

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig[®])

ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.08.2013

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	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Inhibitoren gegen die BCR-ABL Tyrosinkinase....	13
Tabelle 2-4: Vergleich der Wirkmechanismen der zugelassenen TKI und Ponatinib	15
Tabelle 2-5: TKI-Aktivität gegenüber nativem und mutiertem BCR-ABL Kinase im Zellproliferations-Test.....	19
Tabelle 2-6: TKI-Wirksamkeitsvergleich in der Drittlinie CP-CML, von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib, dargestellt in Ansprechraten.....	20
Tabelle 2-7: Ansprechkriterien für CML	20
Tabelle 2-8: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	22
Tabelle 2-10: Zulassungsstatus international	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms	7
Abbildung 2-2: Inzidenz von weiteren Punktmutationen der BCR-ABL-Kinase unter Imatinib-Therapie.....	9
Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Ponatinib (als Hydrochlorid)	10
Abbildung 2-4: Positionierung der C-C-Dreifachbindung von Ponatinib mit Überwindung der sterischen Hinderung des Isoleucinrestes der T315I-Mutation der BCR-ABL-Proteinkinase	11
Abbildung 2-5: Darstellung der Bindung von Ponatinib an der BCR-ABL-Kinase.....	12
Abbildung 2-6: Netzdiagramm der IC ₅₀ -Werte von Ponatinib (rot) im Vergleich zu den zugelassenen TKI in Gegenwart von nativen und mutierten Formen der BCR-ABL-Kinase.....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Kinase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase (<i>accelerated phase</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	<i>Breakpoint Cluster Regions</i>
BCR-ABL	Fusionsprotein aus <i>Breakpoint Cluster Region</i> und <i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
BP	Blastenkrise (<i>blast phase</i>)
bzw.	Beziehungsweise
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase (<i>chronic phase</i>)
CSF-1R	Rezeptor des Kolonie-stimulierenden Faktors 1
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
DDR1	Discoidin-Domain-Rezeptor 1
DDR2	Discoidin-Domain-Rezeptor 2
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DNA/DNS	Desoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
ELN	Europäisches Leukämienetzwerk
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPH	Ephrin-Rezeptor, Rezeptor-Tyrosinkinase
EU	Europäische Union
FGFR	Rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor
FLT3	FMS-ähnliche Kinase 3, Rezeptor-Tyrosinkinase, CD135
HCK	<i>Hematopoietic cell kinase</i> , Tyrosinkinase
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ID	Identifikation (<i>Identification</i>)
inkl.	Inklusive
KIT	Stammzellfaktor-Kinase, Rezeptor-Tyrosinkinase, CD117
LYN	<i>Lck/Yes-related novel protein tyrosine kinase</i> , Tyrosinkinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

mg	Milligramm
N/A	Nicht verfügbar
NCCN	Nationales Umfassendes Krebsnetzwerk (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
n. d.	Nicht detektiert
nM	Nanomolar
PDGFR	Blutplättchen abstammender Wachstumsfaktorrezeptor (<i>Platelet-derived growth factor receptor</i>)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
PZN	Pharmazentralnummer
RET	RET Protoonkogen <i>rearranged during transfection</i> , Rezeptor-Tyrosinkinase
SCF	Stammzell-Faktor/KIT-, Zytokin, Ligand von CD117
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SRC	Protoonkogen aus der Familie der Proteinkinasen
TIE2	Angiopoietin-Rezeptor, Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> , Tyrosinkinaserzeptor
z. B.	Zum Beispiel

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 Anatomisch-therapeutisch-chemischen Code (ATC-Code) für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ponatinib
Markenname:	Iclusig®
ATC-Code:	L01XE24

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
08807759	EU/1/13/839/001	15 mg	60 Tabletten
08810299	EU/1/13/839/003	45 mg	30 Tabletten

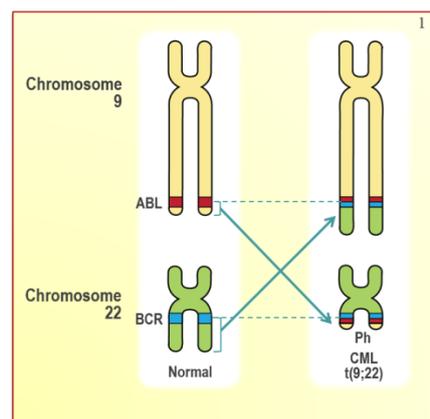
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Ponatinib (Iclusig®) ist indiziert zur Therapie bei erwachsenen Patienten, die an einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) oder einer Philadelphia-Chromosom-positiven akuten Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) erkrankt sind und welche im Fall der CML behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind (bei Patienten mit Ph+ ALL nur gegen Dasatinib), diese Wirkstoffe nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. [5] Ponatinib wird einmal täglich oral eingenommen. [5]

Die therapeutische Wirkung von Ponatinib beruht maßgeblich auf der Inhibition von krankheitsspezifischen Proteinkinasen (BCR-ABL, eine Tyrosinkinase) sowie deren Mutationen, die untenstehend eingehender erläutert werden. [5] Der Wirkmechanismus von Ponatinib basiert auf der kompetitiven Blockade der Adenosintriphosphat-(ATP)-Bindungsstelle des BCR-ABL-Genproduktes und entspricht damit dem Wirkmechanismus der bereits zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Beobachtete Unterschiede im Wirkspektrum verschiedener TKI gehen zurück auf ihr unterschiedliches Moleküldesign und werden unten näher beschrieben.

Bei der CML handelt es sich um eine klonale myeloproliferative Neoplasie einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Bei etwa 95 % der Patienten liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor. [12;21;40] Hierbei kommt es zu einer Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)], wodurch ein verkürztes Chromosom 22, das sog. Philadelphia-Chromosom, entsteht (Abbildung 2-1). [36]



Quelle: [22]

ABL: Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 Kinase, BCR: Breakpoint Cluster Region, Ph: Philadelphia-Chromosom

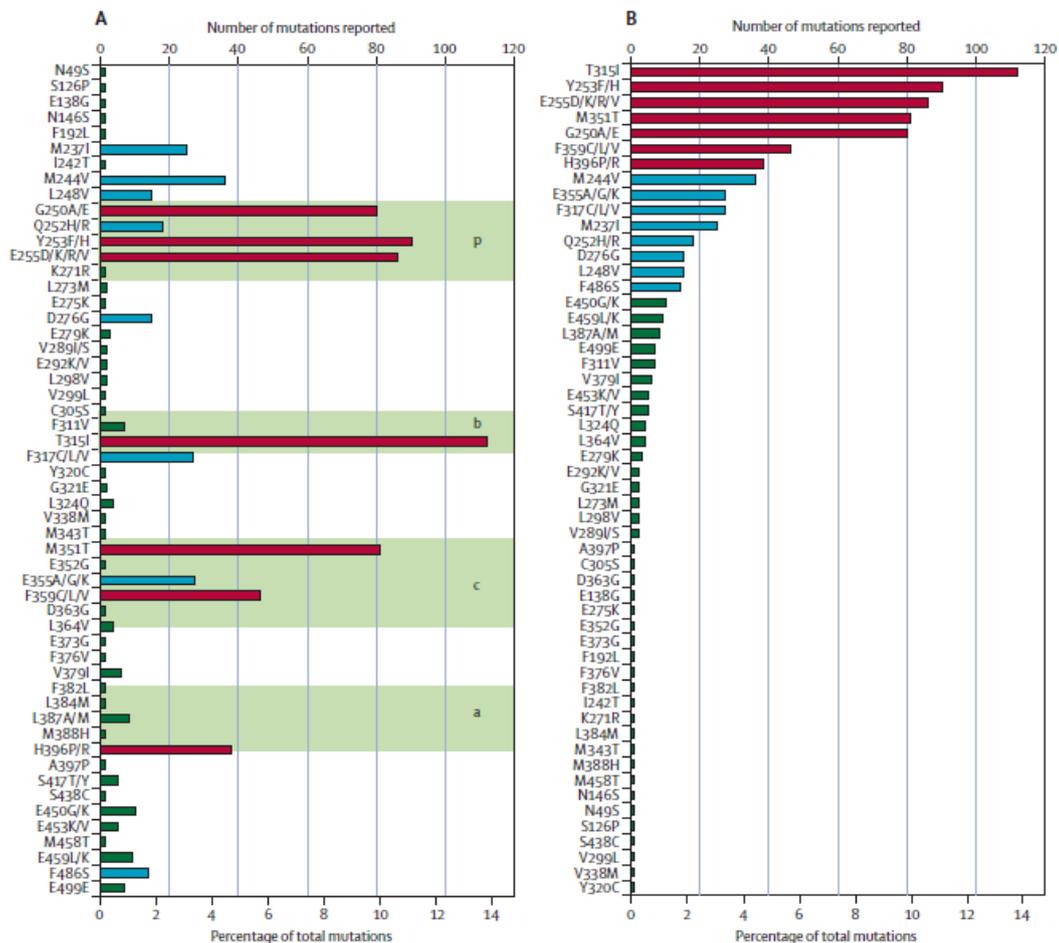
Abbildung 2-1: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms

