

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif[®])

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-13: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie.....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	Breakpoint Cluster Region
BK	Blastenkrise
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
EEIG	Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
mITT	Modified Intention to Treat
ICD	Internationale Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases)
KI	Konfidenzintervall
LeuS	Leukämiespezifische Skala
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMR (MR ³)	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR ⁴	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit BCR-ABL-Transkripten < 0,01 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MR ^{4,5}	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit BCR-ABL-Transkripten < 0,0032 %
n.b.	Nicht berechenbar
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PWB	Physisches Wohlbefinden
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TOI	Trial Outcome Index
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHOCC	World Health Organization Collaborating Centre
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 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Linkstr. 10 10785 Berlin
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel, Belgien
EEIG: Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung	

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bosutinib
Handelsname:	Bosulif®
ATC-Code:	L01EA04 ^a
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	31235
Pharmazentralnummer (PZN)	10276588, 10627220, 10276602, 13966891
ICD-10-GM-Code	C92.1
Alpha-ID	I95966, I117258, I116134, I116135, I116136, I95967, I17650, I31091, I116137, I116138, I116139, I31095
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. ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ASK: Arzneistoffkatalog; PZN: Pharmazentralnummer; WHO: Weltgesundheitsorganisation; WHOCC: World Health Organization Collaborating Centre	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: 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	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
CP: Chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ 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 12. Februar 2021 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Vorgangsnummer 2020-B-360). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet fest.

Dieser Festlegung wird gefolgt.

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 erfolgte anhand der multinationalen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie BFORE mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie (CML). Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers werden die Daten der modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population präsentiert. Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit Ph⁺ CML und Breakpoint Cluster Region (BCR)-Abelson 1 (ABL1)-Transkripte, in der Folge nur noch als BCR-ABL bezeichnet, des Typs b2a2 und/ oder b3a2.

Die Beurteilung fand unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit statt. Die in der folgenden Beschreibung betrachteten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung sowie auf den finalen Datenschnitt vom 12. Juni 2020.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten

- Mortalität:
 - o Gesamtüberleben
- Morbidität
 - o Ansprechen
 - Molekulares Ansprechen
 - Zytogenetisches Ansprechen
 - o Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase
 - Transformation in die akzelerierte Phase (AP)/ Blastenkrise (BK)
 - Transformation in die BK
 - o Ereignisfreies Überleben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia (FACT-Leu)-Fragebogens
- Unerwünschte Ereignisse (UE) gemäß Anforderung an die Nutzenbewertung

sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zVT sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Die Ableitung des Zusatznutzens der UE erfolgt neben den Gesamtraten und den UE von besonderem Interesse auf Basis der Ergebnisse der Systemorganklassen (SOC, System Organ Class)-Ebene. Die Ergebnisse für die einzelnen bevorzugten Begriffe (PT, Preferred Term) die die definierten Inzidenzen überschreiten, werden dargestellt um aufzuzeigen, auf welche PT die Ergebnisse in den übergeordneten SOC vor allem zurückzuführen sind.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Gesamtüberleben		
OS	0,80 [0,37; 1,73]; 0,5644	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Ansprechen		
Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)	1,32 [1,08; 1,63]; 0,0123	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum MR ⁴ (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)	1,32 [1,04; 1,68]; 0,0268	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum MR ^{4,5} (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)	1,38 [1,06; 1,81]; 0,0225	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MMR nach 60 Monaten	RR: 1,06 [0,89; 1,25]; 0,5052	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
MMR nach 12 Monaten	RR: 1,28 [1,04; 1,58]; 0,0204	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MMR nach 6 Monaten	RR: 1,92 [1,40; 2,64]; < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MMR nach 3 Monaten	RR: 2,44 [0,77; 7,72]; 0,1291	Zusatznutzen nicht belegt
MR ⁴ nach 60 Monaten	RR: 1,11 [0,87; 1,42]; 0,3925	Zusatznutzen nicht belegt
MR ⁴ nach 12 Monaten	1,72 [1,12; 2,63]; 0,0123	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MR ⁴ nach 6 Monaten	RR: 2,11 [1,06; 4,20]; 0,0334	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MR ^{4,5} nach 60 Monaten	RR: 1,19 [0,86; 1,64]; 0,3000	Zusatznutzen nicht belegt
MR ^{4,5} nach 12 Monaten	2,43 [1,09; 5,44]; 0,0301	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
MR ^{4,5} nach 6 Monaten	RR: 2,42 [0,46; 12,64]; 0,2936	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase		
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)	0,84 [0,29; 2,45]; 0,7544	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Transformation in die BK (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)	2,89 [0,30; 28,03]; 0,3363	Zusatznutzen nicht belegt
Ereignisfreies Überleben		
EFS (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)	0,64 [0,35; 1,17]; 0,1497	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	1,07 [0,82; 1,41]; 0,6096	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
FACT-Leu		
FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,00 [0,80; 1,25]; 0,9955	Zusatznutzen nicht belegt
FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,06 [0,84; 1,34]; 0,6021	Zusatznutzen nicht belegt
FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	0,91 [0,71; 1,16]; 0,4362	Zusatznutzen nicht belegt
FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	1,11 [0,89; 1,40]; 0,3530	Zusatznutzen nicht belegt
FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	0,94 [0,74; 1,20]; 0,6254	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	1,13 [0,90; 1,41]; 0,2740	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte	1,06 [0,84; 1,34]; 0,5922	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	0,96 [0,76; 1,22]; 0,7383	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
UE jeglichen CTCAE-Grades	1,32 [1,10; 1,59]; 0,0013	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SUE	1,35 [0,98; 1,86]; 0,0616	Zusatznutzen nicht belegt
UE CTCAE-Grad ≥ 3	1,54 [1,23; 1,92]; 0,0001	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Zum Therapieabbruch führende UE	1,76 [1,16; 2,68]; 0,0071	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,05 [0,81; 1,37]; 0,7055	Zusatznutzen nicht belegt
PT Anämie	0,89 [0,61; 1,30]; 0,5370	
PT Leukopenie	0,56 [0,26; 1,23]; 0,1431	
PT Neutropenie	0,56 [0,35; 0,90]; 0,0145	
PT Thrombozytopenie	2,19 [1,41; 3,41]; 0,0003	
<i>Schwere UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,70 [0,46; 1,06]; 0,0868	
PT Anämie	0,74 [0,34; 1,64]; 0,4575	
PT Neutropenie	0,54 [0,29; 1,01]; 0,0485	
PT Thrombozytopenie	2,31 [1,10; 4,86]; 0,0232	
SOC Herzerkrankungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC Herzerkrankungen	1,38 [0,82; 2,33]; 0,2261	
<i>Schwere UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Herzerkrankungen	3,66 [1,21; 11,04]; 0,0136	
<i>Schwerwiegende UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Herzerkrankungen	16,53 [2,20; 124,30]; 0,0002	
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1,35 [0,68; 2,67]; 0,3917	
SOC Augenerkrankungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SOC Augenerkrankungen	0,25 [0,17; 0,36]; < 0,0001	
PT Bindehautblutung	0,10 [0,02; 0,45]; 0,0002	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit	
PT Trockenes Auge	0,16 [0,05; 0,56]; 0,0011	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
PT Augenlidödem	0,11 [0,03; 0,38]; < 0,0001		
PT Tränensekretion verstärkt	0,06 [0,01; 0,43]; 0,0001		
PT Periorbitalödem	0,08 [0,03; 0,23]; < 0,0001		
PT Sehen verschwommen	0,37 [0,13; 1,04]; 0,0489		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>			
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,90 [1,54; 2,35]; < 0,0001	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT	
PT Bauch aufgetrieben	1,55 [0,61; 3,96]; 0,3521		
PT Abdominalschmerz	2,66 [1,63; 4,33]; < 0,0001		
PT Schmerzen Oberbauch	0,88 [0,50; 1,53]; 0,6515		
PT Obstipation	2,04 [1,14; 3,66]; 0,0142		
PT Diarrhö	3,33 [2,59; 4,30]; < 0,0001		
