

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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: 28.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson
AP	Akzelerierte Phase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ARG	Abelson-related Gene (auch: ABL2)
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	Breakpoint Cluster Region
BK	Blastenkrise
BLK	Tyrosinkinase der SRC-Familie
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
EphA	Ephrin Typ-A Rezeptor
EphB4	Ephrin Typ-B Rezeptor 4
FGR	Tyrosinkinase der SRC-Familie
FRK	Tyrosinkinase der SRC-Familie
FYN	Tyrosinkinase der SRC-Familie
HCK	Tyrosinkinase der SRC-Familie
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
LCK	Tyrosinkinase der SRC-Familie
LYN	Tyrosinkinase der SRC-Familie
PDGFR	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PZN	Pharmazentralnummer
SRC	Sarkom (Sarcoma)
SRM	Tyrosinkinase der SRC-Familie
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHOCC	World Health Organization Collaborating Centre
YES	Tyrosinkinase der SRC-Familie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bosutinib
Handelsname:	Bosulif®
ATC-Code:	L01EA04^a
<p>a: ATC-Code gemäß WHOCC. Der ATC Code wurde im Jahr 2021 seitens der WHO von L01XE14 auf L01EA04 angepasst. Der aktualisierte ATC-Code wird in der Fachinformation zu einem späteren Zeitpunkt aktualisiert.</p> <p>ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; WHO: Weltgesundheitsorganisation; WHOCC: World Health Organization Collaborating Centre</p>	

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 (ABL)-Kinase, die zur Entwicklung einer CML führt. Bosutinib inhibiert ebenfalls die Aktivität von Kinasen der Sarkom (SRC, Sarcoma)-Tyrosinkinase-Familie, einschließlich der gleichnamigen SRC--Kinase, LYN- und HCK-Kinasen, und bewirkt eine minimale Hemmung des Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptors (PDGFR, Platelet-derived Growth Factor Receptor) und 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 über Phosphorylierung spezifischer Tyrosinseitenketten der Zielmoleküle. Tyrosinkinasen liegen entweder membrangebunden mit Rezeptorfunktion oder innerhalb der Zelle vor. Tyrosinkinasen der ABL-Familie, bestehend aus ABL1 und ABL2 (auch Abelson-related gene, ARG), und der SRC-Familie, gehören zu den intrazellulären, Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen [2-4]. Bosutinib ist ein dualer SRC-ABL-TKI, der beide Familien in unterschiedlichem Ausmaß hemmt [5].

Die CML entsteht durch eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)] in hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen. Hierdurch entsteht das BCR-ABL1-Fusionsgen (in der Folge nur noch als BCR-ABL 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 nichtmutierten ABL-Tyrosinkinase eine konstitutive Tyrosinkinaseaktivität auf, die der aberranten Zelle ihren

leukämischen Charakter verleiht [9]. Durch die gesteigerte Aktivität kommt es zu einer für die CML typischen, autonomen Überproduktion vornehmlich myeloischer Vorläuferzellen (Myeloblasten) in Blut und Knochenmark. Auf molekularer Ebene liegt der durch das BCR-ABL-Gen initiierten Proliferation ein Netzwerk zahlreicher Interaktionspartner und Signalwege zugrunde [10].

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

Bosutinib hemmt auch die Aktivität einiger Tyrosinkinasen der SRC-Familie [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 in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise 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 akuten lymphatischen Leukämie hemmt. Bosutinib hemmt 16 von 18 Imatinib-resistenten Mutationsvarianten von BCR-ABL, die in murinen myeloischen Zelllinien exprimiert waren. Die Bosutinib-Behandlung bewirkte eine Reduktion der CML-Tumorlast bei Nacktmäusen und eine Senkung der Tumorlast muriner myeloischer Malignome, die Imatinib-resistente Formen von BCR-ABL exprimierten. Darüber hinaus hemmt Bosutinib die Rezeptortyrosinkinasen c-Fms und Ephrin Rezeptoren vom Typ-A und Typ-B (EphA, EphB), Kinasen der TRK-Familie, Kinasen der AXL-Familie, Kinasen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der TEC-Familie, einige Mitglieder der ErbB-Familie, die Nicht-Rezeptortyrosinkinase CSK, Serin/Threonin-Kinasen der STE20-Familie und zwei Calmodulin-abhängige Proteinkinasen [1].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben liegt die Fachinformation zu Bosutinib (Bosulif[®]) 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 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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 liegt die Fachinformation zu Bosutinib (Bosulif[®]) 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.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Bosutinib und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4). Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

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: Dezember 2020.

2. Pendergast AM. The Abl family kinases: mechanisms of regulation and signaling. *Adv Cancer Res.* 2002;85:51-100.
3. Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22(4):337-58.
4. Tsygankov AY. Non-receptor protein tyrosine kinases. *Front Biosci.* 2003;8:s595-635.
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.
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.
7. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50.
8. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol.* 2011;730:33-61.
9. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2012;103(9):1601-10.
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.
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.
13. Sen B, Johnson FM. Regulation of SRC family kinases in human cancers. *J Signal Transduct.* 2011;2011:865819.
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.
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.
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.
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.
18. Dempke W, Zippel R. Src-Kinasen in der Tumorthherapie. *Med Klin (Munich).* 2010;105(10):711-5. Src-Kinasen in der Tumorthherapie.