Durch die Translokation entsteht das BCR-ABL-Fusions-Gen, bei dem die Abelson-(ABL)-Tyrosinkinase vom Chromosom 9 an die *Breakpoint Cluster Region* (BCR) des Chromosoms 22 verlagert wird. [47] Es fungiert als Onkogen und bedingt eine unkontrollierte, konstitutive Aktivität der Tyrosinkinase [40], welche durch eine Aktivierung verschiedener Signalwege zur unkontrollierten Proliferation sowie zur Hemmung der Apoptose führt. [32] Die beschriebene Translokation, welche für das Philadelphia-Chromosom kodiert, findet sich neben der CML auch bei ca. 20-30 % aller erwachsener Patienten mit ALL (Ph+ ALL) [9;12]. Im Gegensatz zur CML (Entartung der myeloischen Zellreihe) ist die Ph+ ALL durch die unkontrollierte Proliferation lymphatischer Vorläuferzellen charakterisiert.

Über die beschriebenen Effekte hinaus inhibiert das durch die Translokation entstandene BCR-ABL-Protein zusätzlich Desoxyribonukleinsäure-(DNA)-Reparaturmechanismen, verursacht damit eine genetische Instabilität und erhöht auf diese Weise das Risiko weiterer Chromosomenveränderungen. [14;25] Die dabei häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinase-Domäne von BCR-ABL (Abbildung 2-2), führen bei in der Indikation zugelassener TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib) zu schwerwiegenden Therapie-Resistenzen. Insgesamt sind mehr als 100 solcher Mutationen bekannt. [43] Die in der Kinase-Domäne am häufigsten beobachtete Punktmutation ist die T315I-Mutation (Abbildung 2-2) [49], welche mit einem kompletten Wirkverlust zugelassener TKI und damit schlechter Prognose hinsichtlich des Überlebens der Patienten einhergeht. [37] Darüber hinaus sind weitere Mutationen bekannt, die Resistenzen sowohl gegenüber Imatinib als auch den Inhibitoren der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib) induzieren. Zu nennen sind hier die Mutationen V299L, T315A und F317L/V/I/C gegenüber Imatinib und Dasatinib sowie Y253H, E255K/V und F359V/C/I gegenüber Imatinib und Nilotinib. [51] Die hohe Rate an möglichen weiteren BCR-ABL-Mutationen mit der daraus resultierenden Resistenzbildung gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen mit TKI stellt eine große Herausforderung in der Behandlung der CML dar.

Bei der ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms (Ph+ ALL) mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden. Die besondere therapeutische Herausforderung besteht darin, dass das Ansprechen auf bereits zugelassene TKI hier im Allgemeinen von kurzer Dauer ist; Mutationen machen über 80 % der Resistenzen aus [50], wahrscheinlich aufgrund der hohen genomischen Instabilität der ALL-Zellen. Die T315I-Mutation tritt häufig zum Zeitpunkt des Rezidivs auf. [49;50]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete



Quelle: [3]

A Inzidenz der Mutationen in der Kinase-Domäne aufgetragen gegen die absolut berichtete Anzahl (obere x-Achse) und prozentualen Anteil der gesamten Mutationen (untere x-Achse). Die Buchstaben bezeichnen spezifische Regionen innerhalb der Kinase-Domäne: p: P-loop oder ATP-Bindungsstelle, b: Imatinib-Bindungsstelle, c: katalytische Domäne, a: *Activation Loop*. **B** Inzidenz von Mutationen in abnehmender Häufigkeit. **A** und **B** Die sieben häufigsten Mutationen sind rot dargestellt, die acht darauf folgenden blau.

Abbildung 2-2: Inzidenz von weiteren Punktmutationen der BCR-ABL-Kinase unter Imatinib-Therapie.

Ponatinib [3-(Imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3(trifluoromethyl)phenyl)benzamid (C₂₉H₂₈ClF₃N₆O)], (ATC-Code: L01XE24) ist ein oraler pan-Inhibitor der BCR-ABL-Proteinkinase, der sowohl die native als auch die mutierten Formen (Abbildung 2-3) dieser Tyrosinkinase hochpotent hemmt. Darüber hinaus hemmt Ponatinib weitere onkogene Kinasen. [5]

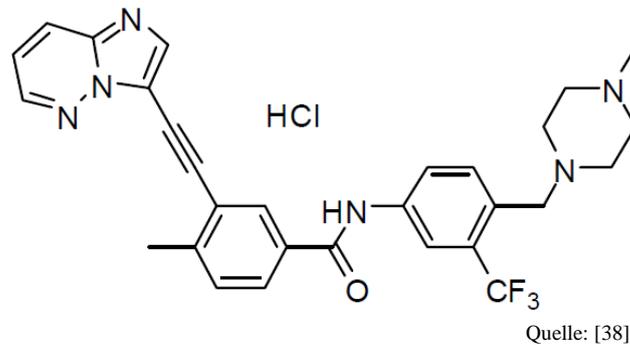
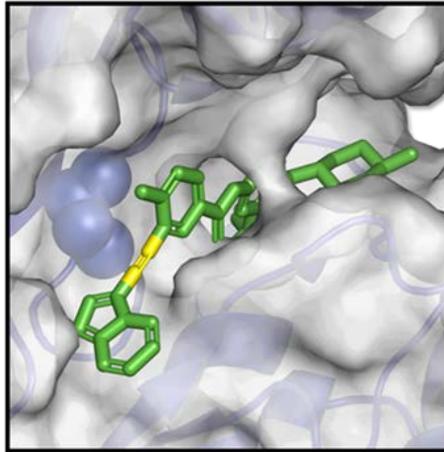


Abbildung 2-3: Chemische Struktur von Ponatinib (als Hydrochlorid)

Ponatinib wurde mit der Zielsetzung entwickelt, sowohl an die native als auch an die mutierten Formen, einschließlich der T315I-Mutation des BCR-ABL-Proteins zu binden [38] und die dadurch bedingte konstitutive Kinase-Aktivität zu unterbinden. Bei der T315I-Mutation (auch *gatekeeper* Mutation genannt) ist an Position 315 der Kinase-Domäne mutationsbedingt die Aminosäure Threonin gegen ein Isoleucin ausgetauscht. Dieser Austausch macht es den bisher zugelassenen TKI sterisch unmöglich, zu binden und eine Wirksamkeit zu entfalten. Durch zielgerichtetes *Molecular Modeling* (d. h. computergestütztes Moleküldesign) von Ponatinib und dessen daraus resultierender Struktur wird die durch den Isoleucinrest verursachte sterische Hinderung überwunden. (Abbildung 2-4). [38] Ponatinib weist im Vergleich zu anderen TKI bereits sowohl gegenüber dem nativen als auch gegenüber dem mutierten Protein eine sehr hohe Bindungsaffinität auf.