PT Dyspepsie	1,03 [0,59; 1,79]; 0,9240		
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	0,53 [0,22; 1,28]; 0,1534		
PT Hämorrhoiden	2,99 [0,96; 9,28]; 0,0465		
PT Übelkeit	0,94 [0,70; 1,25]; 0,6718		
PT Zahnschmerzen	2,53 [0,90; 7,12]; 0,0679		
PT Erbrechen	1,13 [0,75; 1,68]; 0,5604		
<i>Schwere UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>			
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,62 [1,41; 4,87]; 0,0015		
PT Diarrhö	7,35 [2,20; 24,56]; 0,0001		
<i>Schwerwiegende UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>			
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,17 [0,99; 4,78]; 0,0477		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,94 [0,74; 1,21]; 0,6429	
PT Asthenie	1,51 [0,86; 2,66]; 0,1464	
PT Gesichtssödem	0,45 [0,18; 1,12]; 0,0789	
PT Ermüdung	1,09 [0,74; 1,61]; 0,6691	
PT Grippeähnliche Erkrankung	2,85 [1,03; 7,86]; 0,0346	
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1,06 [0,47; 2,41]; 0,8877	
PT Ödem peripher	0,42 [0,24; 0,73]; 0,0017	
PT Fieber	1,37 [0,85; 2,22]; 0,1915	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2,93 [1,24; 6,93]; 0,0104	
SOC Erkrankungen des Immunsystems		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Erkrankungen des Immunsystems	0,63 [0,24; 1,65]; 0,3390	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,06 [0,84; 1,34]; 0,6249	
PT Bronchitis	2,33 [0,97; 5,58]; 0,0514	
PT Konjunktivitis	0,46 [0,16; 1,35]; 0,1491	
PT Follikulitis	5,07 [1,11; 23,17]; 0,0198	
PT Gastroenteritis	0,80 [0,39; 1,65]; 0,5476	
PT Grippe	1,67 [0,84; 3,29]; 0,1380	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
PT Nasopharyngitis	1,47 [0,85; 2,53]; 0,1634	Zusatznutzen nicht belegt
PT Pneumonie	1,38 [0,56; 3,40]; 0,4767	
PT Sinusitis	1,66 [0,65; 4,22]; 0,2842	
PT Infektion der oberen Atemwege	1,11 [0,68; 1,81]; 0,6735	
PT Harnwegsinfektion	1,39 [0,76; 2,53]; 0,2869	
<i>Schwere UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,75 [0,41; 1,35]; 0,3318	
<i>Schwerwiegende UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,91 [0,51; 1,62]; 0,7480	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,66 [1,07; 2,58]; 0,0224	
SOC Untersuchungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Untersuchungen	1,35 [1,07; 1,70]; 0,0095	
PT Alaninaminotransferase erhöht	6,30 [3,57; 11,13]; < 0,0001	
PT Amylase erhöht	2,82 [1,20; 6,64]; 0,0131	
PT Aspartataminotransferase erhöht	3,80 [2,22; 6,51]; < 0,0001	
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1,79 [0,71; 4,49]; 0,2091	
PT Bilirubin im Blut erhöht	2,38 [0,92; 6,14]; 0,0643	
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,36 [0,18; 0,70]; 0,0017	
PT Kreatinin im Blut erhöht	0,76 [0,41; 1,42]; 0,3856	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	0,39 [0,12; 1,23]; 0,0948	Zusatznutzen nicht belegt
PT Lipase erhöht	1,73 [1,08; 2,75]; 0,0197	
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	0,37 [0,13; 1,05]; 0,0522	
PT Thrombozytenzahl vermindert	1,69 [0,98; 2,92]; 0,0555	
PT Gewicht erhöht	0,47 [0,20; 1,11]; 0,0782	
PT Leukozytenzahl erniedrigt	0,40 [0,17; 0,99]; 0,0395	
<i>Schwere UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Untersuchungen	2,26 [1,62; 3,15]; < 0,0001	
PT Alaninaminotransferase erhöht	13,33 [4,82; 36,88]; < 0,0001	
PT Aspartataminotransferase erhöht	4,68 [1,78; 12,26]; 0,0005	
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,48 [0,16; 1,42]; 0,1747	
PT Lipase erhöht	2,44 [1,28; 4,65]; 0,0052	
PT Thrombozytenzahl vermindert	3,00 [1,09; 8,25]; 0,0257	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,01 [0,74; 1,40]; 0,9307	
PT Appetit vermindert	2,04 [1,10; 3,80]; 0,0209	
PT Hyperglykämie	0,51 [0,19; 1,38]; 0,1756	
PT Hyperurikämie	2,49 [0,78; 7,95]; 0,1115	
PT Hypokaliämie	0,24 [0,09; 0,63]; 0,0017	
PT Hypophosphatämie	0,29 [0,11; 0,80]; 0,0113	
<i>Schwere UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,36 [0,68; 2,71]; 0,3851	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,45 [0,35; 0,59]; < 0,0001	
PT Arthralgie	1,06 [0,69; 1,62]; 0,7854	
PT Rückenschmerzen	1,17 [0,67; 2,03]; 0,5882	
PT Knochenschmerzen	0,47 [0,20; 1,10]; 0,0744	
PT Muskelspasmen	0,09 [0,04; 0,18]; < 0,0001	
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0,94 [0,39; 2,25]; 0,8818	
PT Myalgie	0,24 [0,12; 0,47]; < 0,0001	
PT Schmerz in einer Extremität	0,67 [0,40; 1,12]; 0,1279	
<i>Schwere UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1,20 [0,50; 2,90]; 0,6845	
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1,39 [0,78; 2,50]; 0,2664	
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1,10 [0,82; 1,48]; 0,5349	
PT Schwindelgefühl	1,07 [0,59; 1,93]; 0,8300	
PT Kopfschmerzen	1,46 [0,97; 2,22]; 0,0710	
SOC Psychiatrische Erkrankungen		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Psychiatrische Erkrankungen	1,03 [0,66; 1,58]; 0,9057	
PT Angst	1,00 [0,45; 2,19]; 0,9916	
PT Depression	0,59 [0,24; 1,42]; 0,2337	
PT Schlaflosigkeit	1,12 [0,57; 2,19]; 0,7482	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,22 [0,75; 2,00]; 0,4207	
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1,12 [0,65; 1,93]; 0,6856	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1,58 [1,15; 2,18]; 0,0049	
PT Husten	1,17 [0,68; 2,01]; 0,5698	
PT Dyspnoe	2,20 [1,14; 4,24]; 0,0163	
PT Epistaxis	1,59 [0,62; 4,12]; 0,3314	
PT Schmerzen im Oropharynx	1,88 [0,84; 4,22]; 0,1204	
PT Pleuraerguss	2,27 [0,80; 6,45]; 0,1149	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,60 [1,23; 2,09]; 0,0004	
PT Alopezie	1,14 [0,52; 2,46]; 0,7471	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
