

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bosutinib (Bosulif<sup>®</sup>)*

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 16.05.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-17: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie.....	30

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<i>ABL</i> , Abl	Abelson Murine Viral Oncogene Homolog
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
<i>BCR</i> , Bcr	Breakpoint Cluster Region
BK	Blastenkrise
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival)
EQ-VAS	Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LeuS	Leukämiespezifische Skala
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT-Population	Modifizierte Intention-to-treat-Population
MMR (MR <sup>3</sup> )	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR <sup>4</sup>	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten < 0,01 %
MR <sup>4,5</sup>	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten < 0,0032 %

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PDGFR	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
Ph <sup>+</sup>	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph <sup>+</sup> CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PWB	Physisches Wohlbefinden (Physical Well-being)
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SRC	Sarkom (Sarcoma)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TOI	Trial Outcome Index
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
<b>Anschrift:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Friedhelm Leverkus
<b>Position:</b>	Director Health Technology Assessment & Outcomes Research, Pfizer Pharma GmbH
<b>Adresse:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 30 55 00 55 - 52 35 7
<b>Fax:</b>	+49 (0) 30 55 00 54 - 52 45 9
<b>E-Mail:</b>	Friedhelm.Leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Pfizer Limited</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom</b>



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Bosutinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Bosulif®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE14</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Bosutinib ist ein zielgerichteter Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der die Aktivität der Breakpoint Cluster Region (Bcr)-Abelson Murine Viral Oncogene Homolog (Abl)-Kinase hemmt, welche zur Entwicklung der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph<sup>+</sup>) chronischen myeloischen Leukämie (CML) führt. Die inhibitorische Wirkung beruht auf der Bindung an die Adenosintriphosphat-bindende Tasche in der Kinasedomäne der Bcr-Abl-Tyrosinkinase. Zusätzlich hemmt Bosutinib einige Tyrosinkinasen der Sarkom (SRC, Sarcoma)-Familie, deren Aktivität möglicherweise die prokarzinogene Wirkung anderer Moleküle in aberranten Zellen verstärken kann.

Neben Bosutinib sind die gegen die Bcr-Abl-Tyrosinkinase gerichteten TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib zur Behandlung der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase (CP) bei Erwachsenen zugelassen. Der Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR, Platelet-derived Growth Factor Receptor) und der Stammzellefaktor-Rezeptor (c-KIT) sind zusätzliche Zielstrukturen dieser TKI, deren Inhibition mit Toxizitätsereignissen verbunden ist. Bosutinib hemmt PDGFR und c-KIT nur minimal und kann diese Toxizität verringern. Bosutinib wirkt außerdem bei mehreren Imatinib-resistenten Mutationsvarianten von Bcr-Abl.

In der Behandlung der Ph<sup>+</sup> CML in der CP stehen neben den zielgerichteten TKI noch grundsätzlich die immunmodulatorischen, unspezifisch wirksamen Substanzen Hydroxycarbamid und Interferon alfa zur Verfügung, die seit der Einführung zielgerichteter

TKI jedoch für eine kontinuierliche CML-Therapie nicht mehr empfohlen werden. Die allogene Stammzelltransplantation als kuratives Verfahren wird nur nach mehrfachem Versagen einer TKI-Therapie empfohlen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph <sup>+</sup> 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 <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Imatinib <i>oder</i> Nilotinib <i>oder</i> Dasatinib

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
CP: chronische Phase; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 13. Dezember 2017 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Vorgangsnummer 2017-B-226). Der G-BA stellte fest, dass im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP“ Imatinib *oder* Nilotinib *oder* Dasatinib die zVT darstellt. PFIZER PHARMA GmbH folgt der Festlegung des G-BA.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bosutinib im Anwendungsgebiet erfolgt anhand der Studie BFORE, einer randomisierten, offenen, klinischen Phase-III-Studie, unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse mittels patientenrelevanter Endpunkte.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