Die hohe Affinität, mit der Ponatinib an native und mutierte Formen der Kinase-Domäne des BCR-ABL-Proteins bindet, ist auf die besonderen molekularen Eigenschaften dieses Wirkstoffes zurückzuführen. Zum einen ermöglicht die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung (Ethynyl-Bindung) eine passgenaue Positionierung von Ponatinib in die Bindungstasche der Kinase-Domäne von ABL. Diese Bindung ist für andere TKI durch den hydrophoben Isoleucinrest bei der T315I-Mutation (hellblau in Abbildung 2-4) sterisch erschwert. Zum anderen ermöglichen die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen Ponatinib und dem Isoleucinrest eine stabilere Bindung in der ATP-Bindungstasche, was zu einer erhöhten Wirksamkeit im Vergleich zu TKI der ersten und zweiten Generation führt.



Quelle: [1]

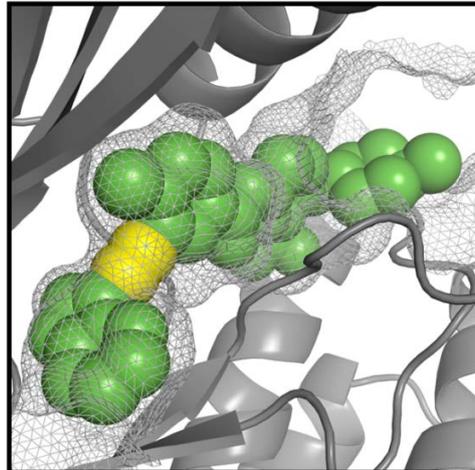
Triple bond (yellow) is a unique structural feature that evades the T315I gatekeeper mutation (blue spheres)

Gelb: Dreifachbindung im Ponatinib, hellblaue Kugeln: Isoleucinrest

Abbildung 2-4: Positionierung der C-C-Dreifachbindung von Ponatinib mit Überwindung der sterischen Hinderung des Isoleucinrestes der T315I-Mutation der BCR-ABL-Proteinkinase

Insgesamt verfügt Ponatinib aufgrund der hohen sterischen Passgenauigkeit in die ATP-Bindungstasche über starke intermolekulare Wechselwirkungen mit der BCR-ABL-Kinase (Abbildung 2-5). Dies begünstigt eine hohe Bindungsaffinität an die Kinase-Domäne des Proteins auch bei mutationsbedingtem Austausch einzelner Aminosäuren. Daraus resultiert eine sehr hohe Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Mutationen des BCR-ABL-Proteins.

Die hohe sterische Passgenauigkeit und die hohe Bindungsaffinität haben zur Folge, dass Ponatinib das Potential hat die bei anderen TKI auftretende Resistenzbildung und die Wahrscheinlichkeit eines nachfolgenden Therapieversagens effektiv zu verhindern. [38]



Quelle: [1]

Ponatinib displays an optimal fit to the binding cavity of ABL

Die multiplen hydrophoben Wechselwirkungen (graues Netz) von Ponatinib (gelb und grün) in der Bindungstasche der mutierten BCR-ABL Kinase. [1] Insgesamt führt die chemische Struktur mit den besonderen Bindungseigenschaften zu einer effektiven und vollständigen Hemmung, sowohl des nativen BCR-ABL-Genproduktes als auch aller Mutationsformen [5], einschließlich derjenigen Mutationen, die Resistenzen gegenüber den Inhibitoren der zweiten Generation zeigen. [53]

Abbildung 2-5: Darstellung der Bindung von Ponatinib an der BCR-ABL-Kinase.

Die Wirksamkeit von Ponatinib wurde in umfassenden Studien sowohl an isolierten Enzymen als auch an entsprechenden Zelllinien getestet – jeweils für die native sowie mutierten Formen der BCR-ABL-Kinase. So hemmt Ponatinib *in-vitro* die Aktivität der ABL-Tyrosinkinase mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) von 0,4 nM und die Aktivität der ABL-Mutation T315I mit einer IC_{50} von 2,0 nM. [38] In präklinischen Studien an BCR-ABL-exprimierenden Zelllinien (einschließlich der T315I-Mutation) wurde eine Konzentration von 40 nM als IC_{50} für alle getesteten Zelllinien ermittelt. [5] Bei einer Zelllinie mit T315I-Mutation und auch Zelllinien mit anderen ABL-Mutationen kam es hierbei zu keinerlei Neuentstehung hochresistenter mutierter Klone. [38] Zusätzlich konnte eine Hemmung und eine zelluläre Aktivität gegen weitere klinisch relevante onkogene Kinasen nachgewiesen werden. Zu nennen sind die Kinasen RET, FLT3, TIE2 und KIT sowie Kinasen der VEGFR-, FGFR-, PDGFR-, EPH- und SRC-Familien. [5] Die Inhibition der Kinasen geht mit einer Proliferationshemmung sowie einer Apoptose-Induktion der betroffenen Zellen einher. [38] Ponatinib bewirkt eine Tumorverkleinerung und ein verlängertes Überleben bei Mäusen mit CML-Transplantaten, die ein natives oder T315I-mutiertes BCR-ABL Gen exprimieren. [5] Trotz des breiten Spektrums in Bezug auf die Hemmung von Proteinkinasen wirkt Ponatinib ausschließlich auf BCR-ABL positive Zellen während es für die getesteten Zellen ohne BCR-ABL bei den therapeutisch eingesetzten Konzentrationen nicht zytotoxisch ist (Tabelle 2-5). [38]

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.

In Deutschland stehen zur Therapie der CML/ALL bei Patienten mit positivem BCR-ABL-Nachweis vier TKI zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um den TKI der ersten Generation Imatinib (Glivec®), sowie die TKI der zweiten Generation Dasatinib (Sprycel®) und Nilotinib (Tasigna®), sowie seit kurzem auch Bosutinib (Bosulif®). [16;21] Für Ph+ ALL verfügen Imatinib (Glivec®) und Dasatinib (Sprycel®) über eine entsprechende Zulassung (Tabelle 2-3).

Nachdem Imatinib zu einer grundlegenden Änderung der Therapie der CML und des Managements von CML-Patienten geführt hat, wurden mit Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit und damit seltener auftretenden Resistenzen entwickelt.