PT Trockene Haut	1,37 [0,69; 2,72]; 0,3659	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
PT Erythem	2,56 [0,91; 7,19]; 0,0642	
PT Nächtliche Schweissausbrüche	0,35 [0,12; 0,96]; 0,0327	
PT Pruritus	3,02 [1,42; 6,43]; 0,0025	
PT Ausschlag	1,80 [1,18; 2,75]; 0,0056	
PT Ausschlag makulo-papulös	0,89 [0,40; 1,95]; 0,7638	
SOC Gefäßerkrankungen		
<i>Jegliche UE mit ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>		Zusatznutzen nicht belegt
SOC Gefäßerkrankungen	1,08 [0,72; 1,63]; 0,7033	
PT Hypertonie	0,91 [0,52; 1,61]; 0,7437	
UE von besonderem Interesse		
Kardiales Ereignis		
Kardiales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)	1,19 [0,69; 2,07]; 0,5289	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Kardiales Ereignis (UE CTCAE-Grad < 3)	1,15 [0,62; 2,13]; 0,657	
Kardiales Ereignis (SUE)	9,63 [1,23; 75,30]; 0,0081	
Kardiales Ereignis (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	2,35 [0,74; 7,51]; 0,1374	
Ödem		
Ödem (UE jeglichen CTCAE- Grades)	0,26 [0,18; 0,37]; < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Ödem (UE CTCAE-Grad < 3)	0,24 [0,16; 0,35]; < 0,0001	
Ödem (SUE)	1,69 [0,15; 18,81]; 0,6642	
Ödem (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	1,38 [0,23; 8,33]; 0,7217	
Erguss		
Erguss (UE jeglichen CTCAE- Grades)	2,27 [0,87; 5,92]; 0,0851	Zusatznutzen nicht belegt
Erguss (UE CTCAE-Grad < 3)	2,07 [0,79; 5,46]; 0,1319	
Erguss (SUE)	3,86 [0,43; 34,57]; 0,1938	
Erguss (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	2,93 [0,30; 28,28]; 0,3287	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Gastrointestinales Ereignis		
Gastrointestinales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)	2,16 [1,73; 2,70]; < 0,0001	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Gastrointestinales Ereignis (UE CTCAE-Grad < 3)	2 [1,60; 2,50]; < 0,0001	
Gastrointestinales Ereignis (SUE)	4,64 [0,54; 39,77]; 0,1239	
Gastrointestinales Ereignis (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	7,35 [2,20; 24,56]; 0,0001	
Hämorrhagie		
Hämorrhagie (UE jeglichen CTCAE-Grades)	0,9 [0,62; 1,30]; 0,5801	Zusatznutzen nicht belegt
Hämorrhagie (UE CTCAE-Grad < 3)	0,9 [0,62; 1,30]; 0,5675	
Hämorrhagie (SUE)	3,36 [0,92; 12,24]; 0,051	
Hämorrhagie (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	1,66 [0,40; 6,95]; 0,484	
Hypersensitivität		
Hypersensitivität (UE jeglichen CTCAE-Grades)	0,7 [0,26; 1,89]; 0,482	Zusatznutzen nicht belegt
Hypersensitivität (UE CTCAE-Grad < 3)	0,7 [0,26; 1,89]; 0,482	
Hypersensitivität (SUE)	2,91 [0,12; 71,20]; 0,5117	
Hypersensitivität (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.	
Hypertonie		
Hypertonie (UE jeglichen CTCAE-Grades)	1 [0,57; 1,75]; 0,9964	Zusatznutzen nicht belegt
Hypertonie (UE CTCAE-Grad < 3)	0,91 [0,47; 1,74]; 0,7693	
Hypertonie (SUE)	4,86 [0,23; 100,67]; 0,3067	
Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	1,3 [0,57; 2,98]; 0,5267	
Infektion		
Infektion (UE jeglichen CTCAE-Grades)	1,06 [0,84; 1,34]; 0,6249	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Infektion (UE CTCAE-Grad < 3)	1,09 [0,85; 1,38]; 0,5061	Zusatznutzen nicht belegt
Infektion (SUE)	0,91 [0,51; 1,62]; 0,748	
Infektion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	0,75 [0,41; 1,35]; 0,3318	
Beeinträchtigung der Leberfunktion		
Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades)	3,63 [2,48; 5,33]; < 0,0001	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE CTCAE-Grad < 3)	3,76 [2,52; 5,60]; < 0,0001	
Beeinträchtigung der Leberfunktion (SUE)	20,4 [1,20; 346,28]; 0,0368	
Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	7,08 [3,64; 13,77]; < 0,0001	
Myelosuppression		
Myelosuppression (UE jeglichen CTCAE-Grades)	1,16 [0,89; 1,50]; 0,2685	Zusatznutzen nicht belegt
Myelosuppression (UE CTCAE-Grad < 3)	1,33 [1,01; 1,73]; 0,0366	
Myelosuppression (SUE)	0,48 [0,12; 1,92]; 0,2902	
Myelosuppression (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	0,84 [0,57; 1,25]; 0,391	
Ausschlag		
Ausschlag (UE jeglichen CTCAE-Grades)	1,73 [1,25; 2,37]; 0,0007	Zusatznutzen nicht belegt
Ausschlag (UE CTCAE-Grad < 3)	1,76 [1,27; 2,42]; 0,0005	
Ausschlag (SUE)	4,86 [0,23; 100,67]; 0,3067	
Ausschlag (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	1,17 [0,32; 4,38]; 0,8101	
Beeinträchtigung der Nierenfunktion		
Beeinträchtigung der Nierenfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades)	0,97 [0,57; 1,67]; 0,9151	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
Beeinträchtigung der Nierenfunktion (UE CTCAE-Grad < 3)	0,98 [0,56; 1,71]; 0,9369	Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung der Nierenfunktion (SUE)	14,57 [0,84; 253,79]; 0,0661	
Beeinträchtigung der Nierenfunktion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	3,16 [0,66; 15,24]; 0,1302	
Vaskuläres Ereignis		
Vaskuläres Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)	1,97 [0,88; 4,39]; 0,0918	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Vaskuläres Ereignis (UE CTCAE-Grad < 3)	1,84 [0,78; 4,36]; 0,1566	
Vaskuläres Ereignis (SUE)	3,67 [1,02; 13,17]; 0,0327	
Vaskuläres Ereignis (UE CTCAE-Grad ≥ 3)	4,56 [0,98; 21,12]; 0,0335	
<p>AP: Akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LeuS: Leukämiespezifische Skala; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR⁴/MR^{4.5}: Tiefes molekulares Ansprechen; n.b.: Nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff; PWB: Physisches Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CP: Chronische Phase; Ph ⁺ 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 vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit der Studie BFORE.

