

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.08.2018

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	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 zugelassene Substanzen im Anwendungsgebiet.....	10
Tabelle 2-4: Wirkprofile von Bosutinib 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>)
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AP	Akzelerierte Phase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintri-phosphat
Bcr, <i>BCR</i>	Breakpoint Cluster Region (Protein, <i>Gen</i>)
BK	Blastenkrise
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ELN	European LeukemiaNet
ESMO	European Society for Medical Oncology
FGFR1	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1)
Fgr	Tyrosinkinase der SRC-Familie
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
Lyn	Tyrosinkinase der SRC-Familie
PDGFR	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
RIC	Intensitätsreduziertes Konditionierungsregime (Reduced Intensity Conditioning)
RNS	Ribonukleinsäure
Src, SRC	Sarkom (Sarcoma) (Protein, Proteinfamilie)
PZN	Pharmazentralnummer

Abkürzung	Bedeutung
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VEGFR2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)

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 des Stammzellfaktor-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 nach Bindung eines spezifischen Liganden über reversible Phosphorylierung spezifischer Tyrosinseitenketten der Zielmoleküle. Tyrosinkinasen liegen entweder membrangebunden mit Rezeptorfunktion oder zytoplasmatisch im Zellkern 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-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 nicht mutierten 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 [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 hemmt. Bosutinib hemmt 16 von 18 Imatinib-resistenten Mutationsvarianten von Bcr-Abl, die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Troptomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Familie, Kinasen der AXL-Familie, Kinasen der TEC-Familie, einige Mitglieder der Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene (ErbB)-Familie, die Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase 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 Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Bosutinib wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet initial am 27. März 2013 als Orphan Drug zugelassen.

Im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, sind in Deutschland folgende Arzneimittel bzw. Arzneimittelklassen zugelassen:

- Zielgerichtete Tyrosinkinaseinhibitoren:
 - Bosutinib
 - Ponatinib
- Unspezifisch wirksame immunmodulierende/ antineoplastische Mittel:
 - Busulfan
 - Cyclophosphamid
 - Hydroxycarbamid
 - Interferon alfa
 - Mitoxantron
 - Vindesinsulfat

Tabelle 2-3 gibt einen Überblick über die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK, die mit mindestens

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

einem TKI vorbehandelt wurden und für die Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden.

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Substanzen im Anwendungsgebiet

Arzneimittel (Wirkstoffname) ATC-Code	Relevantes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (genauer Wortlaut)
Zielgerichtete Tyrosinkinaseinhibitoren	
Bosutinib L01XE14	Bosutinib 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. [1]
Ponatinib L01XE24	Ponatinib ist indiziert bei erwachsenen 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. [19]
Unspezifisch wirksame immunmodulierende/ antineoplastische Mittel	
Busulfan L01AB01	Busulfan, gefolgt von Cyclophosphamid (BuCy2), wird bei erwachsenen Patienten zur Konditionierung vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet, wenn die Kombination als die bestgeeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird. Fludarabin, gefolgt von Busulfan (FB), wird bei erwachsenen Patienten zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet, wenn die Patienten für ein intensitätsreduziertes Konditionierungsregime (RIC) in Frage kommen. [20]
Cyclophosphamid L01AA01	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation [...] bei chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan. [21]
Hydroxycarbamid L01XX05	Hydroxycarbamid wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase. [22]
Interferon alfa-2a L03AB04	Interferon alfa-2a wird angewendet für die Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven, chronischmyeloischen Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarkstransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Interferon alfa-2a keine Alternative dar. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Interferon alfa-2a als Therapie mit kurativem Potenzial für diese Indikation angesehen werden kann. [23]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel (Wirkstoffname) ATC-Code	Relevantes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (genauer Wortlaut)
Interferon alfa-2b L03AB05	<p><u>Monotherapie</u></p> <p>Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder <i>BCR/ABL</i>-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.</p> <p><u>Kombinationstherapie</u></p> <p>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 Interferon-alfa-2b-Monotherapie.</p> <p>[24]</p>
Mitoxantron L01DB07	<p>Mitoxantron ist in Kombinationsregimen indiziert zur Remissionsinduktion in der Blastenkrise der chronischen myeloischen Leukämie.</p> <p>[25]</p>
Vindesinsulfat L01CA03	<p>Kombinationschemotherapie: Blastenschub bei chronisch myeloischer Leukämie.</p> <p>[26]</p>
<p><i>ABL</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>AP</i>: Akzelerierte Phase; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; <i>BK</i>: Blastenkrise; <i>CML</i>: Chronische Myeloische Leukämie; <i>CP</i>: Chronische Phase; <i>HLA</i>: Humanes Leukozytenantigen; <i>HSCT</i>: Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation); <i>Ph⁺</i>: Philadelphia-Chromosom-positiv; <i>Ph⁺ CML</i>: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; <i>RIC</i>: Intensitätsreduziertes Konditionierungsregime (Reduced Intensity Conditioning); <i>TKI</i>: Tyrosinkinaseinhibitor</p>	