- Mortalität:
  - o Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)
- Morbidität
  - o Ansprechen auf die Therapie
  - o Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)
  - o Ereignisfreies Überleben (EFS, Event-Free Survival)
  - o Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - o Schwerwiegende UE (SUE), einschließlich häufiger SUE nach SOC und PT (d. h. nach Systemorganklasse [System Organ Class] und bevorzugten Begriffen [Preferred Term] gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA])

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  (schwere UE), einschließlich häufiger schwerer UE nach SOC und PT
- Zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich häufiger schwerer Ereignisse nach SOC und PT
- Häufige UE nach SOC und PT
- UE von besonderem Interesse

sind in Tabelle 1-8 dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
<b><u>MORTALITÄT<sup>n</sup></u></b>		
<b>OS</b>		
Dauer des Gesamtüberlebens	HR: 0,33 [0,09; 1,23]; 0,0828	nicht belegt
<b><u>MORBIDITÄT<sup>n</sup></u></b>		
<b>Ansprechen</b>		
MMR		
Zeit bis zum MMR	HR: 1,34 [1,08; 1,66]; 0,0072	<b>geringer Zusatznutzen</b>
MMR nach 24 Monaten	OR: 1,44 [1,00; 2,06]; 0,0495	<b>geringer Zusatznutzen</b>
MR <sup>4</sup>		
Zeit bis zum MR <sup>4</sup>	HR: 1,36 [1,02; 1,82]; 0,0381	<b>geringer Zusatznutzen</b>
MR <sup>4</sup> nach 24 Monaten	OR: 1,38 [0,94; 2,04]; 0,1042	nicht belegt
MR <sup>4,5</sup>		
Zeit bis zum MR <sup>4,5</sup>	HR: 1,44 [0,99; 2,10]; 0,0545	nicht belegt
MR <sup>4,5</sup> nach 24 Monaten	OR: 1,14 [0,66; 1,98]; 0,6339	nicht belegt
<b>Transformation in die AP/ BK</b>		
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK	HR 0,84 [0,29; 2,45]; 0,7503	nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
<b>EFS</b>		
Dauer des EFS	HR 0,73 [0,36; 1,48]; 0,3797	nicht belegt
<b>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS</b>		
EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ Punkte	HR: 1,02 [0,77; 1,36]; 0,8995	nicht belegt
<b><u>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT<sup>a</sup></u></b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu</b>		
Zeit bis zur Verschlechterung um die MID		
FACT PWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,00 [0,79; 1,26]; 0,9974	nicht belegt
FACT SWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,06 [0,83; 1,34]; 0,6452	
FACT EWB (MID: 2 Punkte)	HR: 0,93 [0,72; 1,20]; 0,5622	
FACT FWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,06 [0,84; 1,34]; 0,6523	
FACT LeuS (MID: 4 Punkte)	HR: 0,89 [0,69; 1,15]; 0,3870	
FACT-G-Gesamtscore (MID: 3 Punkte)	HR: 1,05 [0,84; 1,32]; 0,6312	
FACT-Leu-Gesamtscore (MID: 6 Punkte)	HR: 0,96 [0,76; 1,22]; 0,7655	
FACT-Leu-TOI (MID: 5 Punkte)	HR: 0,91 [0,72; 1,16]; 0,4535	
<b><u>UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE<sup>b</sup></u></b>		
<b>SUE</b>		
Jegliches SUE	HR: 1,47 [1,02; 2,12]; 0,0368	<b>geringerer Nutzen</b>
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,76 [0,39; 1,48]; 0,4160	nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 2,63 [0,94; 7,40]; 0,0563	nicht belegt
SOC: Herzerkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 10,44 [1,33; 81,86]; 0,0056	<b>geringerer Nutzen</b>
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,92 [0,58; 6,39]; 0,2783	nicht belegt