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Inhibitoren gegen die BCR-ABL Tyrosinkinase

Anwendungsgebiet	In Deutschland zugelassene Wirkstoffe
CP-, AP- und BP-CML	Imatinib (Glivec®), Dasatinib (Sprycel®), Nilotinib (Tasigna®), Bosutinib (Bosulif®)
Ph+ ALL	Imatinib (Glivec®), Dasatinib (Sprycel®)

Imatinib (ATC-Code: L01XE01) ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) CML, für die eine Knochenmarkstransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird, sowie für Patienten, die sich in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in einer Blastenkrise befinden. Zusätzlich wird Imatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ ALL in Kombination mit einer Chemotherapie, oder als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Ph+ ALL angewandt. [33] Imatinib wird ein- bis zweimal täglich oral eingenommen. [33] Imatinib ist ein TKI, der die Tyrosinkinase-Aktivität des BCR-ABL-Proteins hemmt. Der Wirkstoff blockiert kompetitiv und selektiv die ATP-Bindungsstelle des BCR-ABL-Genproduktes und anderer Proteinkinasen wie c-Kit und dem PDGF-Rezeptor (Tabelle 2-4). Dadurch wird die Übertragung eines Phosphatrestes auf in der Signalkaskade nachfolgende Proteine verhindert, die Proliferation der Zelle gehemmt und Apoptose induziert. Aufgrund seiner molekularen Struktur kann Imatinib, im Gegensatz zu Ponatinib, nicht an durch die T315I-Mutation sterisch veränderten BCR-ABL-Proteinkinase binden. [33]

Aufgrund des nachgewiesenen zytogenetischen Ansprechens sowie der langjährigen klinischen Erfahrung gilt Imatinib als Standardtherapie in der Behandlung der Ph+ CML. [21;45] Wenn es im Therapieverlauf jedoch zu Unverträglichkeiten und Resistenzen

gegenüber Imatinib kommt, so kann auf TKI der zweiten Generation auf Zweitgenerationsinhibitoren ausgewichen werden. Legt man die Kriterien des *Europäischen Leukämienetzwerkes (European LeukemiaNet, ELN)* zugrunde, kann von ca. 25 % Therapieversagen ausgegangen werden. [45]

Dasatinib (ATC-Code: L01XE06) ist zugelassen für die Behandlung neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen und akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung (einschließlich Imatinib). [7] Zusätzlich ist Dasatinib in der Ph+ ALL indiziert. Die Einnahme erfolgt einmal täglich oral. [7] Dasatinib hemmt die Aktivität der BCR-ABL-Kinase und die Aktivität der Kinasen der SRC-Familie zusammen mit einer Reihe anderer onkogener Kinasen wie c-KIT, Ephrin-(EPH)-Rezeptor-Kinasen und PDGF-beta-Rezeptor. [7] Wie Imatinib bindet auch Dasatinib an die ATP-Bindungsstelle von der BCR-ABL-Kinase und hemmt sowohl die aktive als auch die inaktive Konformation des Proteins. Im Vergleich zu Imatinib besitzt Dasatinib eine höhere Affinität (mehr als 325-fach) zu der ABL-Kinase-Domäne. Zusätzlich hat sich Dasatinib auch gegenüber einigen BCR-ABL-Mutationen als wirksam erwiesen (Abbildung 2-6), kann aber aufgrund seiner molekularen Struktur, ebenso wie Imatinib, nicht effektiv an der T315I-mutierten BCR-ABL-Kinase binden. [37;39] Die im Rahmen einer großen Phase-III-Studie im Vergleich zu Imatinib gezeigte höhere Remissionsrate im Beobachtungszeitraum der Studie sowie die gute Verträglichkeit und verminderte Resistenzbildung führte in Deutschland und anderen Ländern zu einer Zulassung von Dasatinib als Erstlinientherapie. [19;21;29]

Nilotinib (ATC-Code: L01XE08) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase sowie für Patienten mit Ph+ CML in der chronischen und akzelerierten Phase, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung (einschließlich Imatinib) aufweisen. Wirksamkeitsdaten für Patienten mit CML in der Blastenkrise liegen nicht vor. [34] Nilotinib ist für die Behandlung der Ph+ ALL nicht zugelassen. Die Einnahme der Gelatine-Hartkapseln erfolgt zweimal täglich oral. [34] Nilotinib ist wie Dasatinib ein potenter Inhibitor des onkogenen BCR-ABL-Proteins, sowohl in Zelllinien als auch in primären Ph+ Leukämiezellen. [34] Es bindet wie Imatinib kompetitiv und selektiv an die ATP-Bindungsstelle der inaktiven Konformation der BCR-ABL-Kinase, allerdings ist die Bindungsaffinität im Vergleich zu Imatinib 30- bis 50-fach höher. [19;52] Infolge der höheren biochemischen Aktivität hemmt Nilotinib die BCR-ABL-Kinase spezifischer als Imatinib [21], zusätzlich bleibt die Wirksamkeit auch gegen Imatinib resistente Mutanten von BCR-ABL erhalten. [34] Im Gegensatz zu Ponatinib ist Nilotinib gegenüber der T315I-Mutation nicht wirksam (Abbildung 2-6, Tabelle 2-5). Hinsichtlich anderer Proteinkinasen, beschränkt sich die inhibitorische Wirkung von Nilotinib auf PDGF-, KIT- und Ephrin-Rezeptorkinasen. [34]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bosutinib (ATC-Code: L01XE14) ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der chronischen und akzelerierten Phase sowie der Blastenkrise, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. [42] Die Zulassung von Bosutinib bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) erfolgte im März 2013 zunächst als Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ (auch bedingte Zulassung). [41;42] Bosutinib ist für die Behandlung der Ph+ ALL nicht zugelassen. Die Einnahme der Filmtablette erfolgt einmal täglich oral. [42] Bosutinib inhibiert die pathologisch veränderte BCR-ABL-Kinase durch eine Bindung an die entsprechende Domäne. Darüber hinaus zeigt Bosutinib weitere inhibitorische Aktivität gegenüber Kinasen der SRC-Familie (einschließlich SRC-, LYN- und HCK-Kinasen) sowie eine minimale Inhibition von PDGF-Rezeptoren und c-Kit. Wie auch Dasatinib und Nilotinib wirkt Bosutinib auf einige der Imatinib-resistenten BCR-ABL Mutationen. *In-vitro* wurde die Wirksamkeit auf 16 von 18 Imatinib-resistente Formen von BCR-ABL nachgewiesen. [30;42] Eine Aktivität von Bosutinib gegenüber der T315I- oder der V299L-Mutation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. [30] Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit entsprechenden Mutationen ist daher nicht zu erwarten. [42] Inwiefern unter der Therapie mit Bosutinib weitere therapieresistente Mutationen auftreten, ist nicht dokumentiert.

Insgesamt leitet sich aus der Resistenzbildung im Verlauf der Behandlung von Ph+ CML und Ph+ ALL mit Imatinib ein erheblicher therapeutischer Bedarf für nachfolgende Therapielinien ab. Entsprechend der Indikation werden daher Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib bei Patienten mit Ph+ CML, die im Rahmen der Erstlinientherapie eine Intoleranz oder Resistenz gegenüber Imatinib entwickelt haben, als Zweitlinientherapie angewandt. Der Erfolg wird jedoch als nicht zufriedenstellend beschrieben. So entwickeln über 50 % der Patienten, die bereits unter Imatinib Therapieversager waren, erneut Resistenzen unter Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie. [20;27;28] Auch der Einsatz der TKI der zweiten Generation, Dasatinib und Nilotinib, als Erstlinientherapie ist in der klinischen Praxis wegen häufiger T315I-BCR-ABL-Punktmutationen (15-20 %) [37] von vollständigem Wirkverlust bedroht. [53] Bosutinib ist als Erstlinien-Therapie nicht indiziert. [42]

