

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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: 03.04.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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: Wirkprofile von Bosutinib, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL, <i>abl</i>	Abelson (ABL: Tyrosinkinase, auch: ABL1; <i>abl</i> : Gen)
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AP	Akzelerierte Phase
Arg	Abelson-related Gene (auch: ABL2; Tyrosinkinase)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Axl	Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen
BCR	Breakpoint Cluster Region (BCR: Tyrosinkinase; <i>bcr</i> : Gen)
BK	Blastenkrise
Blk	Tyrosinkinase der Src-Familie
c-Fms	Synonym für Colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
Csk	Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EphA-, EphB-Rezeptoren	Ephrin-Rezeptoren, Familien von Rezeptor-Tyrosinkinasen
EphB4	Ephrin Typ-B Rezeptor 4
ErbB	Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen
Fgr	Tyrosinkinase der Src-Familie
Fyn, FynB, FynT	Tyrosinkinasen der Src-Familie
Hck	Tyrosinkinase der Src-Familie
(c-)Kit	Stammzellfaktor Rezeptor (Typ III Rezeptor Protein-Tyrosinkinase)
Lck	Tyrosinkinase der Src-Familie
Lyn	Tyrosinkinase der Src-Familie
PDGF(R)	Blutplättchenwachstumsfaktor-(Rezeptor) (Platelet-derived Growth Factor (Receptor))
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
PZN	Pharmazentralnummer
Src	Sarcoma Tyrosinkinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
Stat3	Signaltransduktor und Aktivator der Transkription 3 (Signal transducer and activator of transcription 3)
Ste20	Familie von Serin/Threonin-Kinasen
Tec	Familie von Tyrosinkinasen
Trk	Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bosutinib
Markenname:	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
9890001	EU/1/13/818/001	100 mg	28 (2x14)
Momentan nicht in Deutschland vermarktet	EU/1/13/818/002	100 mg	30 (2x15)
9890018	EU/1/13/818/003	500 mg	28 (2x14)
Momentan nicht in Deutschland vermarktet	EU/1/13/818/004	500 mg	30 (2x15)

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 zur pharmakotherapeutischen Gruppe der antineoplastischen Mittel, Proteinkinaseinhibitoren. Bosutinib hemmt die pathologisch veränderte BCR-ABL-Kinase¹, die zur Entwicklung einer chronisch myeloischen Leukämie (CML) führt. Modellierungsstudien zeigen, dass Bosutinib an die Kinasedomäne von BCR-ABL bindet. Bosutinib hemmt ebenfalls die Aktivität von Kinasen der Src-Familie, einschließlich Src-, Lyn- und Hck-Kinasen, und bewirkt eine minimale Hemmung von PDGF-Rezeptoren und c-Kit (Pfizer Ltd, 2013).

Die BCR-ABL-Kinase gehört zu den Tyrosinkinasen. Diese sind aufgrund ihrer Funktion miteinander verwandte Enzyme der Signaltransduktionskaskade der Zelle. Sie sind an zellulären Prozessen wie z. B. der Regulation des Zellwachstums, Aktivierung, Differenzierung, Entwicklung und Transformation beteiligt. Die Weiterleitung des Signals erfolgt über Phosphorylierung spezifischer Tyrosinseitenketten. Tyrosinkinasen liegen entweder membrangebunden mit Rezeptorfunktion oder gelöst im Zytoplasma vor. Die Tyrosinkinasen ABL (Pendergast, 2002; Hantschel und Superti-Furga, 2004) und SRC (Summy und Gallick, 2003; Tsygankov, 2003; Warmuth et al., 2003) gehören zu den zytoplasmatischen Tyrosinkinasen.

Die Familie der ABL-Tyrosinkinasen besteht aus zwei Mitgliedern: ABL1 und ABL2 (auch „Arg“) (Pendergast, 2002; Hantschel und Superti-Furga, 2004). Die onkogene Form von ABL1, intrazelluläres BCR-ABL, wird infolge der Bildung des sogenannten Philadelphia-Chromosoms exprimiert. Das Philadelphia-Chromosom ist das Resultat der Translokation t(9;22)(q34;q11), bei der das *bcr-abl*-Fusionsgen entsteht, welches für das BCR-ABL-Fusionsprotein kodiert (Olayioye et al., 2000). BCR-ABL ist bei CML letztlich für die

¹ Abkürzungen für Proteine finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzelle verantwortlich (Hochhaus et al., 2013).

