

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bosutinib (Bosulif®)*

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

## **Modul 4 A**

*Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter  
Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer  
myeloischer Leukämie in der chronischen Phase*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>14</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....   | 19        |
| 4.2 Methodik.....  | 48        |
| 4.2.1 Fragestellung.....   | 48        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....   | 50        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....   | 53        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....   | 53        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....  | 53        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....   | 54        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....  | 55        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....  | 56        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....  | 57        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....   | 59        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 59        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....  | 59        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....   | 80        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....   | 81        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....   | 82        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....  | 84        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 87        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 87        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 87        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....   | 87        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....   | 90        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 91        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....  | 92        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 94        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 95        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....   | 95        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....   | 105       |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....  | 106       |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....   | 106       |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....  | 109       |
| 4.3.1.3.1.2 Ansprechen– RCT.....   | 112       |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase – RCT .....                    | 121 |
| 4.3.1.3.1.4 | Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT .....  | 125 |
| 4.3.1.3.1.5 | EQ-5D VAS– RCT .....  | 128 |
| 4.3.1.3.1.6 | FACT-Leu – RCT.....   | 133 |
| 4.3.1.3.1.7 | Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT.....   | 148 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....   | 210 |
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtüberleben (OS) .....  | 220 |
| 4.3.1.3.2.2 | Ansprechen .....  | 220 |
| 4.3.1.3.2.3 | Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase .....                          | 223 |
| 4.3.1.3.2.4 | Ereignisfreies Überleben (EFS).....   | 223 |
| 4.3.1.3.2.5 | EQ-5D VAS.....  | 223 |
| 4.3.1.3.2.6 | FACT-Leu .....  | 224 |
| 4.3.1.3.2.7 | Unerwünschte Ereignisse (UE) .....  | 225 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....   | 231 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....   | 231 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                    | 231 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                 | 231 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                     | 232 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 232 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 232 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                       | 235 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..                       | 235 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 235 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....        | 235 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                          | 236 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                              | 237 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....                                | 237 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                          | 238 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....          | 239 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....   | 239 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                           | 239 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 240 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....  | 240 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....   | 240 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....   | 241 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                              | 241 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                    | 241 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 241 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....       | 243 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ..... | 273 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                    | 273 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 4.5.1  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....  | 273        |
| 4.5.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....  | 273        |
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 273        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....  | 274        |
| 4.6  | Referenzliste.....   | 275        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |  | <b>280</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>  |  | <b>283</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |  | <b>285</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |  | <b>286</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  |  | <b>303</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |  | <b>314</b> |
| <b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen .....</b>  |  | <b>336</b> |



**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung .....   | 20           |
| Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....  | 22           |
| Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung .....   | 52           |
| Tabelle 4-4: Übersicht über die Definition und die Verwendung von Analysepopulationen ..   | 62           |
| Tabelle 4-5: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen<br>Ansprechens .....  | 67           |
| Tabelle 4-6: Einteilung des Therapieansprechens.....   | 68           |
| Tabelle 4-7: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen.....  | 71           |
| Tabelle 4-8: In der Literatur für den FACT-Leu berichtete MID .....  | 75           |
| Tabelle 4-9: In der Zulassungsstudie BFORE festgelegte UE von besonderem Interesse .....   | 77           |
| Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....   | 89           |
| Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die<br>Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....           | 90           |
| Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in<br>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel..... | 92           |
| Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit<br>dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 93           |
| Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 94           |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....  | 96           |
| Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....   | 97           |
| Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....  | 98           |
| Tabelle 4-18: Gründe für Therapieabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 100   |              |
| Tabelle 4-19: Behandlungs- und Beobachtungsdauer beim vorliegenden Datenschnitt –<br>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 101          |
| Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....  | 105          |
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....  | 106          |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von OS.....  | 109          |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel .....   | 110          |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 111 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von Ansprechen.....  | 112 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 114 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 115 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für MMR (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 118 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Dauer des MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 119 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für MR <sup>4</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 119 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für MR <sup>4,5</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 120 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für CCyR (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 121 |
| Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase .....   | 121 |
| Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 123 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                        | 123 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung von EFS .....  | 125 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 126 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 127 |
| Tabelle 4-39: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....  | 128 |
| Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 129 |
| Tabelle 4-41: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (mITT-Population, Bosutinib-Arm) .....   | 129 |
| Tabelle 4-42: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (mITT-Population, Imatinib-Arm) .....  | 130 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel   | 131 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D VAS (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 132 |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung von FACT-Leu .....   | 133 |
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 134 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-47: Anteil der Patienten mit Bewertung des FACT-Leu (mITT-Population, Bosutinib-Arm) .....   | 136 |
| Tabelle 4-48: Anteil der Patienten mit Bewertung des FACT-Leu (mITT-Population, Imatinib-Arm) .....  | 137 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 140   |     |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für FACT-Leu (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 147 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung von UE .....   | 148 |
| Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 149 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 150 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....            | 155 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 189 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für häufige schwerwiegende UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                   | 197 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 199 |
| Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....  | 212 |
| Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt .....  | 214 |
| Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 220 |
| Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für MMR (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 221 |
| Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für MR <sup>4</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 222 |
| Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für MR <sup>4,5</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 222 |
| Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 224 |
| Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 225 |
| Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 226 |
| Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 228 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 232 |
| Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....       | 233 |
| Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 233 |
| Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                               | 234 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 234 |
| Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                         | 236 |
| Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                             | 237 |
| Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 237 |
| Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                    | 238 |
| Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....  | 240 |
| Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 240 |
| Tabelle 4-79: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 245 |
| Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 273 |
| Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BFORE .....  | 303 |
| Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BFORE.....                                    | 315 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Zusammensetzung des FACT-Leu.....  | 74           |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 91           |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 111          |
| Abbildung 4: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zum MMR (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 116          |
| Abbildung 5: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zum MR <sup>4</sup> (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 117          |
| Abbildung 6: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zum MR <sup>4,5</sup> (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 117          |
| Abbildung 7: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (Studie BFORE, mITT-Population) .....  | 124          |
| Abbildung 8: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zur Transformation in die BK (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 125          |
| Abbildung 9: Kumulative-Inzidenz-Plot für EFS (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 127          |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population).....                            | 132          |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population).....                             | 143          |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population).....                             | 143          |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population).....                             | 144          |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population).....                             | 144          |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population).....                            | 145          |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population) .....                  | 145          |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 6$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population) .....                | 146          |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte (Studie BFORE, mITT-Population).....                         | 146          |
| Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für UE jeglichen CTCAE-Grades (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 152          |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für UE CTCAE-Grad $< 3$ (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 153          |

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für UE CTCAE-Grad $\geq 3$ (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 153 |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für SUE (Studie BFORE, mITT-Population) .....  | 154 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zum Therapieabbruch führende UE (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 154 |
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Neutropenie (Studie BFORE, mITT-Population).....                               | 168 |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Thrombozytopenie (Studie BFORE, mITT-Population).....                          | 168 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Augenerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population).....                       | 169 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Bindehautblutung (Studie BFORE, mITT-Population).....                          | 169 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Trockenes Auge (Studie BFORE, mITT-Population).....                            | 170 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Augenlidödem (Studie BFORE, mITT-Population).....                              | 170 |
| Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Tränensekretion verstärkt (Studie BFORE, mITT-Population) .....                | 171 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Periorbitalödem (Studie BFORE, mITT-Population).....                           | 171 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Sehen verschwommen (Studie BFORE, mITT-Population).....                        | 172 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie BFORE, mITT-Population)..... | 172 |
| Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Abdominalschmerz (Studie BFORE, mITT-Population).....                          | 173 |
| Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Obstipation (Studie BFORE, mITT-Population).....                               | 173 |