Zielgerichtete Tyrosinkinaseinhibitoren

Die Behandlung mit zielgerichteten TKI ist gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischer Onkologie (DGHO), des European LeukemiaNet (ELN) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) einer Behandlung mit unspezifisch wirksamen immunmodulierenden/ antineoplastischen Mitteln in allen Phasen der CML vorzuziehen. In den fortgeschrittenen Phasen der CML (*AP* und *BK*) kommt die TKI-Therapie ggf. als Brückentherapie bis zur allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (*alloHSZT*) infrage [27-29].

Die im Anwendungsgebiet zugelassenen TKI *Bosutinib* und *Ponatinib* 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].

Tabelle 2-4: Wirkprofile von Bosutinib und Ponatinib

TKI	Generation	Zielmoleküle	Relative Inhibition ^a von Abl im Vergleich zu Imatinib
Bosutinib	Zweite Generation	Abl, Fgr, Lyn, Src	100 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 zum Erstgenerations-TKI 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; c-KIT: Stammzellfaktor-Rezeptor; FGFR1: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1); Fgr: Tyrosinkinase der SRC-Familie; Lyn: Tyrosinkinase der SRC-Familie; PDGFR: Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor); Src: Sarkom (Sarcoma; Tyrosinkinase der SRC-Familie); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; VEGFR2: Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)

Durch die verschiedenen Wirkprofile und sogenannten Off-Target-Effekten, 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 [29].

Bosutinib

Bosutinib hemmt die pathologisch veränderte Bcr-Abl-Kinase, die zur Entwicklung einer 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. Bosutinib bewirkt zudem eine minimale Hemmung von PDGF-Rezeptoren und c-KIT [1]. Weitere Angaben zum Wirkmechanismus von Bosutinib wurden bereits zu Beginn von Abschnitt 2.1.2 erläutert.

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-(IC₅₀)-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 Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR, Fibroblast Growth Factor Receptor)-, der PDGFR und vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)-Kinasefamilien [19].

Unspezifisch wirksame immunmodulierende/ antineoplastische Mittel

Busulfan

Busulfan ist eine potente zytotoxische Substanz und ein bifunktionelles Alkylanz. In wässrigem Medium entstehen durch die Freisetzung der Methansulfonatgruppen Carbonium-Ionen, die Desoxyribonukleinsäure (DNS) alkylieren können. Dies ist vermutlich ein wichtiger biologischer Mechanismus zur Erklärung des zytotoxischen Effekts von Busulfan [20]. Die Leitlinie des ELN erwähnt explizit, dass der Einsatz von Busulfan in der CML-Behandlung nicht mehr empfohlen wird [27]. In den Leitlinien der DGHO und der ESMO findet die Substanz keine Erwähnung.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Cyclophosphamid ist *in vitro* inaktiv und wird *in vivo* überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch [21]. Cyclophosphamid ist indiziert zur Konditionierung vor einer alloHSZT bei einer CML in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan [21].