Die Familie der Src-Tyrosinkinasen besteht aus neun Mitgliedern mit ähnlicher Aminosäuresequenz und Funktion. Drei Mitglieder dieser Familie (Src, Yes und FynB) sind weitverbreitet, während die übrigen sechs Mitglieder (Lck, Lyn, FynT, Fgr, Hck und Blk) vorwiegend in hämatopoetischen Zellen exprimiert werden (Summy und Gallick, 2003; Tsygankov, 2003; Warmuth et al., 2003). Die Src-Familie ist an der Phosphorylierung zahlreicher Zielproteine beteiligt. Dazu gehören u. a. Integrine, Adhäsionskinasen, Cadherine, Stat3, Cortactin, Ezrin, fokale Adhäsionsproteine und Ras (Ma und Huang, 2002). Die Tyrosinkinase Src ist der „Prototyp“ der Src-Familie und an der Signalübertragung von Rezeptoren von Wachstumsfaktoren und G-gekoppelten Rezeptoren beteiligt (Ma und Huang, 2002).

Im Gegensatz zu ABL ist Src bei Krebserkrankungen nicht mutiert, seine normale Regulierung wird aber durch extragene Änderungen im Erbgut gestört (Sen und Johnson, 2011). Infolge dessen wird Src in zahlreichen Krebsarten überreguliert (Budde et al., 1994; Biscardi et al., 1999). In Zelllinien wurde gezeigt, dass eine Src-Aktivierung eine BCR-ABL-unabhängige Resistenz gegenüber dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Imatinib induzieren kann (Morinaga et al., 2008; Pene-Dumitrescu und Smithgall, 2010). Auch wurde eine Src-Überaktivierung in Zelllinien und primären Zellen gezeigt, die gegenüber dem TKI Nilotinib resistent waren (Mahon et al., 2008). Die Bedeutung von Src und anderer Mitglieder der Src-Tyrosinkinasen als Zielmoleküle in der CML wird diskutiert (Wilson et al., 2002; Kantarjian et al., 2007; Sen und Johnson, 2011). Sie scheinen den BCR-ABL1-Signalweg zu beeinflussen und die Progression in die akzelerierte Phase (AP) oder Blastenkrise (BK) zu fördern (Li, 2008).

In-vitro-Studien zeigen, dass Bosutinib die Proliferation und das Überleben etablierter CML-Zelllinien, von Zelllinien der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) akuten lymphatischen Leukämie und von patienteneigenen primären primitiven CML-Zellen hemmt. Bosutinib hemmte 16 von 18 Imatinib-resistenten Formen 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 exprimieren. Darüber hinaus hemmt Bosutinib Rezeptortyrosinkinasen c-Fms, EphA- und B-Rezeptoren, 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 (Pfizer Ltd, 2013).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In der Behandlung der CML werden grundsätzlich folgende Arzneimittel bzw. Arzneimittelklassen in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) empfohlen (Hochhaus et al., 2013):

- Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs)
- Interferon alfa
- Hydroxyharnstoff
- Chemotherapeutika

Die allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) stellt - bei Eignung des Patienten und Spenderverfügbarkeit - eine weitere Therapieoption dar.

Tyrosinkinaseinhibitoren

Neben Bosutinib sind drei TKIs grundsätzlich für die Behandlung der CML zugelassen (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013). Bosutinib ist zugelassen für Erwachsene mit Ph+ CML in der chronischen Phase (CP), AP und BK, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Daher sind die drei TKIs Imatinib, Dasatinib und Nilotinib im Anwendungsgebiet von Bosutinib ausgeschlossen.