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Diarrhö (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 174 |
| Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Hämorrhoiden (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 174 |
| Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Grippeähnliche Erkrankung (Studie BFORE, mITT-Population) .....   | 175 |
| Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Ödem peripher (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 175 |
| Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population) .....                                     | 176 |
| Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Follikulitis (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 176 |
| Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie BFORE, mITT-Population)..... | 177 |
| Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Untersuchungen (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 177 |
| Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Alaninaminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population) .....                                       | 178 |
| Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Amylase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 178 |
| Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Aspartataminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population).....                                      | 179 |
| Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (Studie BFORE, mITT-Population).....                                  | 179 |
| Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Lipase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 180 |
| Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Leukozytenzahl erniedrigt (Studie BFORE, mITT-Population) .....   | 180 |

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Appetit vermindert (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 181 |
| Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Hypokaliämie (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 181 |
| Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Hypophosphatämie (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 182 |
| Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population).....      | 182 |
| Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Muskelspasmen (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 183 |
| Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Myalgie (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 183 |
| Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Studie BFORE, mITT-Population) ..... | 184 |
| Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Dyspnoe (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 184 |
| Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Studie BFORE, mITT-Population) .....             | 185 |
| Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Nächtliche Schweissausbrüche (Studie BFORE, mITT-Population) .....                                 | 185 |
| Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Pruritus (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 186 |
| Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Ausschlag (Studie BFORE, mITT-Population).....   | 186 |
| Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Neutropenie (Studie BFORE, mITT-Population) .....   | 192 |
| Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Thrombozytopenie (Studie BFORE, mITT-Population) ..   | 192 |
| Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Herzerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population)  | 193 |



|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie BFORE, mITT-Population)..... | 193 |
| Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Diarrhö (Studie BFORE, mITT-Population) .....                                  | 194 |
| Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Untersuchungen (Studie BFORE, mITT-Population)...                            | 194 |
| Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Alaninaminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population).....             | 195 |
| Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Aspartataminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population).....           | 195 |
| Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Lipase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population).....                             | 196 |
| Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Thrombozytenzahl vermindert (Studie BFORE, mITT-Population).....               | 196 |
| Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für häufige SUE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Herzerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population) .....                              | 198 |
| Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für häufige SUE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie BFORE, mITT-Population).....        | 199 |
| Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Kardiales Ereignis (SUE) (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 204 |
| Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Ödem (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 205 |
| Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Gastrointestinales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population) .....                                    | 205 |
| Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Gastrointestinales Ereignis (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (Studie BFORE, mITT-Population) .....                                      | 206 |
| Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population).....                              | 206 |
| Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (Studie BFORE, mITT-Population).....                                | 207 |
| Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (SUE) (Studie BFORE, mITT-Population).....  | 207 |
| Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Ausschlag (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population) .....  | 208 |
| Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Vaskuläres Ereignis (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (Studie BFORE, mITT-Population) .....  | 208 |

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Vaskuläres Ereignis (SUE) (Studie BFORE, mITT-Population) ..... 209

Abbildung 84: Flow-Chart für Studie BFORE ..... 313

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ABL              | Abelson  |
| ALT              | Alaninaminotransferase   |
| AMIS/ AMIce      | Arzneimittel-Informationssystem  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                    |
| ANE              | Nicht anderswo klassifiziert   |
| AP               | Akzelerierte Phase   |
| AST              | Aspartataminotransferase   |
| BCR              | Breakpoint Cluster Region  |
| BK               | Blastenkrise   |
| BMI              | Body Mass Index  |
| CCA              | Klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormality)               |
| CCyR             | Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)      |
| cDNA             | Komplementäre Desoxyribonukleinsäure (Complementary Deoxyribonucleic Acid) |
| CHR              | Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)      |
| CMH              | Cochran-Mantel-Haenszel  |
| CML              | Chronische myeloische Leukämie   |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                                 |
| CP               | Chronische Phase   |
| CSR              | Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)                          |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                             |
| CyR              | Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)                          |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                          |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                      |
| EFS              | Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival)                             |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |
| ELN              | European LeukemiaNet   |
| ELTS             | EUTOS Long Term Survival   |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)               |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| EQ-5D VAS        | Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens    |
| EU-CTR           | European Clinical Trials Register   |
| EUTOS            | European Treatment and Outcome Study  |
| EWB              | Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being)                               |
| FACIT            | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System           |
| FACT             | Functional Assessment of Cancer Therapy                                       |
| 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   |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus  |
| HLGT             | Begriff für die Gruppe hoher Ebene (High Level Group Term)                    |
| HLT              | Begriff hoher Ebene (High Level Term)   |
| HR               | Hazard Ratio  |
| HRQoL            | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)           |
| ICF              | Formblatt zur Patienteneinwilligung (Informed Consent Form)                   |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                 |
| IDMC             | Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (Independent Data Monitoring Committee) |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen              |
| IS               | Internationale Skala  |
| ITT              | Intention to Treat  |
| IVRS             | Interaktives Voice Response System  |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| LeuS             | Leukämiespezifische Subskala (Leukemia Subscale)                              |
| LS-Mean          | Least-Square-Mittelwert   |
| Max              | Maximum   |
| mCyR             | Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response)              |
| MCyR             | Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)                 |

| <b>Abkürzung</b>       | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------------|---|
| MedDRA                 | Medical Dictionary for Regulatory Activities  |
| MID                    | Minimal Important Difference  |
| Min                    | Minimum   |
| minCyR                 | Minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response)   |
| mITT                   | Modifizierte Intention to Treat (Modified Intention to Treat)   |
| MMR (MR <sup>3</sup> ) | Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)   |
| MMRM                   | Mixed Model for Repeated Measures   |
| MR                     | Molekulares Ansprechen (Molecular Response)   |
| MR <sup>4</sup>        | Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit BCR-ABL-Transkripten < 0,01 %                                   |
| MR <sup>4,5</sup>      | Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit BCR-ABL-Transkripten < 0,0032 %                                 |
| MTC                    | Mixed Treatment Comparison  |
| n. b.                  | Nicht berechenbar   |
| NA                     | Nicht zutreffend  |
| OS                     | Gesamtüberleben (Overall Survival)  |
| PCR                    | Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)   |
| PCyR                   | Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)  |
| Ph <sup>-</sup>        | Philadelphia-Chromosom-negativ  |
| Ph <sup>+</sup>        | Philadelphia-Chromosom-positiv  |
| Ph <sup>+</sup> CML    | Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie   |
| PRO                    | Patient Reported Outcomes   |
| PT                     | Bevorzugter Begriff (Preferred Term)  |
| PWB                    | Physisches Wohlbefinden (Physical Well-being)   |
| QTcF                   | QT-Zeit gemäß Fridericia-Formel   |
| RCT                    | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)  |
| RR                     | Relatives Risiko  |
| RT-qPCR                | Reverse-Transkriptase-quantitative-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction) |
| SAP                    | Statistischer Analyseplan   |
| SD                     | Standardabweichung (Standard Deviation)   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SMQ              | Standard MedDRA Query  |
| SOC              | Systemorganklasse (System Organ Class)                               |
| STE              | Surrogate Threshold Effects  |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                               |
| SWB              | Soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being)                    |
| TKI              | Tyrosinkinaseinhibitor   |
| TOI              | Trial Outcome Index  |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design      |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis   |
| ULN              | Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)                |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)            |
| VAS              | Visuelle Analogskala   |
| VerfO            | Verfahrensordnung  |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)              |
| ZNS              | Zentralnervensystem  |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Bosutinib (Bosulif<sup>®</sup>) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP).
- 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.