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 DNS-Synthese interferiert [22]. Laut Leitlinie der DGHO und des ELN 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, 28].

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 jedoch noch nicht vollständig geklärt [23, 24]. In der CML wird hauptsächlich eine Förderung der körpereigenen anti-Tumor-Immunantwort und der Apoptose diskutiert [33]. Die Leitlinie des ELN schlägt eine Monotherapie mit Interferon alfa nur dann vor, wenn eine TKI-Therapie

nicht indiziert ist, und weist darauf hin, dass Kombinationstherapien mit TKI und Interferon alfa sich derzeit noch in der Forschungsphase befinden [27].

Mitoxantron

Mitoxantron, ein DNS-reaktiver Stoff, interkaliert in die DNS durch Wasserstoffbrückenbindung und ruft Quervernetzungen und Strangbrüche hervor. Mitoxantron greift auch an der Ribonukleinsäure (RNS) an und ist ein potenter Inhibitor der Topoisomerase II, eines Enzyms, das für Entrollen und Reparatur geschädigter DNS verantwortlich ist. Es hat eine zelltötende Wirkung auf proliferierende und nicht proliferierende kultivierte Humanzellen, was auf eine fehlende Zellzyklus-Phasen-Spezifität und Aktivität gegen rasch proliferierende und langsam wachsende Neoplasmen hinweist. Mitoxantron blockiert den Zellzyklus in der G2-Phase, was zu einer Zunahme der zellulären RNS und Polyploidie führt [25]. Mitoxantron ist in Kombinationsregimen indiziert zur Remissionsinduktion in der BK der CML [25].

Vindesinulfat

Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt [26]. Vindesinulfat ist im Rahmen einer Kombinationschemotherapie im Falle eines Blastenschubs bei CML indiziert [26].

Nicht medikamentöse Behandlung

Die alloHSZT stellt prinzipiell eine nicht medikamentöse, potenziell kurative Behandlungsmöglichkeit dar, die bei Versagen einer oder mehrerer TKI-Therapien in Abhängigkeit des individuellen Krankheitsverlaufs in Erwägung gezogen werden kann, insofern sich der Patient für dieses Verfahren eignet und ein passender Spender vorliegt [27-29]. Es bestehen seitens der Leitlinien der DGHO, des ELN und der ESMO die im Folgenden erläuterten Empfehlungen zum Einsatz der alloHSZT in Abhängigkeit der CML-Phase.

In der Behandlung der Ph⁺ CML in der CP spielt die alloHSZT nach Versagen der Erstlinienbehandlung mit einem TKI eine eher untergeordnete Rolle. Es sollte zuerst eine Therapie mit einem alternativen TKI begonnen werden [27-29]. Sollte die Therapie in der CP mit mindestens zwei TKI versagen, kann eine alloHSZT in Erwägung gezogen werden. Auch bei Vorliegen einer T315I-Mutation kann eine alloHSZT in Erwägung gezogen werden, sollte der Patient für eine Therapie mit Ponatinib ungeeignet sein oder der Therapie gegenüber intolerant sein [27-29].

In den fortgeschrittenen Phasen der CML (AP und BK) sollten sowohl TKI-naive Patienten als auch TKI-vorbehandelte Patienten vorerst mit (alternativen) TKI therapiert werden [27-29]. Patienten in der AP können nach individueller Abwägung der Risikofaktoren mit alternativen TKI therapiert werden [27-29]. Patienten in der BK sollten eine Behandlung mit TKI (ggf. mit einer begleitenden Chemotherapie) als Brückentherapie bis zur Durchführung einer alloHSZT, bei Eignung für das Verfahren und Vorliegen eines passenden Spenders, nutzen [27-29].