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,58 [0,52; 4,83]; 0,4201	nicht belegt
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 4,01 [0,85; 18,89]; 0,0573	nicht belegt
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>		
Jegliches schwere UE	HR: 1,64 [1,30; 2,07]; < 0,0001	<b>geringerer Nutzen</b>
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 2,39 [1,71; 3,35]; < 0,0001	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Alaninaminotransferase erhöht	HR: 15,10 [5,48; 41,65]; < 0,0001	
PT: Lipase erhöht	HR: 2,31 [1,20; 4,45]; 0,0100	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	HR: 5,42 [2,08; 14,06]; 0,0001	
PT: Thrombozytenzahl vermindert	HR: 3,09 [1,12; 8,51]; 0,0215	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,74 [0,49; 1,13]; 0,1605	nicht belegt
PT: Neutropenie	HR: 0,59 [0,32; 1,08]; 0,0873	
PT: Thrombozytopenie	HR: 2,24 [1,09; 4,57]; 0,0233	<b>geringerer Nutzen</b>
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 3,24 [1,59; 6,61]; 0,0006	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Diarrhö	HR: 11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075	nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,36 [0,63; 2,97]; 0,4316	nicht belegt
<b>Zum Therapieabbruch führende UE</b>		
Jegliche zum Therapieabbruch führende UE	HR: 1,67 [1,06; 2,62]; 0,0244	<b>geringerer Nutzen</b>
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 2,85 [1,27; 6,38]; 0,0076	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Alaninaminotransferase erhöht	RR <sup>d</sup> : 22,74 [1,35; 383,99]; 0,0303	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	RR <sup>d</sup> : 14,83 [0,85; 258,40]; 0,0644	nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
<b>Häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)</b>		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,93 [1,57; 2,36]; < 0,0001	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Diarrhö	HR: 3,41 [2,66; 4,37]; < 0,0001	
PT: Übelkeit	HR: 0,92 [0,70; 1,21]; 0,5501	nicht belegt
PT: Abdominalschmerz	HR: 2,85 [1,70; 4,77]; < 0,0001	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Erbrechen	HR: 1,11 [0,74; 1,65]; 0,6221	nicht belegt
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,44 [1,15; 1,81]; 0,0013	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Alaninaminotransferase erhöht	HR: 6,92 [3,93; 12,19]; < 0,0001	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	HR: 3,93 [2,30; 6,72]; < 0,0001	
PT: Lipase erhöht	HR: 1,76 [1,08; 2,87]; 0,0204	nicht belegt <sup>e</sup>
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,38 [0,29; 0,49]; < 0,0001	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>
PT: Muskelspasmen	HR: 0,11 [0,06; 0,22]; < 0,0001	
PT: Myalgie	HR: 0,22 [0,11; 0,43]; < 0,0001	
PT: Arthralgie	HR: 0,98 [0,63; 1,50]; 0,9179	nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266	nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,55 [1,20; 2,01]; 0,0006	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Ausschlag	HR: 1,69 [1,12; 2,57]; 0,0124	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,99 [0,78; 1,26]; 0,9078	nicht belegt
PT: Ermüdung	HR: 1,21 [0,83; 1,76]; 0,3287	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,07 [0,82; 1,39]; 0,6066	nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	HR: 2,38 [1,55; 3,65]; < 0,0001	<b>geringerer Nutzen</b>
PT: Anämie	HR: 1,03 [0,71; 1,51]; 0,8603	nicht belegt <sup>e</sup>
PT: Neutropenie	HR: 0,57 [0,35; 0,92]; 0,0191	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
SOC: Augenerkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,26 [0,18; 0,38]; < 0,0001	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>
PT: Periorbitalödem	HR: 0,08 [0,03; 0,24]; < 0,0001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,17 [0,87; 1,57]; 0,3120	nicht belegt <sup>e</sup>
PT: Kopfschmerz	HR: 1,55 [1,03; 2,36]; 0,0362	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,55 [1,11; 2,16]; 0,0095	nicht belegt <sup>e</sup>
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 0,98 [0,71; 1,36]; 0,9284	nicht belegt