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Neubewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP nach Fristablauf. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt in diesem Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib fest. Die PFIZER PHARMA GmbH wählt unter diesen Alternativen Imatinib als Vergleichstherapie aus.

##### **Datenquellen**

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bosutinib wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> in den Datenbanken Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials), EMBASE und MEDLINE durchgeführt. Zudem erfolgte eine Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS/ AMIce). Des Weiteren wurde das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) und die Internetseite des G-BA durchsucht.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden die in Tabelle 4-1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.



Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung

|  | <b>Einschlusskriterien</b>  | <b>Ausschlusskriterien</b>  | <b>Begründung</b>  |
|--|---|---|--|
| <b>Patientenpopulation</b>   | E1<br>Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP                     | A1<br>Abweichende Population  | Die Patientenpopulation soll dem für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet von Bosutinib entsprechen.                |
| <b>Intervention</b>  | E2<br>Behandlung mit Bosutinib gemäß Fachinformation (Dosierung 400 mg 1-mal täglich)                 | A2<br>Abweichende Intervention  | Das zu bewertende Arzneimittel ist gemäß gültiger Zulassung anzuwenden.  |
| <b>Vergleichstherapie</b>  | E3<br>Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib  | A3<br>Andere Vergleichstherapie   | Die zVT wurde vom G-BA festgelegt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).  |
| <b>Endpunkte</b>   | E4<br>Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2)          | A4<br>Keine patientenrelevanten Endpunkte   | Um den Zusatznutzen bewerten zu können, ist das Vorliegen patientenrelevanter Endpunkte notwendig.                               |
| <b>Studientypen</b>  | E5<br>RCT   | A5<br>Abweichender Studientyp   | RCT gelten als die Studien mit der höchsten Ergebnissicherheit.  |
| <b>Publikationstyp</b>   | E6<br>Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt. | A6<br>Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts) <sup>a</sup> | Publikationen mit zu geringer Qualität zur verlässlichen Bewertung von Methodik oder Ergebnissen sollen nicht einbezogen werden. |
| <b>Studiendauer</b>  | E7<br>Keine Einschränkung   | A7<br>Keine Einschränkung   | Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.   |
| <p>a: In der bibliografischen Recherche identifizierte Studienregistereinträge werden kategorisch über den Ausschlussgrund „Publikationstyp“ im Rahmen dieser Suche ausgeschlossen, insofern sie bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom-positiv; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |   |  |

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP wird auf Basis der Studie BFORE bewertet. Bei der Studie BFORE handelt es sich um eine multinationale,

randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Überlegenheitsstudie 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). Zur Herleitung des Zusatznutzens von Bosutinib werden die Daten der modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population präsentiert. Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit Nachweis des Philadelphia (Ph)-Chromosoms und Breakpoint Cluster Region (BCR)-Abelson (ABL)-Transkripte des Typs b2a2 und/ oder b3a2. Ergänzend werden die Daten der Intention-to-Treat (ITT)-Population in Anhang 4-G dargestellt. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten unabhängig vom Ph-Chromosom-Status und der Art der BCR-ABL-Transkripte. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Studie BFORE erfolgte anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie BFORE erfolgte auf Basis des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene gemäß den Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (siehe Anhang 4-F). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie wurden auf Basis der mITT-Population dargestellt. Ergänzende Analysen auf Basis der ITT- bzw. Safety-Population finden sich in Anhang 4-G.

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Auswertungen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 12. Juni 2020 mit einer Nachbeobachtung von 60 Monaten. Für alle patientenrelevanten Endpunkte stellen Ereigniszeitanalysen die Primäranalyse dar. Einzige Ausnahme stellen die Analysen zum Anteil an Patienten mit einem molekularen Ansprechen zu spezifischen Zeitpunkten der TKI-Therapie dar. Für die patientenberichteten Endpunkte erfolgt zusätzlich noch eine ergänzende Darstellung der Veränderung der Werte zu Baseline anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM, Mixed Model for Repeated Measures).

Es erfolgte zusätzlich eine Bewertung aller Endpunkte für die definierten Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Region, Sokal-Score und Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS). Mögliche Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomised Controlled Trial) beruht.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bosutinib erfolgte anhand der multinationalen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie BFORE. Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers werden die Daten der mITT-Population präsentiert. Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML und BCR-ABL-Transkripten des Typs b2a2 und/ oder b3a2. Ergänzend werden die Daten der ITT-Population, d. h. aller randomisierten Patienten unabhängig vom Ph-Chromosom-Status und der Art der

BCR-ABL-Transkripte, in Anhang 4-G dargestellt. 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 der Studie BFORE lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studienpopulation ist hinsichtlich des Alters, Geschlechterverteilung und der molekularen Charakteristika der Erkrankung mit der deutschen Bevölkerung vergleichbar.