Tabelle 2-4: Vergleich der Wirkmechanismen der zugelassenen TKI und Ponatinib

Substanz	ATC-Code	Wirkmechanismus
Imatinib	L01XE01	Inhibitor der BCR-ABL-Tyrosinkinase (Bindung an die ATP-Bindungsstelle des Proteins der inaktiven Konformation) Inhibitor anderer Rezeptorkinasen: <ul style="list-style-type: none"> • KIT • SCF • DDR1 und DDR2 • CSF-1R • PDGFR-alpha • PDGFR-beta
Dasatinib	L01XE06	Inhibitor der BCR-ABL-Kinase (Bindung an die ATP-Bindungsstelle der inaktiven und aktiven Konformation) Inhibitor der Kinasen der SRC-Familie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Inhibitor anderer Rezeptorkinasen: <ul style="list-style-type: none"> • c-KIT • EPH • PDGFR-beta
Nilotinib	L01XE08	Inhibitor der BCR-ABL-Tyrosinkinase (Bindung an die ATP-Bindungsstelle der inaktiven Konformation des nativen BCR-ABL-Proteins und in 32 von 33 Imatinib-resistenten Mutanten, außer der T315I-Mutation) Inhibitor anderer Rezeptorkinasen: <ul style="list-style-type: none"> • PDGF • KIT • EPH
Bosutinib	L01XE14	Inhibitor der BCR-ABL-Tyrosinkinase (Bindung an die Kinase-Domäne des nativen BCR-ABL-Proteins und in 16 von 18 Imatinib-resistenten Mutanten, außer der T315I- und der V299L-Mutation) Inhibitor der Kinasen der SRC-Familie (inkl. SRC-, LYN-, HCK-Kinasen) Geringe Aktivität gegen: <ul style="list-style-type: none"> • PDGFR • c-Kit
Ponatinib	L01XE24	pan-BCR-ABL-Inhibitor (Bindung an die ATP-Bindungsstelle der inaktiven und aktiven Konformation nativer und aller klinisch relevanter mutierter Formen inklusive T315I-Mutation) Inhibitor anderer Rezeptorkinasen: <ul style="list-style-type: none"> • RET • FLT3 • KIT • FGFR • PDGFR • VEGFR
Quellen: [5;7;19;30;33;34;42;44;53]		

Vergleich der inhibitorischen Wirksamkeit von Ponatinib und den zugelassenen TKI

Ponatinib gehört mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib zu der Substanzklasse der TKI. Der Wirkmechanismus von Ponatinib, der hauptsächlich in der kompetitiven Blockade der ATP-Bindungsstelle des BCR-ABL-Genproduktes besteht, unterscheidet sich pharmakodynamisch nicht von den Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen TKI. Therapeutisch relevante Unterschiede im Wirkprofil hingegen ergeben sich aus der molekularen Struktur von Ponatinib. In einer 2D- und 3D-Strukturanalyse, welche als Grundlage des *Similarity-Assessments* für das EMA *Orphan Drug Assessment* diente, wurde festgestellt, dass Ponatinib im Vergleich zu Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib, unter den TKI strukturell einzigartig ist (EMA *Similarity Assessment*). [4] Ponatinib wird deshalb zu den TKI der dritten Generation gezählt.

Zum einen besitzt Ponatinib durch die hohe sterische Passgenauigkeit bei der Bindung an das BCR-ABL-Protein und daraus resultierenden starken intermolekularen hydrophoben Wechselwirkungen (Abbildung 2-5) eine höhere Bindungsaffinität. Zum anderen kann sich

Ponatinib durch die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung (C-C-Dreifachbindung) sowohl an nativen als auch an mutierten BCR-ABL-Kinaseformen binden, bei welchen die anderen TKI einen Wirkungsverlust aufweisen (Abbildung 2-4).

Ponatinib besitzt eine deutlich höhere Bindungsaffinität

Ponatinib weist bei allen getesteten BCR-ABL-Punktmutationen um bis zu vier Log-Stufen niedrigere IC₅₀-Werte als Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib (Abbildung 2-6) auf. Im Vergleich zu Dasatinib oder Nilotinib zeigt Ponatinib keine Lücke in der Effektivität gegenüber den medikamentös bisher schwer zugänglichen Mutationen, wie z. B. T315I, T315A, F317L und F317V (Abbildung 2-6). Niedrige IC₅₀-Werte sind Konsequenz einer hohen Bindungsaffinität. Somit ist Ponatinib auch bei Patienten mit Resistenzen gegenüber den TKI der zweiten Generation wirksam bzw. bei Patienten, welche Resistenzen im Verlauf der Therapie mit anderen TKI entwickelt haben. [38]

Durch den sequenziellen Einsatz von TKI mit unvollständigem Wirkspektrum gegenüber BCR-ABL Mutationen entsteht ein Selektionsdruck, der zu schwer behandelbaren Mehrfachmutationen führen kann. [48] Es ist daher therapeutisch von entscheidender Bedeutung, eine möglichst hohe Zahl von Mutationen mit den eingesetzten TKI zu erfassen. Mit Konzentrationen von 40 nM konnte Ponatinib, im Gegensatz zu TKI der ersten und zweiten Generation, in Zelllinien mit klinisch relevanten BCR-ABL-Mutationen das Wachstum aller getesteten Mutationsvarianten hemmen. [38] Dies bedeutet, dass das Erreichen einer Plasmakonzentration von 40 nM in Patienten, welches ab einer einmal täglichen Gabe von mehr als 15 mg Ponatinib gewährleistet ist, nicht nur effektiv gegen alle Mutationen des BCR-ABL-Proteins wirkt, sondern auch die Entwicklung neuer Mutationen verhindert und damit den bisher häufigsten Resistenzmechanismus unter TKI-Therapie unterdrückt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eine höhere Bindungsaffinität des TKI korreliert in der onkologischen Therapie mit einer stärkeren Proliferationshemmung und erlaubt so eine hohe Wirkstärke bei geringer Wirkstoffexposition. Aus klinischer Sicht bedeuten die niedrigen IC_{50} -Werte, dass eine klinisch wirksame Inhibition der Mutationen und des nativen BCR-ABL-Proteins bei geringer Dosismenge (45 mg Ponatinib) möglich ist. Im Vergleich hierzu wird Imatinib in einer Dosierung von 400 mg bis 800 mg (eventuell aufgeteilt in zwei tägliche Gaben), Dasatinib von 100 mg bis 140 mg, Nilotinib mit 600 mg und Bosutinib von 500 mg bis 600 mg angewandt. [7;33;34;42]

Die höhere Bindungsaffinität von Ponatinib hat dabei insofern therapeutische Relevanz, als dass der Wirkstoff dadurch im Vergleich zu den anderen TKI potenter wirksam ist, d. h. in geringerer Dosierung bei den Patienten eingesetzt werden kann. Darüber hinaus führt die potentere Wirksamkeit, sowohl auf native als auch auf mutierte Formen des BCR-ABL-Proteins, zu einem früheren und tieferen Ansprechen der Patienten auf Ponatinib im Vergleich zu TKI der ersten und zweiten Generation. Ein frühes und tiefes Ansprechen ist eindeutig mit einem längeren Ansprechen auf die Therapie und dadurch mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben der Patienten assoziiert. [13;15;23;26]

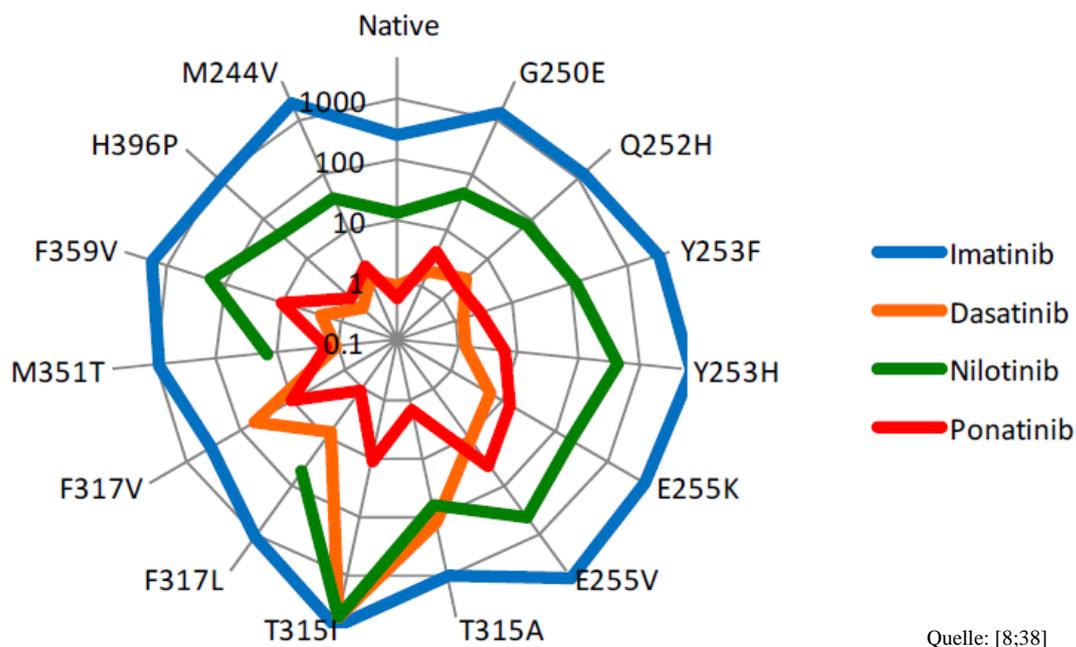


Abbildung 2-6: Netzdiagramm der IC_{50} -Werte von Ponatinib (rot) im Vergleich zu den zugelassenen TKI in Gegenwart von nativen und mutierten Formen der BCR-ABL-Kinase

