auch wurde eine SRC-Überaktivierung in Zelllinien und primären Zellen gezeigt, die gegenüber dem TKI Nilotinib resistent waren [16]. SRC-Kinasen scheinen den Bcr-Abl-Signalweg zu beeinflussen und die Progression von der chronischen Phase (CP) in die akzelerierte Phase (AP) oder Blastenkrise (BK) der CML zu fördern. Da durch Bcr-Abl beeinflusste Signalwege auch unabhängig von Abl aktiviert werden können, kann die alleinige Hemmung von Bcr-Abl unter Umständen nicht ausreichend für die Kontrolle der CML sein, so dass eine gleichzeitige Hemmung von Kinasen der SRC-Familie von Vorteil ist. [15, 17]. Es wird vermutet, dass eine mögliche transformierende Aktivität von (überexprimierten) SRC-Kinasen die prokarzinogene Wirkung anderer Moleküle verstärken kann, da SRC-Kinasen mit einer Vielzahl proonkogener Proteine und Liganden interagieren. SRC-Kinasen und ihre Inhibitoren stellen daher ein attraktives molekulares Target für die Tumorthherapie dar [18].

In-vitro-Studien zeigen, dass Bosutinib die Proliferation und das Überleben von etablierten CML-Zelllinien, von patienteneigenen primären primitiven CML-Zellen und auch von Zelllinien der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph⁺) akuten lymphatischen Leukämie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hemmt. Bosutinib hemmt 16 von 18 Imatinib-resistenten Mutationsvarianten von Bcr-Abl, die in murinen myeloischen Zelllinien exprimiert waren. Die Bosutinib-Behandlung bewirkte eine Reduktion der CML-Tumorlast bei Nacktmäusen und eine Senkung der Tumorlast muriner myeloischer Malignome, die Imatinib-resistente Formen von Bcr-Abl exprimierten. Darüber hinaus hemmt Bosutinib die Rezeptortyrosinkinasen c-Fms und Ephrin Rezeptoren vom Typ-A und Typ-B (EphA, EphB), Kinasen der TRK-Familie, Kinasen der AXL-Familie, Kinasen der TEC-Familie, einige Mitglieder der ErbB-Familie, die Nicht-Rezeptortyrosinkinase Csk, Serin/Threonin-Kinasen der STE20-Familie und zwei Calmodulin-abhängige Proteinkinasen [1].

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.

Das Anwendungsgebiet von Bosutinib, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, ist die „Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)“.

In der Erstlinienbehandlung der Ph⁺ CML in der CP sind in Deutschland folgende Arzneimittel bzw. Arzneimittelklassen zugelassen:

- Unspezifisch wirksame immunmodulierende/ antineoplastische Mittel:
 - o Hydroxycarbamid
 - o Interferon alfa
- Zielgerichtet wirkende Tyrosinkinaseinhibitoren:
 - o Dasatinib
 - o Imatinib
 - o Nilotinib
 - o Ponatinib (unabhängig von der Therapielinie nur bei Vorliegen einer T315I-Mutation)

Tabelle 2-3 gibt einen Überblick über die in Deutschland zur Behandlung der (neu diagnostizierten) CML in der chronischen Phase zugelassenen Arzneimittel.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassenen Substanzen im Anwendungsgebiet

Arzneimittel (Wirkstoffname) ATC-Code	Relevantes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Unspezifisch wirksame Immunstimulanzien/ andere antineoplastische Mittel	
Hydroxycarbamid L01XX05	Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase. [19]
Interferon alfa-2a L03AB04	Philadelphia-Chromosom-positive, chronisch-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potenzial für diese Indikation angesehen werden kann. [20]
Interferon alfa-2b L03AB05	<u>Monotherapie</u> Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder BCR/ABL-translokations-positiver, chronischer myeloischer Leukämie. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch < 34 % Ph ⁺ Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch ≥ 34 %, jedoch < 90 % Ph ⁺ Zellen im Knochenmark. <u>Kombinationstherapie</u> Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferonalfa-2b-Monotherapie. [21]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel (Wirkstoffname) ATC-Code	Relevantes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Zielgerichtete TKI	
Dasatinib L01XE06	Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph ⁺) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase. [22]
Imatinib L01XE01	Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (BCR-ABL)-positiver (Ph ⁺) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird. [23]
Nilotinib L01XE08	Behandlung von erwachsenen Patienten, Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase. [24]
Ponatinib L01XE24	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. [25]
ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; BCR: Breakpoint Cluster Region; CML: chronische myeloische Leukämie; HLA: humanes Leukozytenantigen; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor.	