Analog zu den in der vorliegenden Indikation bereits zugelassenen Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Nilotinib und Dasatinib, erweist sich auch Bosutinib im Vergleich zu Imatinib als ein effektiverer BCR-ABL-Inhibitor mit gesteigerter Potenz, um eine CML aus einer CP in Remission zu bringen: Die Zeit bis zu einem guten molekularen Ansprechen (MMR, Major Molecular Response) bzw. eines tiefen molekularen Ansprechens (MR⁴/MR^{4.5}) ist unter Bosutinib-Behandlung signifikant kürzer als unter Imatinib-Behandlung. Im Median erreichten die Responder im Bosutinib-Arm das MMR nach 36,1 Wochen und im Imatinib-Arm nach 47,7 Wochen. Ein MR⁴ wurde unter Behandlung mit Bosutinib von den Respondern im Median nach 83,7 Wochen erreicht und unter Behandlung mit Imatinib nach 84,4 Wochen. Ein MR^{4.5} wurde unter Behandlung mit Bosutinib von den Respondern im Median nach 108 Wochen erreicht und unter Behandlung mit Imatinib nach 120,4 Wochen. Auch der Anteil an Patienten mit einem molekularen Ansprechen zu frühen Zeitpunkten der TKI-Therapie (6 und 12 Monate) ist unter Bosutinib signifikant erhöht. Ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