- Imatinib (Glivec®; ATC-Code: L01XE01) (Novartis Europharm Limited, 2012)
- Dasatinib (Sprycel®; ATC-Code L01X06) (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2012)
- Nilotinib (Tasigna®; ATC-Code L01XE08) (Novartis Europharm Limited, 2013)

Alle drei TKIs sind wie Bosutinib gegen BCR-ABL gerichtet (Tabelle 2-3), weisen aber unterschiedliche Wirkprofile auf (Giles et al., 2009; Redaelli et al., 2009; Gontarewicz und Brummendorf, 2010).

Tabelle 2-3: Wirkprofile von Bosutinib, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib

TKI	Zielmoleküle	relative Aktivität gegenüber ABL	Art der Anwendung
Bosutinib (Bosulif®)	ABL, Fgr, Lyn, Src	100	oral
Imatinib (Glivec®)	ABL, PDGFR, c-Kit	1	oral
Dasatinib (Sprycel®)	ABL, PDGFR, c-Kit, Fgr, Fyn, Hck, Lck, Lyn, Src, Yes, EphB4	325	oral
Nilotinib (Tasigna®)	ABL, PDGFR, c-Kit, Arg, EphB4	30	oral

Quelle: (Giles et al., 2009; Gontarewicz und Brummendorf, 2010)

Interferon alfa

(Pegyliertes) Interferon alfa-2a (ATC-Code: L03AB04) und Interferon alfa-2b (ATC-Code: L03AB05) werden in der Behandlung der CML verwendet, insbesondere in Kombination mit dem TKI Imatinib (Hochhaus et al., 2013). Interferon alfa stellt im Falle einer

Schwangerschaft eine Therapieoption dar (Baccarani et al., 2009), allerdings darf pegyliertes Interferon wegen der Akkumulation von Polyethylenglykol in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden (Hochhaus et al., 2013).

Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a und -2b ist noch nicht vollständig geklärt (Merck Sharp & Dohme Limited, 2012; Roche Pharma AG, 2012). Sie entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden und dadurch eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzen, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme (Merck Sharp & Dohme Limited, 2012; Roche Pharma AG, 2012). In der CML wird hauptsächlich eine Förderung der körpereigenen anti-Tumor-Immunantwort und der Apoptose diskutiert (Kiladjian et al., 2011).

Hydroxyharnstoff (Hydroxyurea, Hydroxycarbamid)

Hydroxyharnstoff (ATC-Code: L01XX05) (medac, 2008) wird zur Reduktion der Leukozytenzahl eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist unbekannt, beruht aber in erster Linie auf der Hemmung des Enzyms Ribonukleotidreduktase, wodurch die DNA-Synthesekapazität der jeweiligen Zelle deutlich eingeschränkt wird. Der Einsatz von Hydroxyharnstoff wird in den Leitlinien der DGHO für einen begrenzten Zeitraum zwischen der Diagnosestellung bis zur Einleitung der TKI-Therapie empfohlen.

Chemotherapeutika

Bei Patienten in der BK erachten die Leitlinien der DGHO vor einer allo-SZT eine konventionelle Chemotherapie, abgestimmt auf die immunologische Charakterisierung der Blasten, mit oder ohne TKI als sinnvoll, um die CML möglichst in eine zweite chronische Phase zu überführen und dann rasch zu transplantieren (Hochhaus et al., 2013):

- myeloische Blasten: Hydroxyharnstoff, Cytarabin (Ara-C; ATC-Code: L01BC01), Anthrazykline (ATC-Code: L01DB)
- lymphatische Blasten: Vincristin (ATC-Code: L01CA02), Dexamethason

Zur Anwendung kommen auch Standardprotokolle zur Induktionstherapie bei akuten Leukämien (Hehlmann, 2012), z. B.:

- akute myeloische Leukämie: Daunorubicin (ATC-Code: L01DB02), Idarubicin (ATC-Code: L01DB06) oder Mitoxantron (ATC-Code: L01DB07), Cytarabin (Büchner et al., 2012)
- akute lymphatische Leukämie: Dexamethason und Cyclophosphamid (ATC-Code: L01AA01) in der Vorphase und Vincristin, Dexamethason und ein Anthrazyklin (Dauno- oder Doxorubicin (ATC-Code: L01DB01)) in der Induktionsphase, zusätzlich kann Asparaginase (ATC-Code: L01XX02) gegeben werden (Gökbuget et al., 2012).