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation wird seit der Einführung der gut wirksamen, zielgerichteten TKI von den deutschen und europäischen Leitlinien nicht mehr in der Erstlinienbehandlung der Ph⁺ CML in der CP empfohlen [26-28].

Unspezifisch wirksame immunmodulatorische/ antineoplastische Mittel

Hydroxycarbamid

Hydroxycarbamid wird zur Reduktion der Leukozytenzahl eingesetzt. Wenn auch der genaue Wirkmechanismus von Hydroxycarbamid unbekannt ist, scheint es dadurch zu wirken, dass es bei der Desoxyribonukleinsäure-Synthese interferiert [19]. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) kann Hydroxycarbamid gegebenenfalls bis zur Einleitung der TKI-Therapie für einen begrenzten Zeitraum zwischen dem Verdacht auf eine CML und dem *BCR-ABL*-Nachweis eingesetzt werden [27].

Interferon alfa

Interferone weisen im Gegensatz zu zielgerichteten TKI eine unspezifische Wirksamkeit auf. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a und -2b ist

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

jedoch noch nicht vollständig geklärt [20, 21]. In der CML wird hauptsächlich eine Förderung der körpereigenen anti-Tumor-Immunantwort und der Apoptose diskutiert [29]. In Kombination mit Imatinib kann (pegyliertes) Interferon alfa im Vergleich zu einer Monotherapie mit Imatinib höhere Remissionsraten bei guter Verträglichkeit und Induktion eines langfristig wirksamen T-Zell-aktivierenden Effektes des Interferons erzielen. Nach Erreichen einer molekularen Remission kann eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa in Erwägung gezogen werden [27].

Zielgerichtet wirksame Tyrosinkinaseinhibitoren

Die Behandlung mit zielgerichteten TKI ist einer Behandlung mit Hydroxycarbamid oder Interferon alfa überlegen und stellt den heutigen Therapiestandard in der Therapie der neu diagnostizierten CML dar [26-28].

Alle im Anwendungsgebiet zugelassenen TKI inhibieren die Abl-Kinase durch Bindung an die Kinasedomäne, hemmen jedoch zum Teil verschiedene weitere Zielmoleküle, wie in Tabelle 2-4 dargestellt wird [10, 30]. Die Stärke der Abl-Hemmung durch die einzelnen TKI variiert dabei und wird hier im Vergleich relativ zur Hemmstärke von Imatinib angegeben.

Tabelle 2-4: Wirkprofile von Bosutinib, Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib

TKI	Generation	Zielmoleküle	Relative Inhibition ^a von Abl im Vergleich zu Imatinib
Imatinib	Erste Generation	Abl, PDGFR, c-KIT	1 x
Bosutinib	Zweite Generation	Abl, Fgr, Lyn, Src	100 x
Dasatinib	Zweite Generation	Abl, PDGFR, c-KIT, Fgr, Fyn, Hck, Lck, Lyn, Src, Yes, EphB4	325 x
Nilotinib	Zweite Generation	Abl, PDGFR, c-KIT, Arg, EphB4	30 x
Ponatinib	Dritte Generation	Abl, PDGFR, c-KIT, Lyn, Src, FGFR1, VEGFR2	100 x

Quellen: [10, 31, 32].
a: Die Inhibitionsstärke ist relativ im Vergleich zu Imatinib angegeben. Unter vergleichbaren Bedingungen zeigt z. B. Bosutinib eine hundertfach stärkere Inhibition der Abl-Kinase im Vergleich zu Imatinib.
Abl: Abelson Murine Viral Oncogene Homolog; Arg: Abelson-related gene (auch: Abl2); c-KIT: Stammzellfaktor-Rezeptor; EphB4: Ephrin Typ-B Rezeptor 4; FGFR1: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1); PDGFR: Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; VEGFR2: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2).

Durch die verschiedenen Wirkprofile und sogenannte „Off-Target“-Effekte, d. h. die Beeinflussung weiterer Moleküle und Signalkaskaden neben den therapeutisch erwünschten Angriffspunkten, haben die einzelnen TKI jeweils unterschiedliche, teils sehr spezifische Nebenwirkungen [10]. Folglich sollte die Auswahl des TKI entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden [28].