Die nachfolgende Tabelle 4-2 gibt eine Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens einbezogen wurden. Zudem werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt präsentiert. Die Ableitung des Zusatznutzens im Bereich der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte 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 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| <b>Endpunkt</b>        | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b> |
|------------------------|--|---|
| <b>Mortalität</b>      |  |   |
| <b>Gesamtüberleben</b> |  |   |
| OS                     | 0,80 [0,37; 1,73]; 0,5644                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>                    |
|--|--|--|
| <b>Morbidität</b>  |  |  |
| <b>Ansprechen</b>  |  |  |
| Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)               | 1,32 [1,08; 1,63]; 0,0123                              | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| Zeit bis zum MR <sup>4</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)   | 1,32 [1,04; 1,68]; 0,0268                              | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| Zeit bis zum MR <sup>4,5</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod) | 1,38 [1,06; 1,81]; 0,0225                              | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| MMR nach 60 Monaten  | RR: 1,06 [0,89; 1,25]; 0,5052                          | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MMR nach 12 Monaten  | RR: 1,28 [1,04; 1,58]; 0,0204                          | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| MMR nach 6 Monaten   | RR: 1,92 [1,40; 2,64]; < 0,0001                        | <b>Zusatznutzen, Ausmaß erheblich<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>    |
| MMR nach 3 Monaten   | RR: 2,44 [0,77; 7,72]; 0,1291                          | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MR <sup>4</sup> nach 60 Monaten  | RR: 1,11 [0,87; 1,42]; 0,3925                          | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MR <sup>4</sup> nach 12 Monaten  | 1,72 [1,12; 2,63]; 0,0123                              | <b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b> |
| MR <sup>4</sup> nach 6 Monaten   | RR: 2,11 [1,06; 4,20]; 0,0334                          | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| MR <sup>4,5</sup> nach 60 Monaten  | RR: 1,19 [0,86; 1,64]; 0,3000                          | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MR <sup>4,5</sup> nach 12 Monaten  | 2,43 [1,09; 5,44]; 0,0301                              | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| MR <sup>4,5</sup> nach 6 Monaten   | RR: 2,42 [0,46; 12,64]; 0,2936                         | Zusatznutzen nicht belegt  |
| <b>Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase</b>  |  |  |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b> |
|---|--|---|
| 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                             |
| <b>Ereignisfreies Überleben</b>   |  |   |
| EFS (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)                                       | 0,64 [0,35; 1,17]; 0,1497                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| <b>EQ-5D VAS</b>  |  |   |
| EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ Punkte   | 1,07 [0,82; 1,41]; 0,6096                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| <b>FACT-Leu</b>   |  |   |
| FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 1,00 [0,80; 1,25]; 0,9955                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 1,06 [0,84; 1,34]; 0,6021                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 0,91 [0,71; 1,16]; 0,4362                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 1,11 [0,89; 1,40]; 0,3530                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte   | 0,94 [0,74; 1,20]; 0,6254                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte  | 1,13 [0,90; 1,41]; 0,2740                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                       |  |
|---|--|---|--|
| FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 6$ Punkte                                | 1,06 [0,84; 1,34]; 0,5922                      | Zusatznutzen nicht belegt   |  |
| FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte  | 0,96 [0,76; 1,22]; 0,7383                      | Zusatznutzen nicht belegt   |  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |  |   |  |
| 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 $\geq 3$  | 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 |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>   |  |   |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  | Zusatznutzen nicht belegt   |  |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 1,05 [0,81; 1,37]; 0,7055                      |   |  |
| 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 <math>\geq 10</math> 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                      |   |  |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>   |  |   |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |  |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                                      |
|---|--|--|
| SOC Herzerkrankungen  | 1,38 [0,82; 2,33]; 0,2261                      | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT          |
| <i>Schwere UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>        |  |  |
| SOC Herzerkrankungen  | 3,66 [1,21; 11,04]; 0,0136                     |  |
| <i>Schwerwiegende UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |  |
| SOC Herzerkrankungen  | 16,53 [2,20; 124,30]; 0,0002                   |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>   |  |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Zusatznutzen nicht belegt  |
| SOC Erkrankungen des Ohrs<br>und des Labyrinths   | 1,35 [0,68; 2,67]; 0,3917                      |  |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>  |  |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | <b>Zusatznutzen, Ausmaß<br/>erheblich<br/>Wahrscheinlichkeit:<br/>Anhaltspunkt</b> |
| SOC Augenerkrankungen   | 0,25 [0,17; 0,36]; < 0,0001                    |  |
| PT Bindehautblutung   | 0,10 [0,02; 0,45]; 0,0002                      |  |
| PT Trockenes Auge   | 0,16 [0,05; 0,56]; 0,0011                      |  |
| 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                      |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  |  |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT          |
| SOC Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts  | 1,90 [1,54; 2,35]; < 0,0001                    |  |
| 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                      |  |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit   |
|---|--|---|
| PT Gastroösophageale Refluxerkrankung   | 0,53 [0,22; 1,28]; 0,1534                      | Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT                   |
| 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 2,17 [0,99; 4,78]; 0,0477                      |   |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                     |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | <b>Zusatznutzen, Ausmaß<br/>beträchtlich<br/>Wahrscheinlichkeit:<br/>Anhaltspunkt</b> |
| 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                      |   |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Zusatznutzen nicht belegt   |
| SOC Leber- und Gallenerkrankungen   | 2,93 [1,24; 6,93]; 0,0104                      |   |



| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|--|---|
| <b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Zusatznutzen nicht belegt                     |
| SOC Erkrankungen des Immunsystems   | 0,63 [0,24; 1,65]; 0,3390                      |   |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| PT Nasopharyngitis  | 1,47 [0,85; 2,53]; 0,1634                      |   |
| 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 0,91 [0,51; 1,62]; 0,7480                      |   |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                               |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|--|---|
| <b>SOC Untersuchungen</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |
| SOC Untersuchungen  | 1,35 [1,07; 1,70]; 0,0095                      | Zusatznutzen nicht belegt                     |
| 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                      |   |
| PT Elektrokardiogramm QT verlängert   | 0,39 [0,12; 1,23]; 0,0948                      |   |
| 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 <math>\geq 10</math> 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                      |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                               |
|---|--|---|
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>  |  |   |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 1,36 [0,68; 2,71]; 0,3851                      |   |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  | Zusatznutzen, Ausmaß<br>beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit:<br>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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>  |  |   |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  | 1,20 [0,50; 2,90]; 0,6845                      |   |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>    |  |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|--|---|
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>                                      |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                 |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                       |
|---|--|---|
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums  | 1,58 [1,15; 2,18]; 0,0049                      | Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT |
| 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                      |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| PT Trockene Haut  | 1,37 [0,69; 2,72]; 0,3659                      |   |
| 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                      |   |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>  |  |   |
| <b>Kardiales Ereignis</b>   |  |   |
| 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                     |   |

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>                                 |
|--|--|---|
| Kardiales Ereignis (UE<br>CTCAE-Grad $\geq$ 3)             | 2,35 [0,74; 7,51]; 0,1374                              | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT             |
| <b>Ödem</b>  |  |   |
| Ödem (UE jeglichen CTCAE-<br>Grades)                       | 0,26 [0,18; 0,37]; < 0,0001                            | <b>Zusatznutzen, Ausmaß<br/>beträchtlich<br/>Wahrscheinlichkeit:<br/>Anhaltspunkt</b> |
| 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 $\geq$ 3)                              | 1,38 [0,23; 8,33]; 0,7217                              |   |
| <b>Erguss</b>  |  |   |
| Erguss (UE jeglichen CTCAE-<br>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 $\geq$ 3)                            | 2,93 [0,30; 28,28]; 0,3287                             |   |
| <b>Gastrointestinales Ereignis</b>                         |  |   |
| Gastrointestinales Ereignis (UE<br>jeglichen CTCAE-Grades) | 2,16 [1,73; 2,70]; < 0,0001                            | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT             |
| Gastrointestinales Ereignis (UE<br>CTCAE-Grad < 3)         | 2 [1,60; 2,50]; < 0,0001                               |   |
| Gastrointestinales Ereignis<br>(SUE)                       | 4,64 [0,54; 39,77]; 0,1239                             |   |
| Gastrointestinales Ereignis (UE<br>CTCAE-Grad $\geq$ 3)    | 7,35 [2,20; 24,56]; 0,0001                             |   |
| <b>Hämorrhagie</b>   |  |   |
| Hämorrhagie (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades)                 | 0,9 [0,62; 1,30]; 0,5801                               | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Hämorrhagie (UE CTCAE-<br>Grad < 3)                        | 0,9 [0,62; 1,30]; 0,5675                               |   |
| Hämorrhagie (SUE)  | 3,36 [0,92; 12,24]; 0,051                              |   |
| Hämorrhagie (UE CTCAE-<br>Grad $\geq$ 3)                   | 1,66 [0,40; 6,95]; 0,484                               |   |
| <b>Hypersensitivität</b>                                   |  |   |
| Hypersensitivität (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades)           | 0,7 [0,26; 1,89]; 0,482                                | Zusatznutzen nicht belegt   |