Die hier eingesetzten Wirkstoffe in der Chemotherapie sind unspezifische Wirkstoffe zur Unterbindung der Zellteilung.

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allo-SZT werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Davor erfolgt eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die 2 Ziele verfolgt: Die Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine neue Form der allo-SZT ist die Transplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung (Bunjes, 2006). In der CP und AP wird die allo-SZT bei Eignung des Patienten und bei Verfügbarkeit eines passenden Spenders nach Versagen aller verfügbaren TKIs und/oder Vorliegen einer T315I-Mutation empfohlen (Hochhaus et al., 2013).

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)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.	27.03.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Bosutinib ist ein Orphan Drug entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (European Medicines Agency, 2013a). Für Bosutinib wurde in der Europäischen Union eine bedingte Zulassung erteilt (European Medicines Agency, 2013b). Eine bedingte Zulassung wird für ein Arzneimittel mit positiver Nutzen-Risiko-Verhältnis erteilt, wenn es eine medizinische

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Versorgungslücke schließt und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation zu Bosutinib zugrunde (Pfizer Ltd, 2013).

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	

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.

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
U.S.A.	Inoffizielle Übersetzung: BOSULIF ist ein Kinaseinhibitor, der angezeigt ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen, akzelerierten oder Blastenphase mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber vorheriger Behandlung	04.09.2012	A
Länder der Europäischen Union sowie Norwegen und Lichtenstein als Mitglieder es Europäischen Wirtschaftsraums	Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.	27.03.2013	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Angaben zum internationalen Zulassungsstatus sind den internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers entnommen. Der Wortlaut des in den U.S.A. zugelassenen Anwendungsgebiets entstammt der Prescribing Information zu Bosulif® (Pfizer Labs, 2012). Der Wortlaut des in der Europäischen Union zugelassenen Anwendungsgebiets wurde der Fachinformation zu Bosutinib (Pfizer Ltd, 2013) und dem European Public Assessment Report (EPAR) (European Medicines Agency, 2013b) entnommen.

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.

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von Bosutinib und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden auf Grundlage der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur gemacht. Leitlinien wurden mittels einer unsystematischen Recherche identifiziert.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers und den Internetseiten der jeweiligen Zulassungsbehörden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Baccharani, M., Cortes, J., Pane, F., et al. 2009. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 6041-51.
- [2] Baccharani, M., Pileri, S., Steegmann, J. L., et al. 2012. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii72-7.
- [3] Biscardi, J. S., Tice, D. A. & Parsons, S. J. 1999. c-Src, receptor tyrosine kinases, and human cancer. *Advances in cancer research*, 76, 61-119.
- [4] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2012. Fachinformation Dasatinib (Sprycel). Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [5] Büchner, T., Niederwieser, D., Schaich, M., et al. 2012. Akute Myeloische Leukämie (AML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aml/akute-myeloische-leuka-mie-aml.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [6] Budde, R. J., Ke, S. & Levin, V. A. 1994. Activity of pp60c-src in 60 different cell lines derived from human tumors. *Cancer biochemistry biophysics*, 14, 171-5.
- [7] Bunjes, D. 2006. Heutiger Stellenwert der Stammzelltransplantation bei der CML. Verfügbar: http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Zentren/Tumorzentrum/Vortraege/IOS_bunjes_v.pdf [Aufgerufen am 03.04.2013].
- [8] European Medicines Agency 2013a. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. February 2013 (EMA/COMP/63660/2013).