Dasatinib

Dasatinib hemmt die Aktivität der Bcr-Abl-Kinase und der Kinasen der SRC-Familie zusammen mit einer Reihe anderer ausgesuchter onkogener Kinasen wie c-KIT, Ephrin-(EPH)-Rezeptor-Kinasen und PDGF β -Rezeptor. Dasatinib ist ein potenter, subnanomolarer Inhibitor der Bcr-Abl-Kinase mit Potenz in Konzentrationen von 0,6–0,8 nM. Es bindet an beide, die inaktive und aktive Konformation des Bcr-Abl-Enzyms. *In vitro* ist Dasatinib aktiv in leukämischen Zelllinien, die Varianten von Imatinib-sensitiven und -resistenten Erkrankungen darstellen. Diese nicht-klinischen Studien zeigen, dass Dasatinib eine Imatinib-Resistenz überwinden kann, die auf *BCR-ABL*-Überexpression, Mutationen der Bcr-Abl-Kinase-Domäne, Aktivierung alternativer Signalwege unter Einbeziehung der SRC-Familie-Kinasen (Lyn, Hck) oder eine Überexpression des Multi-Drug-Resistance-Gens beruht. Zudem hemmt Dasatinib die Kinasen der SRC-Familie in subnanomolaren Konzentrationen. *In vivo* verhinderte Dasatinib in separaten Versuchen am CML-Mausmodell die Progression der chronischen CML in die Blastenkrise und verlängerte die Überlebenszeit der Mäuse, denen zuvor von Patienten isolierte CML-Zelllinien an verschiedenen Stellen, unter anderem im zentralen Nervensystem, implantiert worden waren. [22]. Besondere Warnhinweise gelten laut Fachinformation für die folgenden wichtigen Nebenwirkungen: Myelosuppression, Blutungen, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleura- oder Perikarderguss), kardiale Nebenwirkungen, pulmonale arterielle Hypertonie, QT-Verlängerung sowie die Gefahr einer Hepatitis-B-Reaktivierung [22].

Imatinib

Imatinib ist ein niedermolekularer Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor, der wirkungsvoll die Aktivität der Bcr-Abl-Tyrosinkinase (TK) sowie mehrere Rezeptor-TKs hemmt: Kit, der Rezeptor für den Stammzellularfaktor (SCF), der durch das c-Kit-Proto-Onkogen kodiert wird, die Discoidin-Domain-Rezeptoren (DDR1 und DDR2), den Kolonie-stimulierenden Faktor-Rezeptor (CSF-1R) und den Blutplättchen- Wachstumsfaktor-Rezeptor alpha und beta (PDGFR-alpha und PDGFR-beta). Imatinib kann auch zelluläre Vorgänge inhibieren, die durch die Aktivierung dieser Rezeptorkinasen vermittelt werden. [23] Als besondere Warnhinweise werden in der Fachinformation Hypothyreoidismus bei Patienten nach Thyreoidektomie, Hepatotoxizität, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleuraerguss), gastrointestinale Blutungen, Tumor-Lyse-Syndrom, eine Überwachung der Leber- und Nierenfunktion, eine Überwachung von Patienten mit Herzerkrankungen und Niereninsuffizienz und die Gefahr einer Hepatitis-B-Reaktivierung aufgeführt [23].

Nilotinib

Nilotinib ist ein potenter Inhibitor der Abl-Tyrosinkinase-Aktivität des Onkoproteins Bcr-Abl, sowohl in der Zelllinie als auch in primären Philadelphia-Chromosom positiven Leukämiezellen. Der Wirkstoff bindet mit hoher Affinität an die ATP-Bindungsstelle, sodass es den Bcr-Abl-Wildtyp wirksam inhibiert und diese Aktivität auch gegen 32/33-Imatinib-resistente Mutanten von Bcr-Abl beibehält. Infolge dieser biochemischen Aktivität hemmt Nilotinib selektiv die Proliferation und induziert die Apoptose in Zelllinien und in primären Philadelphia-Chromosom positiven Leukämiezellen von CML-Patienten. Im CML-Mausmodell reduziert Nilotinib als oral angewendetes Monotherapeutikum die Tumorlast und

verlängert das Überleben. Auf die Mehrheit der anderen Proteinkinasen einschließlich Src übt Nilotinib wenig bis keine Wirkung aus. Lediglich auf die PDGF-, KIT- und Ephrin-Rezeptorkinasen wirkt es ebenfalls inhibierend, und zwar in Konzentrationen, die nach oraler Gabe der humantherapeutisch empfohlenen Dosierungen bei CML erreicht werden können [24]. Besondere Warnhinweise gelten laut Fachinformation für Myelosuppression, kardiovaskuläre Ereignisse, QT-Verlängerung, Flüssigkeitsretention und Ödeme (inkl. Pleura- und Perikarderguss), Tumor-Lyse-Syndrom und die Gefahr einer Hepatitis-B-Reaktivierung [24]