Deckung einer medizinischen Versorgungslücke durch Bosutinib

Die Leitlinien der DGHO, des ELN und der ESMO empfehlen nach Versagen einer TKI-Therapie den Einsatz eines alternativen TKI [27-29]. Sollte nach einer fehlgeschlagenen TKI-Vorbehandlung eine weitere Behandlung mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht angezeigt sein, stehen kaum mehr zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung.

In diesem Fall steht aus der Gruppe der TKI, neben Bosutinib, nur noch Ponatinib als zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Allerdings ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten für eine Behandlung mit Ponatinib infrage kommen. Ein häufiges unerwünschtes Ereignis, das unter Behandlung mit Ponatinib auftritt, ist der arterielle Verschluss [34]. Des Weiteren kann die Behandlung mit Ponatinib das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [35]. Dies ist von Bedeutung, da ca. 41,9 % der CML-Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen, die bei der Auswahl des TKI entsprechend berücksichtigt werden sollten [29, 36].

Mögliche Alternativen zur TKI-Therapie stellen in diesem Fall die alloHSZT als potenziell kurative Therapie dar, oder aber die Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen (z. B. Interferon alfa oder Hydroxycarbamid). Die alloHSZT ist jedoch aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Morbidität und Mortalität sowie aufgrund der Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten [37]: nur 34 (1,2 %) aller leukämieassoziierten Stammzelltransplantationen (Ersttransplantationen) im Jahr 2016 wurden an CML-Patienten durchgeführt, die sich nicht in der Erstlinienbehandlung der CP befanden, und die sich demnach mindestens in der Zweitlinienbehandlung der CP, oder aber in der AP oder BK befanden [38]. Des Weiteren wird eine Behandlung mit unspezifisch wirksamen Substanzen wie Interferon alfa oder Hydroxycarbamid von den aktuellen Leitlinien höchstens über kurze Zeiträume empfohlen, z. B. vor Beginn einer TKI-Therapie oder wenn diese nicht indiziert ist, da ihre Wirksamkeit im Vergleich zu TKI begrenzt ist [27-29].

Für diese Gruppe an Patienten besteht somit weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Weitere zielgerichtete Wirkstoffe in dieser Indikation, die effektiv den medizinischen Bedarf erfüllen, der aufgrund des großen Resistenzspektrums bei der CML noch vorhanden ist, werden also dringend benötigt. Durch Bosutinib wird den TKI-vorbehandelten Patienten, für die eine weitere Therapie mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht angezeigt ist, eine weitere wirksame, zielgerichtete TKI-Therapie ermöglicht.

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

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 2-5: 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 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	Nein	27. März 2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).	23. April 2018
CP: Chronische Phase; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiv 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 Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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. Rensing 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, Brümmendorf 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.
19. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig® (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2018. 2018.
20. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation zu Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2017. 2017.
21. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation zu Endoxan (Cyclophosphamid). Stand der Information: Januar 2015. 2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation zu Hydroxycarbamid Ribosepharm 500 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017. 2017.
23. Roche Pharma AG. Fachinformation zu Roferon[®]-A (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Dezember 2016. 2016.
24. 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.
25. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation zu Onkotrone (Mitoxantron). Stand der Information: Oktober 2017. 2017.
26. STADapharm GmbH. Fachinformation zu ELDISINE[®] (Vindesinsulfat). Stand der Information: Juli 2017. 2017.
27. 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.
28. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 20.06.2018]
29. 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.
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. 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.
34. Valent P, Hadzijušufovic E, Hoermann G, Fureder W, Scherthaner GH, Sperr WR, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017;59:47-54. Epub 2017/05/27.
35. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:293-303. Epub 2017/08/24.
36. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336-43. Epub 2015/03/19.

37. Thielen N, Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ, Janssen JJ. New insights into the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia: towards a path to cure. *Neth J Med.* 2011;69(10):430-40. Epub 2011/11/08.
38. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2016 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. 2017. Verfügbar unter: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>. [Zugriff am: 26.03.2018]