frühzeitiges molekulares Ansprechen hat einen hohen prognostischen Wert und steht in Zusammenhang mit der Vermeidung der Transformation in die AP/ BK, dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben. Ein langfristiges tiefes molekulares Ansprechen bildet außerdem die Voraussetzung für eine mögliche Beendigung der TKI-Therapie unter ärztlicher Überwachung. Die Fachgesellschaften erkennen das molekulare Ansprechen als „entscheidenden Endpunkt“ der CML-Behandlung in der CP an: ein MMR innerhalb des ersten Therapiejahres bildet eine wichtige Grundvoraussetzung für das Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR⁴/ MR^{4,5}) und einen späteren Absetzversuch in der ersten Therapielinie der CML, welcher bis zur Hälfte der CML-Patienten eine langfristige TKI-Therapiefreiheit ermöglicht. Hieraus ergeben sich die wesentlichen Vorteile von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Somit stellt das Gesamtüberleben seit der Etablierung der TKI-Therapie keinen geeigneten Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Substanzen dar. Aufgrund der hohen Überlebenschancen von CML-Patienten, insbesondere jener in der CP, ist die Zahl der Mortalitätsereignisse in klinischen Studien auch bei langer Nachbeobachtungsdauer gering. Es ist wahrscheinlicher, dass die Patienten an etwaigen Komorbiditäten versterben, nicht jedoch an der Erkrankung selbst. Aktuelle Therapieziele der CML rücken aus diesem Grund von der Verlängerung des Gesamtüberlebens ab und umfassen das möglichst schnelle Erreichen eines molekularen Ansprechens, sodass das Risiko für eine Progression in die AP/ BK minimiert wird und ein eventueller Absetzversuch nach langjähriger Therapie ermöglicht werden kann.