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>               |
|--|--|---|
| Hypersensitivität (UE CTCAE-Grad < 3)                          | 0,7 [0,26; 1,89]; 0,482                                | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Hypersensitivität (SUE)  | 2,91 [0,12; 71,20]; 0,5117                             |   |
| Hypersensitivität (UE CTCAE-Grad ≥ 3)                          | n. b. [n .b.; n. b.]; n. b.                            |   |
| <b>Hypertonie</b>  |  |   |
| 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                               |   |
| <b>Infektion</b>   |  |   |
| Infektion (UE jeglichen CTCAE-Grades)                          | 1,06 [0,84; 1,34]; 0,6249                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Infektion (UE CTCAE-Grad < 3)                                  | 1,09 [0,85; 1,38]; 0,5061                              |   |
| Infektion (SUE)  | 0,91 [0,51; 1,62]; 0,748                               |   |
| Infektion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)                                  | 0,75 [0,41; 1,35]; 0,3318                              |   |
| <b>Beeinträchtigung der Leberfunktion</b>                      |  |   |
| 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                           |   |
| <b>Myelosuppression</b>  |  |   |
| Myelosuppression (UE jeglichen CTCAE-Grades)                   | 1,16 [0,89; 1,50]; 0,2685                              | Zusatznutzen nicht belegt   |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>                     |
|---|--|---|
| Myelosuppression (UE<br>CTCAE-Grad < 3)                               | 1,33 [1,01; 1,73]; 0,0366                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Myelosuppression (SUE)  | 0,48 [0,12; 1,92]; 0,2902                              |   |
| Myelosuppression (UE<br>CTCAE-Grad ≥ 3)                               | 0,84 [0,57; 1,25]; 0,391                               |   |
| <b>Ausschlag</b>  |  |   |
| Ausschlag (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades)                              | 1,73 [1,25; 2,37]; 0,0007                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Ausschlag (UE CTCAE-<br>Grad < 3)                                     | 1,76 [1,27; 2,42]; 0,0005                              |   |
| Ausschlag (SUE)   | 4,86 [0,23; 100,67]; 0,3067                            |   |
| Ausschlag (UE CTCAE-<br>Grad ≥ 3)                                     | 1,17 [0,32; 4,38]; 0,8101                              |   |
| <b>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</b>                            |  |   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades) | 0,97 [0,57; 1,67]; 0,9151                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (UE CTCAE-<br>Grad < 3)        | 0,98 [0,56; 1,71]; 0,9369                              |   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (SUE)                          | 14,57 [0,84; 253,79]; 0,0661                           |   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (UE CTCAE-<br>Grad ≥ 3)        | 3,16 [0,66; 15,24]; 0,1302                             |   |
| <b>Vaskuläres Ereignis</b>  |  |   |
| Vaskuläres Ereignis (UE<br>jeglichen CTCAE-Grades)                    | 1,97 [0,88; 4,39]; 0,0918                              | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT |
| Vaskuläres Ereignis (UE<br>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<br>CTCAE-Grad ≥ 3)                            | 4,56 [0,98; 21,12]; 0,0335                             |   |



| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|--|---|
| AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;<br>EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-<br>Fragebogens; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-<br>Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio;<br>KI: Konfidenzintervall; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4.5</sup> : Tiefes<br>molekulares Ansprechen; n. b.: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PT: Bevorzugter Begriff; PWB: Physisches<br>Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;<br>SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige<br>Vergleichstherapie |  |   |

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

Die TKI-Therapie hat die Behandlung der CML revolutioniert. Patienten in der CP erreichen sehr gute Langzeitprognosen, einschließlich einer Lebenserwartung, die annähernd mit derjenigen der Normalbevölkerung vergleichbar ist. 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.

Seit Etablierung der TKI-Therapie stellt das Gesamtüberleben somit keinen geeigneten Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Substanzen dar. Aktuelle Therapieziele der CML umfassen das möglichst schnelle Erreichen eines molekularen Ansprechens, sodass das Risiko für eine Progression in die AP/ BK minimiert wird, und ein Absetzen der TKI-Therapie nach langjähriger erfolgreicher Behandlung möglich wird. Die Fachgesellschaften betonen, dass das molekulare Ansprechen derzeit den „entscheidenden Endpunkt“ der Therapie in der CP darstellt.

In der Studie BFORE zeigten sich - wie in dieser Indikation erwartet - keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Gesamtüberlebens: Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren in der mITT-Population lediglich 12 Patienten (4,9 %) im Bosutinib-Arm und 14 Patienten (5,8 %) im Imatinib-Arm verstorben (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,80 [0,37; 1,73]; p = 0,5644).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

### Morbidität

#### Ansprechen

##### Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen auf die TKI-Therapie gilt als wichtiger prognostischer Faktor für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Ein frühes Ansprechen ist mit einer

günstigen Prognose assoziiert; es ermöglicht eine effektive Reduktion der Tumorlast und verringert die Wahrscheinlichkeit einer Transformation in die AP/ BK. Darüber hinaus können die Patienten so langfristig effektiv behandelt werden. Die Fachgesellschaften betonen den Stellenwert des frühen molekularen Ansprechens, da ein MMR innerhalb des ersten Therapiejahres bildet eine Grundvoraussetzung für das Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup>) und einen späteren Absetzversuch bildet. Das molekulare Ansprechen bildet sowohl für behandelnde Ärzte, als auch für Patienten, den derzeit wichtigsten Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle.

Sowohl das gute molekulare Ansprechen (MMR, Major Molecular Response) (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,08; 1,63]; p = 0,0123) als auch das tiefe molekulare Ansprechen in Form des MR<sup>4</sup> (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,04; 1,68]; p = 0,0268) und MR<sup>4,5</sup> (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,06; 1,81]; p = 0,0225) wurden in der Studie BFORE unter Bosutinib-Behandlung signifikant schneller erreicht 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 MR<sup>4</sup> 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<sup>4,5</sup> wurde unter Behandlung mit Bosutinib von den Respondern im Median nach 108 Wochen erreicht und unter Behandlung mit Imatinib nach 120,4 Wochen.

Für die Endpunkte Zeit bis zum MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> liegt somit jeweils ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

#### *Anteil der Patienten mit einem Ansprechen*

Die kürzere Zeit bis zum Ansprechen unter der Bosutinib-Behandlung spiegelte sich in einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit einem MMR zu den frühen Beobachtungszeitpunkten wider. Lagen nach 3 Monaten der TKI-Therapie noch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 2,44 [0,77; 7,72]; p = 0,1291), kristallisierte sich ab 6 Monaten Therapiedauer ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bosutinib-Behandlung heraus (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,40; 2,64]; p < 0,0001), der auch noch zu Monat 12 (RR [95 %-KI]: 1,28 [1,04; 1,58]; p = 0,0204) anhielt. Zu Monat 6 hatten 86 Patienten (35 %) im Bosutinib-Arm ein MMR erreicht; im Imatinib-Arm waren es 44 Patienten (18,3 %). Zu Monat 12 hatten 116 Patienten (47,2 %) im Bosutinib-Arm ein MMR erreicht; im Imatinib-Arm waren es zu diesem Zeitpunkt 89 Patienten (36,9 %).

Für den Endpunkt MMR nach 3 Monaten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Für den Endpunkt MMR nach 6 Monaten liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor. Für den Endpunkt MMR nach 12 Monaten liegt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Bezüglich des Anteils an Patienten mit einem MR<sup>4</sup> ergab sich zu Monat 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung (RR [95 %-KI]: 2,11 [1,06; 4,20]; p = 0,0334), der auch noch zu Monat 12 vorlag (RR [95 %-KI]: 1,72 [1,12; 2,63]; p = 0,0123). Für das MR<sup>4,5</sup> ergab sich zu Monat 12 ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung (RR [95 %-KI]: 2,43 [1,09; 5,44];  $p = 0,0301$ ), nicht jedoch zu Monat 6. Der frühe Vorteil der Bosutinib-Behandlung in der Anzahl an Patienten mit einem MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup> ist von hoher Relevanz für die Patienten. Ein frühes und langanhaltendes MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup> ist Grundvoraussetzung für einen Absetzversuch und schützt die Patienten effektiv gegenüber einer Transformation in die AP/ BK.