SOC: Gefäßerkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,15 [0,74; 1,77]; 0,5357	nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Jeglicher PT <sup>c</sup>	HR: 1,19 [0,76; 1,85]; 0,4428	nicht belegt
<b>UE von besonderem Interesse</b>		
Ausschlag		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,70 [1,24; 2,32]; 0,0009	<b>geringerer Nutzen</b>
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 0,80 [0,21; 2,97]; 0,7332	nicht belegt
Beeinträchtigung der Leberfunktion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 3,68 [2,53; 5,33]; < 0,0001	<b>geringerer Nutzen</b>
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 7,01 [3,71; 13,25]; < 0,0001	
Beeinträchtigung der Nierenfunktion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,98 [0,55; 1,75]; 0,9506	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 1,85 [0,34; 10,14]; 0,4694	
Erguss		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,67 [0,85; 8,41]; 0,0802	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq$ 3	n. b. <sup>f</sup>	
Gastrointestinales Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,13 [1,72; 2,64]; < 0,0001	<b>geringerer Nutzen</b>
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001	
Hämorrhagie		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,89 [0,60; 1,32]; 0,5505	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq$ 3	HR: 2,57 [0,50; 13,25]; 0,2422	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
Hypersensitivität		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,94 [0,33; 2,68]; 0,9070	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq 3$	n. b. <sup>g</sup>	
Hypertonie		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,07 [0,57; 2,00]; 0,8235	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 1,55 [0,55; 4,37]; 0,4074	
Kardiales Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,46 [0,75; 2,81]; 0,2609	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 2,14 [0,55; 8,31]; 0,2603	
Myelosuppression		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,17 [0,91; 1,51]; 0,2144	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 0,85 [0,57; 1,25]; 0,4063	
Ödem		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,24 [0,16; 0,35]; < 0,0001	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>
CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 1,43 [0,24; 8,57]; 0,6957	nicht belegt
Infektion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266	nicht belegt
CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075	
Vaskuläres Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,55 [0,99; 6,58]; 0,0448	nicht belegt <sup>e</sup>
CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 6,66 [0,80; 55,51]; 0,0431	
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).		
a: Die präsentierten Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität beruhen auf den maßgeblichen Analysen in der mITT-Population.		
b: Die präsentierten Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen beruhen auf den maßgeblichen Analysen in der Safety-Population.		
c: Analyse auf SOC-Ebene.		
d: Da das HR nicht berechnet werden konnte, wird das RR herangezogen.		
e: Trotz eines signifikanten p-Werts aus dem Log-Rank-Test wird jeweils kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet, wenn basierend auf den Grenzen des KI des HR nicht von einem relevanten Effekt auszugehen ist.		
f: Effusionen mit CTCAE-Grad $\geq 3$ traten im Rahmen der UE von besonderem Interesse bei 2 Patienten im Bosutinib-Arm und bei 0 Patienten im Imatinib-Arm auf.		
g: Hypersensitivität mit CTCAE-Grad $\geq 3$ trat im Rahmen der UE von besonderem Interesse in keinem der beiden Studienarme auf.		
AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LeuS: Leukämiespezifische Skala; MID: Minimal Important Difference, mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
(Major Molecular Response); MR <sup>4</sup> /MR <sup>4.5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse; SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse.		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CP: chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Bosutinib erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE (Tabelle 1-8).