Ponatinib besitzt eine Dreifach-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung

Ponatinib wurde durch *Molecular Modeling* zielgerichtet entwickelt, um die sterische Hinderung am mutierten BCR-ABL-Protein zu umgehen, die maßgeblich für die Resistenz gegenüber der T315I-Mutation der TKI der ersten und zweiten Generation verantwortlich ist. Die sterisch starre Dreifach-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ermöglicht eine passgenaue Bindung an das mutierte BCR-ABL-Protein, das durch den Isoleucinrest besondere räumliche Anforderungen für die Bindung des TKI an die Kinase-Domäne stellt. Mit TKI der ersten und zweiten Generation ist eine wirksame Therapie von Patienten mit der T315I-Mutation der BCR-ABL Kinase nicht möglich (Tabelle 2-5, Tabelle 2-6). Aus den bestehenden Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation leitet sich ein besonderer therapeutischer Bedarf ab, zu dessen Deckung Ponatinib durch seine einzigartigen pharmakologischen Eigenschaften, im speziellen der Überwindung der Resistenzen, einen bedeutenden Beitrag leisten kann.

Derzeit ist Ponatinib in den USA der einzige zugelassene pan-BCR-ABL-Inhibitor, der in den klinischen Leitlinien des amerikanischen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zur Therapie der CML und Ph+ ALL aufgeführt ist. [2;35]

Tabelle 2-5: TKI-Aktivität gegenüber nativem und mutiertem BCR-ABL Kinase im Zellproliferations-Test

BCR-ABL	Ponatinib [nM]	Imatinib [nM]	Dasatinib [nM]	Nilotinib [nM]	Bosutinib [nM]
Nativ	0.5	260	0.8	13	42
T315I	11	>6400	>1000	>2000	>1800
G250E	4.1	1350	1.8	48	179
Q252H	2.2	1325	3.4	70	34
Y253F	2.8	3475	1.4	125	40
Y253H	6.2	>6400	1.3	450	N/A
E255K	14	5200	5.6	200	394
E255V	36	>6400	11	430	230
T315A	1.6	971	125	61	N/A
F317L	1.1	1050	7.4	50	101
F317V	10	350	53	n. d.	N/A
M351T	1.5	880	1.1	15	29
F359V	10	1825	2.2	175	39
H396P	1.1	850	0.6	41	18
M244V	2.2	2000	1.3	38	N/A

Quelle: Ponatinib, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib modifiziert nach [53], Bosutinib modifiziert nach [46]
n. d.: nicht detektiert, N/A: Wert nicht vorhanden

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: TKI-Wirksamkeitsvergleich in der Drittlinie CP-CML, von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib, dargestellt in Ansprechraten

	AP24534-10-201 (PACE Studie)*		Garg et al. 2009		Giles et al. 2010	Ibrahim et al. 2010	Khoury et al. 2012
	Ponatinib R/I (n=76)	Ponatinib T315I (n=31)	Dasatinib (n=16)	Nilotinib (n=9)	Nilotinib (n=37)	Dasatinib oder Nilotinib (n=26)	Bosutinib (n=118)**
<i>Zytogenetisches Ansprechen</i>							
MCyR	53,9 %	77,4 %	25 %	22 %	43 %	50 %	32 %
CCyR	42,1 %	74,2 %	31 %	11 %	24 %	34,6 %	24 %
<i>Molekulares Ansprechen</i>							
MMR	25,0 %	48,8 %	13 %	33 %	N/A	19,2 %	15 %
Quellen: CSR AP24534-10-201, Tabelle 11-48 Datenstand 27.04.2012, [17;18;24;30] *Die Patientenpopulation in der Studie AP24534-10-201 war älter, lebte schon länger mit der Diagnose CP-CML und hatte mehr Vortherapien erhalten als die Patienten der anderen aufgeführten klinischen Studien. **Studienpopulation umfasst auch 3 Patienten, die in der Viertlinie mit Bosutinib therapiert wurden, nach Imatinib-, Dasatinib- und Nilotinib-Versagen MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, CCyR: vollständiges zytogenetisches Ansprechen, MMR: gutes molekulares Ansprechen, n: Anzahl der Patienten, N/A: Wert nicht verfügbar. Definition der Ansprechraten siehe Tabelle 2-7							

Tabelle 2-7: Ansprechkriterien für CML

Ansprechen	Definition
zytogenetisches Ansprechen (CR)	
komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)	0 % Ph+ Zellen ^a
partiell zytogenetisches Ansprechen (PCyR)	1 % bis 35 % Ph+ Zellen ^a
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)	0 % bis 35 % Ph+ Zellen ^a (CCyR plus PCyR)
molekulares Ansprechen (MR)	
gutes molekulares Ansprechen (MMR)	Reduktion der BCR-ABL Transkripte (mRNA) \geq drei log-Stufen (in IS) ^b [35] Das Verhältnis von BCR-ABL zu ABL muss \leq 0,1 % (IS) ^b sein [6]
a: ein Minimum von 20 Metaphasen sollte in einer Probe analysiert werden b: für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach dem internationalen Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können. Quellen: [31;35;51]	

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-8: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	01.07.2013	A
Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	01.07.2013	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Iclusig[®] der Firma ARIAD Pharma Ltd. Mit dem Stand vom 24.05.2013.

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 2-9 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 2-9: 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 2-9 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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-10 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 2-8). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine 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.

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union (EU) am 02.02.2010 nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [10;11] Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1 dieser Teil von Modul 2 nicht auszufüllen.

Tabelle 2-10: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-9; 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 2-10 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl durch eine unsystematische Literaturrecherche und Freihandsuche, als auch durch die der EMA-Zulassung vom 21.06.2013 zugrunde liegenden Dokumente der ARIAD Pharma Ltd. erreicht. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der vorliegenden deutschen und amerikanischen Fachinformationen beschrieben. Den identifizierten Leitlinienempfehlungen (ELN, NCCN und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, DGHO) zu den Behandlungsalternativen liegt eine orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet zu Grunde.

Die Pharmazentralnummer wurde ARIAD Pharma Ltd. zugeteilt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Ponatinib in Deutschland wurden der deutschen Fachinformation für Ponatinib (Iclusig[®]) entnommen (Stand 24.05.2013).