Für den Endpunkt MR<sup>4</sup> nach 6 Monaten liegt somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor, und für den Endpunkt MR<sup>4</sup> nach 12 Monaten ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Für den Endpunkt MR<sup>4,5</sup> nach 6 Monaten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Für den Endpunkt MR<sup>4,5</sup> nach 12 Monaten liegt allerdings ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Nach 60 Monaten lag zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das MMR (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,89; 1,25];  $p = 0,5052$ ), das MR<sup>4</sup> (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,87; 1,42];  $p = 0,3925$ ) und MR<sup>4,5</sup> (RR [95 %-KI]: 1,19 [0,86; 1,64];  $p = 0,3000$ ) vor. Im Bosutinib-Arm hatten jeweils 132 (53,7 %), 92 (37,4 %) bzw. 63 (25,6 %) Patienten ein MMR, MR<sup>4</sup> bzw. MR<sup>4,5</sup> erreicht. Im Imatinib-Arm hatten jeweils 122 (50,6 %), 81 (33,6 %) bzw. 52 (21,6 %) Patienten ein MMR, MR<sup>4</sup> bzw. MR<sup>4,5</sup> erreicht. Dies spiegelt den langsameren, aber dennoch wirksamen Verlauf der Imatinib-Behandlung wider.

Für die Endpunkte MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> nach 60 Monaten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase***

Ein möglichst langes Verweilen der Patienten in der CP und die Vermeidung der Transformation in die AP/ BK ist ein patientenrelevantes Therapieziel, da die Progression in eine fortgeschrittene Krankheitsphase mit einer erhöhten Symptomlast einhergeht, die Einleitung einer (ggf. intensivierten) spezifischen Folgetherapielinie notwendig macht und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für therapierefraktäre Verläufe der Grunderkrankung assoziiert ist. Eine mögliche Progression in die AP/ BK wird bei gutem Ansprechen auf die TKI-Therapie und täglicher Einnahme der Medikation i. d. R. durch das Auftreten von Punktmutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne und damit assoziierten TKI-Resistenzen, oder aber durch die klonale Expansion zusätzlich entstehender Chromosomenanomalien bedingt.

Für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,29; 2,45];  $p = 0,7544$ ). Auch bei der spezifischen Betrachtung der Transformation in die BK zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,89 [0,30; 28,03];  $p = 0,3363$ ). Dies begründet sich in den insgesamt niedrigen Fallzahlen: nur 3 Patienten (1,2 %) im Bosutinib-Arm und 6 Patienten (2,5 %) im Imatinib-Arm progredierte in die AP; die Progression in die BK wurde bei 3 Patienten (1,2 %) im Bosutinib-Arm und einem Patient (0,4 %) im Imatinib-Arm beobachtet.

Für die Endpunkte Transformation in die AP/ BK und Transformation in die BK ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Ereignisfreies Überleben (EFS)***

Bis zum finalen Datenschnitt trat im Rahmen der Studie BFORE nur bei 17 Patienten (6,9 %) im Bosutinib-Arm und 25 Patienten (10,4 %) im Imatinib-Arm eines der folgenden Zielereignisse ein, die das ereignisfreie Überleben definieren: Tod aus jeglichem Grund, Transformation in die AP/ BK oder Verlust des kompletten zytogenetischen Ansprechens (CCyR, Complete Cytogenetic Response) oder komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR, Complete Hematologic Response). Somit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,35; 1,17];  $p = 0,1497$ ).

Für den Endpunkt ereignisfreies Überleben ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

Es wurden keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte festgestellt. Somit liegen keine Hinweise vor, dass die Behandlung mit Bosutinib gegenüber der Behandlung mit Imatinib einen negativen Einfluss auf die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten aufweist.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) zeigte sich in keiner der Subskalen und Summenscores des Fragebogens ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; auch die ergänzenden Analysen stützten dies in der Gesamtschau. Es ergeben sich also keine Hinweise darauf, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Bosutinib- und Imatinib-Behandlung unterscheidet.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung bei der Zeit bis zum Auftreten eines UE jeglichen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grades (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,10; 1,59];  $p = 0,0013$ ), der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (HR [95 %]: 1,54 [1,23; 1,92];  $p = 0,0001$ ) und der Zeit bis zum Auftreten von zum Therapieabbruch führenden UE (HR [95 %-KI]: 1,76 [1,16; 2,68];  $p = 0,0071$ ) vor. Bei der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) lag zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,98; 1,86];  $p = 0,0616$ ). Die Nebenwirkungen von Bosutinib wirkten sich im Allgemeinen nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der

Patienten aus, wie die in diesem Dossier vorgelegten Analysen zeigen. Wenngleich die Zeit bis zum Eintritt von UE, die zum Therapieabbruch führen, unter Bosutinib-Behandlung kürzer als unter Imatinib-Behandlung ist, so zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen bei der ergänzenden Betrachtung der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund jeglichen Grundes. 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).

### ***UE nach SOC und PT***

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich im PT Neutropenie jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,35; 0,90];  $p = 0,0145$ ). Zudem wurde, in Übereinstimmung mit dem zuvor beschriebenen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für die Neutropenie, ein entsprechender Effekt für das schwere UE beobachtet (HR [95 %]: 0,54 [0,29; 1,01];  $p = 0,0485$ ). Im Gegensatz dazu zeigte sich für die PT Trombozytopenie jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung im Vergleich zur Imatinib-Behandlung (HR [95 %-KI]: 2,19 [1,41; 3,41];  $p = 0,0003$ ). Eine schwere Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurde ebenfalls zuungunsten der Bosutinib-Behandlung beobachtet (HR [95 %]: 2,31 [1,10; 4,86];  $p = 0,0232$ ). In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wiegen sich die positiven und negativen Effekte der Bosutinib-Behandlung aus. Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die SOC Herzerkrankungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für schwere UE vor (HR [95 %-KI]: 3,66 [1,21; 11,04];  $p = 0,0136$ ). SUE der SOC Herzerkrankungen zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung (HR [95 %-KI]: 16,53 [2,20; 124,30];  $p = 0,0002$ ). Innerhalb dieser SOC traten jedoch keine PT bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf. Bei vielen PT handelte es sich um einzelne Ereignisse. Es ist zu beachten, dass in der Studie BFORE ein Patientenkollektiv mit älteren Patienten (medianes Alter 53 Jahre) prospektiv beobachtet wurde. Insgesamt war das Risiko für schwere bzw. schwerwiegende Herzerkrankungen gering (schwer: 6,1 % unter Bosutinib und 1,7 % unter Imatinib; schwerwiegend: 6,9 % unter Bosutinib und  $< 1$  % unter Imatinib) und nur 3 der Ereignisse führten zum Therapieabbruch. Insgesamt ist für die SOC Herzerkrankungen der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Für die SOC Augenerkrankungen lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,17; 0,36];  $p < 0,0001$ ). Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Bindehautblutung jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,02; 0,45];  $p = 0,0002$ ), trockenes Auge jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,05; 0,56];  $p = 0,0011$ ), Augenlidödem jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,03; 0,38];  $p < 0,0001$ ), Tränensekretion verstärkt

jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,43];  $p = 0,0001$ ), Periorbitalödem jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,23];  $p < 0,0001$ ) und Sehen verschwommen jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,13; 1,04];  $p = 0,0489$ ) vor. Die Flüssigkeitsretention ist eine bereits bekannte Nebenwirkung der Imatinib-Behandlung. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das unter Imatinib-Behandlung beobachtete Auftreten fazialer Ödeme bzw. Periorbitalödeme von den Patienten subjektiv als belastend empfunden wird, sodass die Vermeidung dieser Nebenwirkung einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt. Darauf basierend wird für die SOC Augenerkrankungen ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lag für UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,54; 2,35];  $p < 0,0001$ ), schwere UE (HR [95 %-KI]: 2,62 [1,41; 4,87];  $p = 0,0015$ ) und SUE (HR [95 %-KI]: 2,17 [0,99; 4,78];  $p = 0,0477$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Innerhalb dieser SOC lag für UE jeglichen CTCAE-Grades bei den PT Abdominalschmerz (HR [95 %-KI]: 2,66 [1,63; 4,33];  $p < 0,0001$ ), Obstipation (HR [95 %-KI]: 2,04 [1,14; 3,66];  $p = 0,0142$ ), Diarrhö (HR [95 %-KI]: 3,33 [2,59; 4,30];  $p < 0,0001$ ) und Hämorrhoiden (HR [95 %-KI]: 2,99 [0,96; 9,28];  $p = 0,0465$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Für die schwere Diarrhö lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 7,35 [2,20; 24,56];  $p = 0,0001$ ). Die unter Bosutinib auftretende Diarrhö ist eine bekannte Nebenwirkung, auf die die Fachinformation hinreichend eingeht. Es ist bekannt, dass die Problematik gastrointestinaler Ereignisse, wie etwa Diarrhö, unter Behandlung mit Bosutinib zwar häufig frühzeitig auftritt, jedoch meist nur von kurzer Dauer ist und im weiteren Therapieverlauf zurückgeht. Sie ist durch die prophylaktische Gabe von Antidiarrhoika in den meisten Fällen gut beherrschbar. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieses Ereignisses oder aber auch vorbereitende Maßnahmen ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkung. In Fällen schwerer Diarrhö kann eine kurze Unterbrechung der Therapie vorgenommen werden, bis das Ereignis abklingt. Insgesamt führten gastrointestinale Ereignisse nur in äußerst wenigen Fällen zum Therapieabbruch (jeweils 6 Patienten in beiden Behandlungsarmen). Bei fast allen Patienten die die Bosutinib-Behandlung nach einer Unterbrechung der Therapie wieder aufnehmen, kommt es i. d. R. nicht zu einem erneuten Ereignis bzw. zu keinem nachfolgenden Diarrhö-bedingten Behandlungsabbruch. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass diese Ereignisse gut beherrschbar sind. Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Innerhalb der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT grippeähnliche Erkrankung jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,03; 7,86];  $p = 0,0346$ ). Dem steht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT Ödem peripher jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,24; 0,73];  $p = 0,0017$ ) gegenüber. Die Flüssigkeitsretention ist eine bereits bekannte Nebenwirkung der Imatinib-Behandlung. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das unter

Imatinib-Behandlung beobachtete Auftreten von Ödemen von den Patienten subjektiv als belastend empfunden wird, sodass die Vermeidung dieser Nebenwirkung einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt. Insgesamt ergibt sich für die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für UE jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 2,93 [1,24; 6,93];  $p = 0,0104$ ). Innerhalb dieser SOC traten jedoch keine Ereignisse bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf. Ein Großteil der Ereignisse ist auf Hyperbilirubinämien zurückzuführen. Diese sind für den Patienten bei geringem Schweregrad nicht spürbar und daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Insgesamt ist für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT Follikulitis jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 5,07 [1,11; 23,17];  $p = 0,0198$ ). Unter Berücksichtigung des ungerundeten Konfidenzintervalles liegt dieses Ergebnis allerdings außerhalb bewertungsrelevanter Schwellenwerte. Insgesamt ist für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,66 [1,07; 2,58];  $p = 0,0224$ ). Innerhalb dieser SOC traten jedoch keine Ereignisse bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf. Da auch nicht-schwere UE in die Analyse eingehen und das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet, ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant. Insgesamt ist für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die SOC Untersuchungen lag für UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,07; 1,70];  $p = 0,0095$ ) und schwere UE (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,62; 3,15];  $p < 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Alaninaminotransferase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 6,30 [3,57; 11,13];  $p < 0,0001$ ), Amylase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 2,82 [1,20; 6,64];  $p = 0,0131$ ), Aspartataminotransferase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 3,80 [2,22; 6,51];  $p < 0,0001$ ) und Lipase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,08; 2,75];  $p = 0,0197$ ) vor. Für die PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,18; 0,70];  $p = 0,0017$ ) und Leukozytenzahl erniedrigt jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,17; 0,99];  $p = 0,0395$ ) lag wiederum ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Im Fall der schweren UE lag für die PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 13,33 [4,82; 36,88];  $p < 0,0001$ ), Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 4,68 [1,78; 12,26];  $p = 0,0005$ ), Lipase erhöht (HR [95 %-KI]:

2,44 [1,28; 4,65];  $p = 0,0052$ ) und Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: 3,00 [1,09; 8,25];  $p = 0,0257$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Laborbefunde aus der SOC Untersuchungen waren im Bosutinib-Arm der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Insgesamt mussten deshalb 29 Patienten (11,8 %) die Therapie abbrechen. Am häufigsten für den Therapieabbruch verantwortlich waren die PT Alaninaminotransferase erhöht (13 Patienten [5,3 %]), Aspartataminotransferase erhöht (7 Patienten [2,8 %]) und Lipase erhöht (5 Patienten [2 %]). Auch im Imatinib-Arm waren Laborbefunde der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Insgesamt mussten 7 Patienten (2,9 %) die Therapie aufgrund von UE aus der SOC Untersuchungen abbrechen. Im Gegensatz zu Bosutinib führten jedoch keine erhöhten Leberwerte zum Abbruch der Therapie. Am häufigsten für den Therapieabbruch verantwortlich war der PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (2 Patienten [0,8 %]). Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das Auftreten von als erhöht definierten Leberwerten für die Patienten i. d. R. nicht direkt erfahrbar ist, da es sich per se um Laborwerte handelt und da die Schwellenwerte für die leberassoziierten Laborwerte vergleichsweise niedrig und ohne Korrelation zur Symptomatik festgelegt wurden. Insgesamt ist für die SOC Untersuchungen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Innerhalb der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT Appetit vermindert jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 2,04 [1,10; 3,80];  $p = 0,0209$ ). Die Verminderung des Appetits könnte im Zusammenhang mit den gastrointestinalen Nebenwirkungen stehen, die unter der Bosutinib-Behandlung generell stärker ausgeprägt sind als unter der Imatinib-Behandlung. Da auch nicht-schwere UE in die Analyse eingehen und das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet, ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant. Für die PT Hypokaliämie jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,63];  $p = 0,0017$ ) und Hypophosphatämie jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,11; 0,80];  $p = 0,0113$ ) lag wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Allerdings sind diese Laborwerte bei geringem Schweregrad für die Patienten nicht spürbar und daher auch nicht patientenrelevant. Insgesamt ist für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen lag bei den UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,0001$ ). Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Muskelspasmen jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,09 [0,04; 0,18];  $p < 0,0001$ ) und Myalgie jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,12; 0,47];  $p < 0,0001$ ) vor. Muskelkrämpfe und -spasmen kommen unter Imatinib-Behandlung häufiger vor als unter der Behandlung mit Zweitgenerations-TKI. Muskelspasmen bzw. Myalgie führten unter Imatinib-Behandlung in 5 Fällen zum Therapieabbruch, während unter Bosutinib-Behandlung kein Patient aufgrund dieser UE die Therapie abbrach (siehe Anhang 4-G). Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass die unter Imatinib beobachteten Muskelkrämpfe und Myalgie bei einzelnen Patienten teils erheblich sind. Aus diesem Grund stellt die Überlegenheit von