Neben den für die Patienten relevanten Nutzenaspekten in Bezug auf das molekulare Ansprechen stehen in einzelnen Kategorien Nachteile in der Nutzendimension UE gegenüber, die sich jedoch nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirken. Entsprechende Effekte ergaben sich in Bezug auf Leberwerte, gastrointestinale Ereignisse, Herzerkrankungen, Ausschläge und Thrombozytopenie. Es handelt sich jedoch bei diesen Ereignissen, insbesondere in Hinblick auf die Hepatotoxizität und gastrointestinale Toxizität, um bereits bekannte Risiken, die in der Fachinformation beschrieben und durch geeignete Überwachungsmaßnahmen und eine unterstützende Behandlung gut kontrollierbar, behandelbar bzw. im Verlauf spontan remittierend sind. Sowohl im Bosutinib- als auch Imatinib-Arm führten mehrheitlich Laborwerte zum Therapieabbruch. Wenngleich ein Therapieabbruch ein relevantes Ereignis darstellt, so ist ein Therapieabbruch aufgrund eines Laborbefundes für die Patienten nicht unmittelbar spürbar. Betrachtet man ergänzend die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund jeglichen Grundes, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ist festzuhalten, dass unter Bosutinib-Behandlung, unabhängig vom Abbruchgrund, nicht deutlich mehr Patienten die Therapie abbrechen als unter Imatinib-Behandlung (98 Patienten [39,8 %] im Bosutinib-Arm; 96 Patienten [40,2 %] im Imatinib-Arm). Andererseits bestehen bei den UE hinsichtlich Ödemen, Augenerkrankungen, Muskelspasmen, Myalgien und Knochenschmerzen Vorteile von Bosutinib gegenüber Imatinib. Dies ist für die Patienten von hoher Relevanz, da die durch diese Ereignisse verursachten Beschwerden für die Patienten im klinischen Alltag z. T. erheblich belastend sind. Unter Bosutinib treten diese Ereignisse seltener auf. Insgesamt sind die beobachteten Aspekte insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der hämatologischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grunderkrankung als gut handhabbar einzustufen. Bosutinib hat sich als wirksame und verträgliche Therapieoption für CML-Patienten in der Erstlinie der CP etabliert und hilft so, den therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapeutika zu decken, die unter Berücksichtigung ihres jeweiligen Sicherheitsprofils entsprechend den Therapiezielen, dem Alter und den Komorbiditäten der Patienten eingesetzt werden können. Bosutinib ist ein gut untersuchtes Arzneimittel, für das nun, neben den bereits verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung der Ph⁺ CML ab der Zweitlinie, auch umfassende Ergebnisse für die Behandlung der neu diagnostizierten Ph⁺ CML in der CP vorliegen.