Die Studie BFORE ist eine laufende Studie. Die vorliegenden Daten umfassen eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten für alle in der Studie verbliebenen Patienten. Hinsichtlich der Endpunkte **OS**, **Transformation in die AP/ BK** und **EFS** sind die Daten noch unreif, da aufgrund der TKI-Therapie die Lebenserwartung von CML-Patienten nahezu

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung entspricht. Zu allen anderen Endpunkten, insbesondere zum Ansprechen, liegen dagegen bereits bewertbare und aussagekräftige Ergebnisse vor.

Bosutinib zeigt im Vergleich zu Imatinib eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem **molekularen Ansprechen** und der Zeit bis zum molekularen Ansprechen. Vor allem ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen ist von hohem prognostischem Wert und gilt als therapeutischer Meilenstein. Ein frühes Ansprechen ermöglicht eine effektive Reduktion der Tumorlast und verringert die Wahrscheinlichkeit einer Transformation in die AP/ BK. Ein tiefes, langanhaltendes Ansprechen wird wiederum als Voraussetzung für einen Absetzversuch der TKI-Therapie betrachtet. Des Weiteren wird ein optimales Ansprechen auf die TKI-Therapie mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. wie bereits erwähnt, mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Die Zeit bis zum guten molekularen Ansprechen (MMR, Major Molecular Response) und dem tiefen molekularen Ansprechen (MR<sup>4</sup>, Deep Molecular Response) war unter Bosutinib-Behandlung signifikant kürzer. Im Median erreichten die Responder im Bosutinib-Arm ein MMR nach 25 Wochen und im Imatinib-Arm nach 39 Wochen. Patienten, die ein MR<sup>4</sup> hatten, erreichten dieses unter Bosutinib im Median nach 47 Wochen und unter Imatinib im Median nach 72 Wochen. Der Anteil der Patienten, die nach 24 Monaten ein MMR zeigten, war mit 62 % im Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm mit 53 % statistisch signifikant höher. Hieraus geht hervor, dass unter Bosutinib zum einen ein höherer Anteil an Patienten anspricht als unter Imatinib und zum anderen das Ansprechen auch schneller erreicht wird.

In Bezug auf die Erhebung des Gesundheitszustandes gemäß **EQ-5D VAS** und die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß **FACT-Leu** zeigen sich unter Therapie mit Bosutinib im Verhältnis zu Imatinib keine signifikanten Verschlechterungen oder Verbesserungen.

In der Nutzendimension UE ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib. Die Nachteile von Bosutinib stimmen mit dem bereits bekannten Risiko- und Sicherheitsprofil dieses Wirkstoffs überein und betreffen Leberwerte, gastrointestinale Ereignisse, Herzerkrankungen, Hautausschlag und Thrombozytopenie.

Das höhere Risiko in Bezug auf eine Erhöhung der **Leberwerte** wurde dabei übereinstimmend sowohl bei den UE von besonderem Interesse als auch bei der Analyse der häufigen, häufigen schweren und häufigen zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“) festgestellt. Entsprechende Ereignisse traten bereits kurz nach Beginn der Behandlung mit Bosutinib auf, waren jedoch überwiegend transient. Zudem war die Dauer der Beeinträchtigungen der Leberfunktion, die in Bezug auf die entsprechenden UE von besonderem Interesse analysiert wurde, im Bosutinib-Arm zumeist kürzer als im Imatinib-Arm. Von insgesamt 548 Ereignissen im Bosutinib-Arm und 79 Ereignissen im Imatinib-Arm waren 95 % bzw. 87 % bis zum vorliegenden Datenschnitt wieder abgeklungen. Im Median dauerten diese Ereignisse im Bosutinib-Arm 18 Tage und im Imatinib-Arm 34 Tage. Die hepatotoxischen Nebenwirkungen von Bosutinib und deren

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Management sind in der Fachinformation von Bosutinib beschrieben. Durch entsprechende Untersuchungen können erhöhte Leberwerte rechtzeitig identifiziert werden, so dass eine Anpassung der Behandlung möglich ist. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass erhöhte Leberwerte für die Patienten i. d. R. nicht spürbar sind.