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. Molecular structure of AP24534 (ponatinib) and its interactions. 2009. Protein Data Bank (PDB). <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=3IK3>
2. Alvarnas, J. C., Brown, P. A., Aoun, P., Ballen, K. K., Bellam, N., Blum, W., Boyer, M. W., Carraway, H. E., Coccia, P. F., Coutre, S., Damon, L. E., DeAngelo, D. J., Douer, D., Frangoul, H., Frankfurt, O., Goorha, S., Johnson, R. A., Millenson, M. M., O'Brien, S., Rao, A. V., Shah, B. K., Shustov, A. R., Terezakis, S., Uy, G., Wetzler, M., Zelenetz, A. D., Gregory, K. M., & Naganuma, M. NCCN Guidelines Version 1.2013 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 25-3-2013.
3. Apperley, J.F. 2007. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.*, 8, (11) 1018-1029 available from: PM:17976612
4. ARIAD Pharmaceuticals, I. EMA Product Reference H0002695, Sequence 0002, Information Relating to Orphan Market Exclusivity, Similarity Assessment. 18-8-2012.
5. ARIAD Pharma Ltd., I. Fachinformation Iclusig® 15mg/45mg Filmtabletten. 24-5-2013.
6. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J., Cervantes, F., Deininger, M., Gratwohl, A., Guilhot, F., Hochhaus, A., Horowitz, M., Hughes, T., Kantarjian, H., Larson, R., Radich, J., Simonsson, B., Silver, R.T., Goldman, J., & Hehlmann, R. 2009. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J.Clin.Oncol.*, 27, (35) 6041-6051 available from: PM:19884523
7. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation SPRYCEL® 20mg/50mg/70mg/80mg/100mg/140mg Filmtabletten. 2012.
8. Chan, W.W., Wise, S.C., Kaufman, M.D., Ahn, Y.M., Ensinger, C.L., Haack, T., Hood, M.M., Jones, J., Lord, J.W., Lu, W.P., Miller, D., Patt, W.C., Smith, B.D., Petillo, P.A., Rutkoski, T.J., Telikepalli, H., Vogeti, L., Yao, T., Chun, L., Clark, R., Evangelista, P., Gavrilescu, L.C., Lazarides, K., Zaleskas, V.M., Stewart, L.J., Van Etten, R.A., & Flynn, D.L. 2011. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell*, 19, (4) 556-568 available from: PM:21481795
9. Charrin, C., Magaud, J.P., Sebban, C., Fièrè, D., Dastugue, N., Huguet-Rigal, M., Attal, M., Sié, P., Lăi, J.L., Jouet, J.P., Simon, M., Zandecki, M., Grégoire, M.J., Witz, F., Witz, B., Barin, C., Moraine, C., Mugneret, F., Favre, B., Raynaud, S., Baudoin, F., Gratecos, N., Thyss, A., & Ayraud, N. 1996. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A

- Collaborative Study of the Group Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood*, 87, 3135-3142
10. Committee for Orphan Medicinal Products & EMA. Public summary of opinion on orphan designation for ponatinib in acute lymphoblastic leukemia (ALL) (EU/3/09/715). 2-2-2010.
 11. Committee for Orphan Medicinal Products & EMA. Public summary of opinion on orphan designation for ponatinib in chronic myeloid leukemia (CML) (EU/3/09/716). 2-2-2010.
 12. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M., & Biondi, A. 2004. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Orphanet* available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>
 13. Cortes, J.E. 2012. Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J.Clin.Oncol.*, 30, (3) 223-224 available from: PM:22184376
 14. Deutsch, E., Dugray, A., AbdulKarim, B., Marangoni, E., Maggiorella, L., Vaganay, S., M'Kacher, R., Rasy, S.D., Eschwege, F., Vainchenker, W., Turhan, A.G., & Bourhis, J. 2001. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood*, 97, (7) 2084-2090 available from: PM:11264175
 15. Druker, B.J., Guilhot, F., O'Brien, S.G., Gathmann, I., Kantarjian, H., Gattermann, N., Deininger, M.W., Silver, R.T., Goldman, J.M., Stone, R.M., Cervantes, F., Hochhaus, A., Powell, B.L., Gabrilove, J.L., Rousset, P., Reiffers, J., Cornelissen, J.J., Hughes, T., Agis, H., Fischer, T., Verhoef, G., Shepherd, J., Saglio, G., Gratwohl, A., Nielsen, J.L., Radich, J.P., Simonsson, B., Taylor, K., Baccarani, M., So, C., Letvak, L., & Larson, R.A. 2006. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 355, (23) 2408-2417 available from: PM:17151364
 16. Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Akute Lymphatische Leukämie - Leitlinie. 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie/akute-lymphatische-leukaemie.pdf>
 17. Garg, R.J., Kantarjian, H., O'Brien, S., Quintas-Cardama, A., Faderl, S., Estrov, Z., & Cortes, J. 2009. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*, 114, (20) 4361-4368 available from: PM:19729517
 18. Giles, F.J., Abruzzese, E., Rosti, G., Kim, D.W., Bhatia, R., Bosly, A., Goldberg, S., Kam, G.L., Jagasia, M., Mendrek, W., Fischer, T., Facon, T., Dunzinger, U., Marin, D., Mueller, M.C., Shou, Y., Gallagher, N.J., Larson, R.A., Mahon, F.X., Baccarani, M., Cortes, J., & Kantarjian, H.M. 2010. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*, 24, (7) 1299-1301 available from: PM:20520639

19. Gurion, R., Gafter-Gvili, A., Vidal, L., Leader, A., Ram, R., Shacham-Abulafia, A., Paul, M., Ben-Bassat, I., Shpilberg, O., & Raanani, P. 2013. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica*, 98, (1) 95-102 available from: PM:22875617
20. Hochhaus, A., Baccarani, M., Deininger, M., Apperley, J.F., Lipton, J.H., Goldberg, S.L., Corm, S., Shah, N.P., Cervantes, F., Silver, R.T., Niederwieser, D., Stone, R.M., Dombret, H., Larson, R.A., Roy, L., Hughes, T., Muller, M.C., Ezzeddine, R., Countouriotis, A.M., & Kantarjian, H.M. 2008. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*, 22, (6) 1200-1206 available from: PM:18401416
21. Hochhaus, A., Baerlocher, G., Brummendorf, T. H., Chalandon, Y., le Coutre, P., Doelken, G., Thiede, C., & Wolf, D. Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML) der DGHO. 2013.
22. Hoffbrand, A. V., Pettitt, J. E., Moss, P. A. H., & Hoelzer, D. 2003, "Grundkurs Hämatologie: Chronische Leukämien und myelodysplastische Syndrome," 2 ed. Wiley-Blackwell, pp. 179-189.
23. Hughes, T.P., Hochhaus, A., Branford, S., Muller, M.C., Kaeda, J.S., Forni, L., Druker, B.J., Guilhot, F., Larson, R.A., O'Brien, S.G., Rudoltz, M.S., Mone, M., Wehrle, E., Modur, V., Goldman, J.M., & Radich, J.P. 2010. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*, 116, (19) 3758-3765 available from: PM:20679528
24. Ibrahim, A.R., Paliompeis, C., Bua, M., Milojkovic, D., Szydlo, R., Khorashad, J.S., Forni, L., Reid, A., de, L.H., Rezvani, K., Dazzi, F., Apperley, J.F., Goldman, J.M., & Marin, D. 2010. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*, 116, (25) 5497-5500 available from: PM:20833982
25. Jabbour, E., Cortes, J.E., Ghanem, H., O'Brien, S., & Kantarjian, H.M. 2008. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert.Rev.Anticancer Ther.*, 8, (1) 99-110 available from: PM:18095887
26. Jain, P., Kantarjian, H., Nazha, A., O'Brien, S., Jabbour, E., Guillermo, R.C., Pierce, S., Cardenas-Turanzas, M., Verstovsek, S., Borthakur, G., Ravandi, F., Quintas-Cardama, A., & Cortes, J. 2013. Early responses predicts for better outcomes in patients with newly diagnosed CML: results with four TKI modalities. *Blood* available from: PM:23620574
27. Kantarjian, H., Pasquini, R., Levy, V., Jootar, S., Holowiecki, J., Hamerschlak, N., Hughes, T., Bleickardt, E., Dejardin, D., Cortes, J., & Shah, N.P. 2009. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at