Denen in der klinischen Praxis gut handhabbaren und sich nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkenden UE stehen eine Vielzahl deutliche patientenrelevante Vorteile von Bosutinib beim molekularen Ansprechen gegenüber. In der Gesamtschau liegt somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

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 mit neu diagnostizierter Ph⁺ 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)

Bosutinib ist ein wirksamer TKI der zweiten Generation, der dazu beiträgt, die aktuellen Bedarfe von CML-Patienten zu decken.

Mit Bosutinib steht Patienten in der Erstlinienbehandlung der CP ein weiterer TKI mit differenziertem Sicherheitsprofil zur Verfügung, der bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren und Komorbiditäten anderen TKI vorgezogen werden kann. Dies ist für CML-Patienten weiterhin von großer Bedeutung, da ca. 56 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Komorbiditäten aufweisen, davon ca. 40 % kardiovaskular. Die unter Bosutinib häufig auftretenden gastrointestinalen Ereignisse (z. B. Diarrhö) und erhöhten Leberwerte sind meist transient und lassen sich gut handhaben. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil von Bosutinib als sehr gut handhabbar.

Im Vergleich zu Imatinib erreicht unter Bosutinib ein höherer Anteil an Patienten ein MMR bzw. ein MR⁴/MR^{4,5} innerhalb des ersten Therapiejahres. Auch die Zeit bis zum molekularen Ansprechen ist unter Bosutinib kürzer als unter Imatinib. Hierdurch wird das Risiko einer Progression in die AP/ BK minimiert. Darüber hinaus bildet vor allem ein langanhaltendes, tiefes molekulares Ansprechen eine wichtige Grundvoraussetzung für einen Absetzversuch in der ersten Therapielinie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	760-893
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Gering	760-893
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ 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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	32.757,32 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	1.148,78 €
		Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	47.671,50 €
		Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	62.534,23 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CP: Chronische Phase; Ph ⁺ 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 Risiko-Management-Plan 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/Tag; 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 mit neu diagnostizierter CML in der CP, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, waren schrittweise Dosissteigerungen um je 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit 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. In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, welche die Bosutinib-Behandlung mit 400 mg begannen, erhielten insgesamt 46 Patienten (17,2 %) Dosissteigerungen auf 500 mg. Des Weiteren erhielten 5,6 % der Patienten in der Bosutinib-Behandlungsgruppe weitere Dosissteigerungen auf 600 mg. 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 auf die einmal tägliche Dosis vor der Dosisreduktion zu erhöhen. Es wurden Dosen < 300 mg/Tag bei Patienten angewendet; die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen. Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um > 5 x des oberen Normalwerts (ULN, Upper Limit of Normal) sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden, bis sie auf $\leq 2,5$ x ULN zurückgegangen sind. Wenn gleichzeitig mit der Erhöhung der Transaminasen auf ≥ 3 x ULN

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Bilirubinwerte auf $> 2 \times \text{ULN}$ und der alkalische Phosphatase-Wert um $< 2 \times \text{ULN}$ erhöht ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei einer Diarrhö mit Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 3-4 sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Schweregrad ≤ 1 mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden.

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

Tabelle 1-13: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

ANZ $< 1,0 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$	Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$. 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
- Asiaten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwere Hautreaktionen
- Tumorlyse-Syndrom
- Hepatitis-B-Reaktivierung
- Photosensibilität
- Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren
- CYP3A-Induktoren
- Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
- Natrium in der Nahrung

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.