Ponatinib

Ponatinib ist ein starker pan-Bcr-Abl-Inhibitor mit strukturellen Besonderheiten, wie z. B. einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, die eine hochaffine Bindung an natives Bcr-Abl und Mutationsformen der Abl-Kinase ermöglichen. Ponatinib hemmt die Tyrosinkinase-Aktivität von Abl und T315I-mutiertem Abl mit mittleren inhibitorischen Konzentrations- (IC_{50})-Werten von 0,4 bzw. 2,0 nM. In Zellassays konnte Ponatinib die durch Mutationen der Bcr-Abl Kinase-Domäne vermittelte Imatinib-, Dasatinib- und Nilotinib-Resistenz überwinden. In präklinischen Mutagenitätsstudien wurden 40 nM als die Ponatinibkonzentration ermittelt, die ausreicht, um die Lebensfähigkeit derjenigen Zellen um > 50 % zu hemmen, die sämtliche getesteten Bcr-Abl-Mutationen (einschließlich T315I) exprimierten, und auch um die Entwicklung von Mutantenklonen zu supprimieren. In einem zellbasierten beschleunigten Mutagenitätsassay wurde keine Mutation der Bcr-Abl gefunden, die bei einer Konzentration von 40 nM Ponatinib den getesteten Zellen eine Resistenz verleihen konnte. Ponatinib bewirkte eine Tumorverkleinerung und verlängertes Überleben bei Mäusen mit Tumoren, die natives oder T315I-mutiertes Bcr-Abl exprimierten. Ponatinib hemmt die Aktivität anderer klinisch relevanter Kinasen mit IC_{50} -Werten < 20 nM und zeigte nachweislich eine zelluläre Aktivität gegen Ret, Flt3 und KIT sowie Mitglieder der FGFR-, PDGFR- und VEGFR-Kinasefamilien [25]. Die Fachinformation von Ponatinib führt als wichtige Nebenwirkungen Myelosuppression, Arterienverschluss, venöse Thromboembolien, Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz, Pankreatitis, Lebertoxizität, Blutung und die Gefahr einer Hepatitis-B-Reaktivierung auf [25].

Individualisierte Therapiewahl unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen, Komorbiditäten und bestehenden Risikofaktoren

Mit Bosutinib wurde ein weiterer TKI für die Erstlinientherapie von Patienten mit Ph⁺ CML in der CP zugelassen. Bosutinib ist ein dualer SRC-ABL-TKI der zweiten Generation, der im Vergleich zu Imatinib ein schnelleres und tieferes molekulares und zytogenetisches Ansprechen bewirkt [33].

Alle zielgerichteten TKI inhibieren die Aktivität der Bcr-Abl-Tyrosinkinase durch die Bindung an die Kinasedomäne in der Abl-Untereinheit (siehe Tabelle 2-4). Im Gegensatz zu Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib bewirkt Bosutinib nur eine minimale Hemmung von PDGFR und c-KIT [1]. Die Inhibition von PDGFR durch TKI kann zur Veränderung des

Knochenstoffwechsels und der Flüssigkeitsretention in Geweben führen, während eine c-KIT-Inhibition vor allem mit dermatologischer Toxizität und Myelosuppression in Zusammenhang gebracht wird [31]. Durch die minimale Inhibition von PDGFR und c-KIT kann die Gefahr solcher unerwünschter Ereignisse unter Anwendung von Bosutinib verringert werden [33].

Die Auswahl des TKI sollte entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden [28]. Während es unter der Therapie von Nilotinib zu einem deutlichen Anstieg der Blutglukose sowie zu vaskulären Komplikationen kommen kann, treten unter Dasatinib häufig pulmonale Komplikationen wie z. B. Pleuraergüsse auf. Bosutinib kann vermehrt zu einer Erhöhung der Leberwerte führen und verursacht gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö. Bisher gibt es jedoch bei Bosutinib keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Auch bei Vorliegen eines Diabetes mellitus bzw. Risikofaktoren für Gefäßereignisse könnte Bosutinib im Vergleich zu Nilotinib oder Ponatinib bzw. bei medizinischer Vorgeschichte von schweren Lungenerkrankungen im Vergleich zu Dasatinib bevorzugt eingesetzt werden [34].

Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden [1, 35]. Die Erstlinienbehandlung der Ph⁺ CML in der CP erweitert sich durch die Zulassung von Bosutinib somit um einen gut verträglichen TKI, der sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lässt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Nein	23. April 2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. CP: chronische Phase; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.			

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

Den Angaben in Tabelle 2-5 liegt die Fachinformation zu Bosutinib zugrunde.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph ⁺ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	27. März 2013
AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: chronische Phase; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.	

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.

Den Angaben in Tabelle 2-6 liegt die Fachinformation zu Bosutinib zugrunde.

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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf Daten der internen Datenbanken von PFIZER PHARMA GmbH.

Angaben zum Wirkmechanismus von Bosutinib und der anderen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie anhand von in einer orientierenden Handsuche identifizierten Sekundärliteratur (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4) gemacht.

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. Pfizer Ltd. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2018. 2018.
2. Pendergast AM. The Abl family kinases: mechanisms of regulation and signaling. *Adv Cancer Res.* 2002;85:51-100. Epub 2002/10/11.
3. Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22(4):337-58. Epub 2003/07/30.
4. Tsygankov AY. Non-receptor protein tyrosine kinases. *Front Biosci.* 2003;8:s595-635. Epub 2003/04/18.
5. Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, Hantschel O, Bennett KL, Stranzl T, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia.* 2009;23(3):477-85. Epub 2008/11/29.
6. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164-72. Epub 1999/07/15.
7. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50. Epub 2007/07/31.
8. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol.* 2011;730:33-61. Epub 2011/03/25.
9. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2012;103(9):1601-10. Epub 2012/05/29.
10. Schmitt K, Brümmerhof TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie.* 2016;34(1/2):3-12.
11. Levinson NM, Boxer SG. Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PLoS One.* 2012;7(4):e29828. Epub 2012/04/12.
12. Levinson NM, Boxer SG. A conserved water-mediated hydrogen bond network defines bosutinib's kinase selectivity. *Nat Chem Biol.* 2014;10(2):127-32. Epub 2013/12/03.
13. Sen B, Johnson FM. Regulation of SRC family kinases in human cancers. *J Signal Transduct.* 2011;2011:865819. Epub 2011/07/22.
14. Donato NJ, Wu JY, Stapley J, Lin H, Arlinghaus R, Aggarwal BB, et al. Imatinib mesylate resistance through BCR-ABL independence in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res.* 2004;64(2):672-7. Epub 2004/01/28.
15. Li S. Src-family kinases in the development and therapy of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(1):19-26. Epub 2008/01/19.
16. Mahon FX, Hayette S, Lagarde V, Belloc F, Turcq B, Nicolini F, et al. Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression. *Cancer Res.* 2008;68(23):9809-16. Epub 2008/12/03.
17. Warmuth M, Damoiseaux R, Liu Y, Fabbro D, Gray N. SRC family kinases: potential targets for the treatment of human cancer and leukemia. *Curr Pharm Des.* 2003;9(25):2043-59. Epub 2003/10/08.
18. Dempke W, Zippel R. Src-Kinasen in der Tumorthherapie. *Med Klin (Munich).* 2010;105(10):711-5. Epub 2010/10/29. Src-Kinasen in der Tumorthherapie.
19. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation zu Hydroxycarbamid Ribosepharm 500 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017. 2017.
20. Roche Pharma AG. Fachinformation zu Roferon®-A (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Dezember 2016. 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation zu IntronA[®] (Interferon alfa-2b) 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen. Stand der Information: September 2017. 2017.
22. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL[®] (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017. 2017.
23. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Glivec[®] (Imatinib) Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
24. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tasigna[®] (Nilotinib) 50/200 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2017. 2017.
25. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig[®] (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
26. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
27. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2013. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>. [Zugriff am: 29.09.2017]
28. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv41-iv51. Epub 2017/09/09.
29. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011;117(18):4706-15. Epub 2011/03/11.
30. Eiring AM, Deininger MW. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol*. 2014;15(9):461. Epub 2014/10/16.
31. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1698-707. Epub 2009/05/29.
32. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-12. Epub 2009/11/03.
33. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2017;JCO2017747162. Epub 2017/11/02.
34. Isfort S, Brümmendorf TH. Bosutinib in chronic myeloid leukemia: patient selection and perspectives. *J Blood Med*. 2018;9:43-50.
35. Pfizer Inc. 2.5 Clinical Overview. Bosulif[®] (Bosutinib) For the Treatment of Adult Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2017.