- a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*, 115, (18) 4136-4147 available from: PM:19536906
28. Kantarjian, H.M., Giles, F.J., Bhalla, K.N., Pinilla-Ibarz, J., Larson, R.A., Gattermann, N., Ottmann, O.G., Hochhaus, A., Radich, J.P., Saglio, G., Hughes, T.P., Martinelli, G., Kim, D.W., Shou, Y., Gallagher, N.J., Blakesley, R., Baccarani, M., Cortes, J., & le Coutre, P.D. 2011. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*, 117, (4) 1141-1145 available from: PM:21098399
 29. Kantarjian, H.M., Shah, N.P., Cortes, J.E., Baccarani, M., Agarwal, M.B., Undurraga, M.S., Wang, J., Ipin, J.J., Kim, D.W., Ogura, M., Pavlovsky, C., Junghans, C., Milone, J.H., Nicolini, F.E., Robak, T., Van, D.J., Vellenga, E., Bradley-Garelik, M.B., Zhu, C., & Hochhaus, A. 2012. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*, 119, (5) 1123-1129 available from: PM:22160483
 30. Houry, H.J., Cortes, J.E., Kantarjian, H.M., Gambacorti-Passerini, C., Baccarani, M., Kim, D.W., Zaritsky, A., Countouriotis, A., Besson, N., Leip, E., Kelly, V., & Brummendorf, T.H. 2012. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*, 119, (15) 3403-3412 available from: PM:22371878
 31. Kotiah, S. D. & Harris, J. E. Chronic Myelogenous Leukemia Treatment Protocols. 2012. Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/2005453-overview>
 32. Mian, A.A., Metodieva, A., Badura, S., Khateb, M., Ruimi, N., Najajreh, Y., Ottmann, O.G., Mahajna, J., & Ruthardt, M. 2012. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC.Cancer*, 12, 411 available from: PM:22985168
 33. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Fachinformation Glivec® 100mg/400mg Filmtabletten. 2012.
 34. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Fachinformation Tasigna® 200mg Hartkapseln. 2013.
 35. O'Brien, S., Abboud, C.N., Akhtari, M., Altman, J., Berman, E., Cohen, A., DeAngelo, D.J., Devine, S., Fathi, A.T., Gotlib, J., Jagasia, M., Moore, J.O., Pallera, A., Pinilla-Ibarz, J., Radich, J., Reddy, V.V., Shah, N., Shami, P.J., Smith, B.D., Snyder, D.S., & Wetzler, M. 2013. NCCN Guidelines Version 04.2013 Chronic Myelogenous Leukemia (CML). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*, 4.2013,
 36. O'Brien, S. G., Guilhot, F., Goldman, J., Hochhaus, A., Hughes, T., Radich, J., Rudoltz, M., Filian, J., Gathmann, I., Druker, B., & Larson, R. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia

- in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib (IM). 2008. 50th ASH Annual Meeting and Exposition, American Society of Hematology. <https://ash.confex.com/ash/2008/webprogram/Paper14057.html>
37. O'Hare, T., Eide, C.A., & Deininger, M.W. 2007. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 110, (7) 2242-2249 available from: PM:17496200
 38. O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., Eide, C.A., Rivera, V.M., Wang, F., Adrian, L.T., Zhou, T., Huang, W.S., Xu, Q., Metcalf, C.A., III, Tyner, J.W., Loriaux, M.M., Corbin, A.S., Wardwell, S., Ning, Y., Keats, J.A., Wang, Y., Sundaramoorthi, R., Thomas, M., Zhou, D., Snodgrass, J., Commodore, L., Sawyer, T.K., Dalgarno, D.C., Deininger, M.W., Druker, B.J., & Clackson, T. 2009. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*, 16, (5) 401-412 available from: PM:19878872
 39. O'Hare, T., Walters, D.K., Stoffregen, E.P., Jia, T., Manley, P.W., Mestan, J., Cowan-Jacob, S.W., Lee, F.Y., Heinrich, M.C., Deininger, M.W., & Druker, B.J. 2005. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.*, 65, (11) 4500-4505 available from: PM:15930265
 40. Perrotti, D., Jamieson, C., Goldman, J., & Skorski, T. 2010. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J.Clin.Invest*, 120, (7) 2254-2264 available from: PM:20592475
 41. Pfizer. Pressemitteilung: Bosulif® (Bosutinib) erhält bedingte EU-Zulassung. 2013.
 42. Pfizer. Fachinformation Bosulif® 100mg/500mg Fimtableten. 2013.
 43. Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H.M., & Cortes, J.E. 2009. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*, 16, (2) 122-131 available from: PM:19337198
 44. Radich, J., Kopecky, K., Kamel-Reid, S., Stock, W., Paietta, E., Wadleigh, M., Larson, R., Emanuel, P., Tallman, M., Lipton, J., Couban, S., Deininger, M., Appelbaum, F., & Druker, B. LBA-6 A Randomized Phase II Trial of Dasatinib 100 Mg Vs Imatinib 400 Mg In Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP): The S0325 Intergroup Trial. 2010. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, American Society of Hematology. Late-Breaking Abstracts Session.
 45. Radich, J.P. 2010. Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go? *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 2010, 122-128 available from: PM:21239781
 46. Redaelli, S., Piazza, R., Rostagno, R., Magistroni, V., Perini, P., Marega, M., Gambacorti-Passerini, C., & Boschelli, F. 2009. Activity of bosutinib, dasatinib, and

- nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J.Clin.Oncol.*, 27, (3) 469-471 available from: PM:19075254
47. Sawyers, C.L. 1999. Chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 340, (17) 1330-1340 available from: PM:10219069
48. Shah, N.P., Skaggs, B.J., Branford, S., Hughes, T.P., Nicoll, J.M., Paquette, R.L., & Sawyers, C.L. 2007. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J.Clin.Invest*, 117, (9) 2562-2569 available from: PM:17710227
49. Soverini, S., Colarossi, S., Gnani, A., Castagnetti, F., Rosti, G., Bosi, C., Paolini, S., Rondoni, M., Piccaluga, P.P., Palandri, F., Giannoulia, P., Marzocchi, G., Luatti, S., Testoni, N., Iacobucci, I., Cilloni, D., Saglio, G., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2007. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica*, 92, (3) 401-404 available from: PM:17339191
50. Soverini, S., Colarossi, S., Gnani, A., Rosti, G., Castagnetti, F., Poerio, A., Iacobucci, I., Amabile, M., Abruzzese, E., Orlandi, E., Radaelli, F., Ciccone, F., Tiribelli, M., di, L.R., Caracciolo, C., Izzo, B., Pane, F., Saglio, G., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2006. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin.Cancer Res.*, 12, (24) 7374-7379 available from: PM:17189410
51. Soverini, S., Hochhaus, A., Nicolini, F.E., Gruber, F., Lange, T., Saglio, G., Pane, F., Muller, M.C., Ernst, T., Rosti, G., Porkka, K., Baccarani, M., Cross, N.C., & Martinelli, G. 2011. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*, 118, (5) 1208-1215 available from: PM:21562040
52. Weisberg, E., Manley, P., Mestan, J., Cowan-Jacob, S., Ray, A., & Griffin, J.D. 2006. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br.J.Cancer*, 94, (12) 1765-1769 available from: PM:16721371
53. Zhou, T., Commodore, L., Huang, W.S., Wang, Y., Thomas, M., Keats, J., Xu, Q., Rivera, V.M., Shakespeare, W.C., Clackson, T., Dalgarno, D.C., & Zhu, X. 2011. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem.Biol.Drug Des*, 77, (1) 1-11 available from: PM:21118377