- [9] European Medicines Agency. 2013b. European Public Assessment Report: Bosutinib (Bosulif). EMEA/H/C/2373.
- [10] Giles, F. J., O'Dwyer, M. & Swords, R. 2009. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 23, 1698-707.
- [11] Gökbüget, N., Hauswirth, A., Kneba, M., et al. 2012. Akute Lymphatische Leukämie. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie/akute-lymphatische-leuka-mie.pdf> [Aufgerufen am 22.02.2013].
- [12] Gontarewicz, A. & Brummendorf, T. H. 2010. Danusertib (formerly PHA-739358)--a novel combined pan-Aurora kinases and third generation Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor. *Recent Results Cancer Res*, 184, 199-214.
- [13] Hantschel, O. & Superti-Furga, G. 2004. Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 5, 33-44.
- [14] Hehlmann, R. 2012. How I treat CML blast crisis. *Blood*, 120, 737-47.
- [15] Hochhaus, A., Baerlocher, G. M., Brümmendorf, T. H., et al. 2013. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml/chronische-myeloische-leuka-mie-cml.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [16] Kantarjian, H. M., Giles, F., Quintas-Cardama, A., et al. 2007. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*, 13, 1089-97.
- [17] Kiladjan, J. J., Mesa, R. A. & Hoffman, R. 2011. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*, 117, 4706-15.
- [18] Li, S. 2008. Src-family kinases in the development and therapy of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 49, 19-26.
- [19] Ma, Y. C. & Huang, X. Y. 2002. Novel regulation and function of Src tyrosine kinase. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 59, 456-62.
- [20] Mahon, F. X., Hayette, S., Lagarde, V., et al. 2008. Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression. *Cancer Res*, 68, 9809-16.
- [21] medac. 2008. Syrea® 500 mg Kapsel. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 03.04.2013].
- [22] Merck Sharp & Dohme Limited. 2012. Fachinformation Interferon alfa-2b (IntronA). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [23] Morinaga, K., Yamauchi, T., Kimura, S., et al. 2008. Overcoming imatinib resistance using Src inhibitor CGP76030, Abl inhibitor nilotinib and Abl/Lyn inhibitor INNO-406 in newly established K562 variants with BCR-ABL gene amplification. *Int J Cancer*, 122, 2621-7.
- [24] Novartis Europharm Limited. 2012. Fachinformation Imatinib (Glivec). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [25] Novartis Europharm Limited. 2013. Fachinformation Nilotinib (Tasigna). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [26] Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., et al. 2000. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *The EMBO journal*, 19, 3159-67.

- [27] Pendergast, A. M. 2002. The Abl family kinases: mechanisms of regulation and signaling. *Advances in cancer research*, 85, 51-100.
- [28] Pene-Dumitrescu, T. & Smithgall, T. E. 2010. Expression of a Src family kinase in chronic myelogenous leukemia cells induces resistance to imatinib in a kinase-dependent manner. *J Biol Chem*, 285, 21446-57.
- [29] Pfizer Labs. 2012. Prescribing Information BOSULIF[®] (Bosutinib). Verfügbar: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203341lbl.pdf [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [30] Pfizer Ltd. 2013. Fachinformation Bosutinib (Stand März 2013). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [31] Redaelli, S., Piazza, R., Rostagno, R., et al. 2009. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 469-71.
- [32] Roche Pharma AG. 2012. Fachinformation Roferon[®]-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [33] Sen, B. & Johnson, F. M. 2011. Regulation of SRC family kinases in human cancers. *Journal of signal transduction*, 2011, 865819.
- [34] Summy, J. M. & Gallick, G. E. 2003. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer metastasis reviews*, 22, 337-58.
- [35] Tsygankov, A. Y. 2003. Non-receptor protein tyrosine kinases. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 8, s595-635.
- [36] Warmuth, M., Damoiseaux, R., Liu, Y., et al. 2003. SRC family kinases: potential targets for the treatment of human cancer and leukemia. *Current pharmaceutical design*, 9, 2043-59.
- [37] Wilson, M. B., Schreiner, S. J., Choi, H. J., et al. 2002. Selective pyrrolo-pyrimidine inhibitors reveal a necessary role for Src family kinases in Bcr-Abl signal transduction and oncogenesis. *Oncogene*, 21, 8075-88.