Die beobachteten Effekte bei den **gastrointestinalen Ereignissen** wurden jeweils im Rahmen der UE von besonderem Interesse sowie im Rahmen der Analyse der häufigen und häufigen schweren UE nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) bestätigt. Ähnlich wie die Beeinträchtigungen der Leberfunktion traten auch gastrointestinale Ereignisse bereits kurz nach Behandlungsbeginn auf und waren überwiegend transient. In beiden Studienarmen war die Dauer gastrointestinaler Ereignisse von besonderem Interesse zumeist relativ gering. Von insgesamt 917 Ereignissen im Bosutinib-Arm und 569 Ereignissen im Imatinib-Arm waren 91 % bzw. 84 % beim vorliegenden Datenschnitt wieder abgeklungen, wobei die mediane Dauer bis zur Erholung jeweils 3 Tage betrug. Zudem beschreibt die Fachinformation auch diese Nebenwirkung und ihr Management eingehend. Gastrointestinale Ereignisse, wie z. B. Erbrechen oder Diarrhö, lassen sich durch eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie bzw. durch den Einsatz von Begleitmedikation wie Antiemetika oder Antidiarrhoika gut kontrollieren. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieser Ereignisse oder aber auch die präventive Gabe der Begleitmedikation ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkungen.

Bei den **Herzerkrankungen** ergab sich ein Unterschied zwischen den Studienarmen im Rahmen der SUE bei der Auswertung der häufigen SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Herzerkrankungen“). Hierbei ist zu beachten, dass in der Studie BFORE ein Patientenkollektiv mit vielen älteren Patienten (medianes Alter 53 Jahre) prospektiv beobachtet wurde. Insgesamt war das Risiko für schwerwiegende Herzerkrankungen gering (4 % unter Bosutinib und < 1 % unter Imatinib) und nur drei dieser Ereignisse führten zum Therapieabbruch.

Weiter zeigten sich relevante Effekte in Bezug auf das Auftreten von **Hautausschlag**; diese wurden jedoch ausschließlich unter Berücksichtigung nicht schwerwiegender/ nicht schwerer Ereignisse im Rahmen der UE von besonderem Interesse und den Analysen nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) festgestellt. Auch in Bezug auf **Thrombozytopenie** wurde ausschließlich unter Berücksichtigung nicht schwerwiegender/ nicht schwerer Ereignisse ein Effekt festgestellt (UE mit dem PT „Thrombozytopenie“).

**Vorteile unter Bosutinib** im Vergleich zu Imatinib zeigten sich in Bezug auf Ödeme, insbesondere Periorbitalödeme, sowie das Auftreten von Muskelspasmen und Myalgien. Bei den **Ödemen** zeigte sich ein geringeres Risiko übereinstimmend im Rahmen der UE von besonderem Interesse und bei der Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT (UE aus der SOC „Augenerkrankungen“). Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das unter Imatinib-Behandlung beobachtete Auftreten von Ödemen bzw. Periorbitalödemen von den Patienten subjektiv als belastend empfunden wird, so dass die Vermeidung dieser

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nebenwirkung einen patientenrelevanten Vorteil darstellt. Der Vorteil unter Bosutinib bei den **Muskelspasmen und Myalgien** wurde im Rahmen der Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT beobachtet (UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“).

In der Gesamtschau ist nach Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte der **Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib als **gering** einzustufen. Eine vollständige Bilanzierung aller Nutzen- und Schadensaspekte zum jetzigen Zeitpunkt wird einigen bedeutsamen Therapiezielen noch nicht gerecht. So steht eine abschließende Bewertung hinsichtlich des OS, des EFS, der Vermeidung der Transformation in die AP/BK und der Dauer des Ansprechens noch aus. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird die Aussagesicherheit als **Anhaltspunkt** eingestuft.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Neben Bosutinib sind die zielgerichteten TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP zugelassen. Die einzelnen TKI hemmen neben den klassenspezifischen Zielstrukturen (Abl, SRC, PDGFR, c-KIT) ein unterschiedlich großes Spektrum weiterer, für die Wirksamkeit weniger relevanter „Off-Target“-Kinasen, wodurch es zur Entstehung spezifischer Nebenwirkungsspektren kommt. Gemäß Leitlinienempfehlung sollten bei der Auswahl des TKI das Therapieziel, Alter, Komorbiditäten und das Sicherheitsprofil der Substanzen berücksichtigt werden. Vor allem in Anbetracht bereits vorhandener Vorerkrankungen besteht somit ein weiterer therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln.

Im Gegensatz zu Imatinib, Nilotinib und Dasatinib bewirkt Bosutinib eine nur minimale Hemmung von PDGFR und c-KIT. Hierdurch kann das Risiko von Nebenwirkungen, die durch die Inhibition beider Zielstrukturen ausgeht, verringert werden. Das Sicherheitsprofil von Bosutinib ist hinreichend untersucht worden. Unter Bosutinib-Anwendung häufig auftretende Ereignisse sind meist gastrointestinale Ereignisse oder erhöhte Lipase- und Leberwerte. Diese sind meist transient und können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden. Bosutinib erweitert somit das Behandlungsspektrum in der Erstlinienbehandlung der Ph<sup>+</sup> CML um einen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gut verträglichen TKI, der sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lässt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	692-813
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CP: chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	692-813
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CP: chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	42.905,75	29.690.779,00-34.882.374,75

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 CP: chronische Phase; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
29.690.779,00-34.882.374,75

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	42.905,75	29.690.779,00-34.882.374,75
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CP: chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
29.690.779,00--34.882.374,75

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	1.474,60	1.020.423,20-1.198.849,80
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	45.508,20	31.491.674,40-36.998.166,60
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	64.699,90	44.772.330,80-52.601.018,70

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
CP: chronische Phase; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von Bosutinib beschrieben.

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von CML-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Bosutinib einmal täglich; es soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

In der Phase-III-Studie mit Patienten, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, waren schrittweise Dosissteigerungen um je 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 600 mg zulässig, wenn der Patient zum Zeitpunkt Monat 3 keine *BCR-ABL*-Transkriptlevel  $\leq 10\%$  aufwies, zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung keine Nebenwirkungen dritten oder vierten Grades entwickelte und alle nicht hämatologischen Toxizitäten von Schweregrad 2 auf mindestens Schweregrad 1 abgeklungen waren. Dosen über 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Nachdem die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit einer um 100 mg reduzierten Dosis einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder an die Start-Dosis bei Beginn der Therapie anzupassen. Wenn bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen der Rückgang dieser Werte länger als 4 Wochen dauert, sollte ein Abbruch der Bosutinib-Behandlung in Betracht gezogen werden; ebenso, wenn gleichzeitig die Bilirubinwerte und der alkalische Phosphatase-Wert erhöht sind.

Bei Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen (schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie) wird folgende Dosisreduktion empfohlen:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

ANZ < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l und/ oder Thrombozyten < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l. Bei einer Erholung innerhalb von 2 Wochen, Behandlung mit Bosutinib mit der gleichen Dosis fortführen. Bleiben die Blutwerte länger als 2 Wochen niedrig, Dosis nach der Erholung um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Tritt die Zytopenie erneut auf, Dosis nach der Erholung um weitere 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Dosen unter 300 mg/Tag wurden angewendet. Die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen.
ANZ: Absolute Neutrophilenzahl.	

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Bosutinib oder einen der sonstigen Bestandteile und bei einer Leberfunktionsstörung.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Leberfunktionsstörungen
- Diarrhö und Erbrechen
- Myelosuppression
- Flüssigkeitsretention
- Serumlipase
- Infektionen
- Proarrhythmisches Potenzial
- Nierenfunktionsstörung
- Schwere Hautreaktionen
- Tumorlyse-Syndrom
- Hepatitis-B-Reaktivierung
- Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren
- CYP3A-Induktoren
- Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden. Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.