Bosutinib in diesem Punkt einen relevanten Vorteil dar. Insgesamt wird für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,15; 2,18];  $p = 0,0049$ ). Innerhalb dieser SOC lag für den PT Dyspnoe jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,14; 4,24];  $p = 0,0163$ ). Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,60 [1,23; 2,09];  $p = 0,0004$ ). Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Pruritus jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 3,02 [1,42; 6,43];  $p = 0,0025$ ) und Ausschlag jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,80 [1,18; 2,75];  $p = 0,0056$ ) vor. Diese Ereignisse sind für die Patienten auch bei geringem Schweregrad spürbar. Dem steht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT nächtliche Schweißausbrüche jeglichen CTCAE-Grades gegenüber (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,12; 0,96];  $p = 0,0327$ ). Trotz der überwiegenden Unterschiede zuungunsten der Bosutinib-Behandlung mussten mehr Patienten unter Imatinib-Behandlung die Therapie aufgrund von UE dieser SOC abbrechen. Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

#### *UE von besonderem Interesse*

Für das UE von besonderem Interesse kardiales Ereignis lag bei der Betrachtung der schweren UE (HR [95 %-KI]: 2,35 [0,74; 7,51];  $p = 0,1374$ ) und SUE (HR [95 %-KI]: 9,63 [1,23; 75,30];  $p = 0,0081$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse kardiales Ereignis der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Für das UE von besonderem Interesse Ödem lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,37];  $p < 0,0001$ ). Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Für das UE von besonderem Interesse Ödem wird ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für das UE von besonderem Interesse gastrointestinales Ereignis lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 2,16 [1,73; 2,70];  $p < 0,0001$ ) und der schweren UE (HR [95 %-KI]: 7,35 [2,20; 24,56];  $p = 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse

gastrointestinales Ereignis der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT.**

Für das UE von besonderem Interesse Beeinträchtigung der Leberfunktion lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 3,63 [2,48; 5,33];  $p < 0,0001$ ), der schweren UE (HR [95 %-KI]: 7,08 [3,64; 13,77];  $p < 0,0001$ ) und der SUE (HR [95 %-KI]: 20,40 [1,20; 346,28];  $p = 0,0368$ ) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse Beeinträchtigung der Leberfunktion der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT.**

Für das UE von besonderem Interesse Myelosuppression lag bei der Betrachtung der nicht-schweren UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor, der sich allerdings nicht bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades widerspiegelte. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts ist für das UE von besonderem Interesse Myelosuppression ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Für das UE von besonderem Interesse Ausschlag lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,25; 2,37];  $p = 0,0007$ ). Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Für das UE von besonderem Interesse Ausschlag ist ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Für das UE von besonderem Interesse vaskuläres Ereignis lag bei der Betrachtung der schweren UE (HR [95 %-KI]: 4,56 [0,98; 21,12];  $p = 0,0335$ ) und SUE (HR [95 %-KI]: 3,67 [1,02; 13,17];  $p = 0,0327$ ) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis ist insofern relevant, als dass es nicht mit den Ergebnissen zu häufigen UE nach SOC und PT übereinstimmt. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse vaskuläres Ereignis der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT.**

Für die UE von besonderem Interesse Erguss, Hämorrhagie, Hypersensitivität, Hypertonie, Infektion und Beeinträchtigung der Nierenfunktion lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die UE von besonderem Interesse Erguss, Hämorrhagie, Hypersensitivität, Hypertonie, Infektion und Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

### **Zusatznutzen in der Gesamtschau**

Durch die Verfügbarkeit zielgerichteter TKI wurde die Behandlung der CML revolutioniert und eine tödliche in eine für die Mehrzahl der Patienten chronische Erkrankung mit annähernd normalisierter Lebenserwartung gewandelt.

Analog zu den in der vorliegenden Indikation bereits zugelassenen Zweitgenerations-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 zum MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> ist unter Bosutinib-Behandlung signifikant kürzer als unter Imatinib-Behandlung. 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 optimales Ansprechen im Sinne des molekularen Ansprechens ist in der Behandlung der CML in der CP von großer Bedeutung für die Patienten. Ein 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 in der ersten Therapielinie 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 sowie das Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) stellen Grundvoraussetzungen für einen späteren Absetzversuch dar, der bis zur Hälfte der CML-Patienten eine langfristige TKI-Therapiefreiheit ermöglicht. Hieraus resultierend ergeben sich die wesentlichen Vorteile von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Für die restlichen Morbiditätsendpunkte und dem Gesamtüberleben zeigten sich bis zum finalen Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, was aufgrund des typischen Krankheitsverlaufes einer CML unter moderner TKI-Therapie auch nicht anders zu erwarten war.

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. 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 Erkrankung als gut handhabbar einzustufen. Darüber hinaus ist besonders hervorzuheben, dass sich die Nebenwirkungen von Bosutinib nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirken, wie die in diesem Dossier vorgelegten Analysen zeigen.

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, neben den bereits verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung der Ph<sup>+</sup> CML ab der Zweitlinie, auch umfassende Ergebnisse für die Behandlung der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> 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 deutlicher patientenrelevanter Vorteile von Bosutinib beim molekularen Ansprechen gegenüber. In der Gesamtschau liegt somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Bosutinib (Bosulif®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP.
- Ph<sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden [1].

Die Indikationserweiterung zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, wurde von der Europäischen Kommission am 23. April 2018 erteilt.

In Modul 4 dieses Dokuments soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP nach Fristablauf neu bewertet werden.

### **Patientenpopulation**

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Behandlung mit Bosutinib. Die empfohlene Dosis für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP beträgt 400 mg 1-mal täglich [1].

### **Vergleichstherapie**

Der G-BA legt als zVT für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib fest (siehe Modul 3 A des vorliegenden Dossiers). Die PFIZER PHARMA GmbH wählt unter diesen Alternativen Imatinib als Vergleichstherapie aus.

Die bewertungsrelevante Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Zulassungsstudie BFORE. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte klinische Phase-III-Studie, in der Bosutinib und Imatinib als Therapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP mit Nachweis von BCR-ABL-Transkripten verglichen wurden. Diese Studie beinhaltet somit einen direkten Vergleich mit Imatinib.

### **Endpunkte**

In Bezug auf § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird der Zusatznutzen anhand von patientenrelevanten therapeutischen Effekten insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität bestimmt [2].

Folgende patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE aus der zulassungsbegründenden Studie BFORE werden berücksichtigt:

- Mortalität:
  - o Gesamtüberleben
- Morbidität
  - o Ansprechen
    - Molekulares Ansprechen
    - Zytogenetisches Ansprechen
  - o Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase
    - Transformation in die AP/ BK
    - Transformation in die BK

- Ereignisfreies Überleben
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu
- UE gemäß Anforderung an die Nutzenbewertung
  - Gesamtrate UE: jeglicher CTCAE-Grad; nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1-2); schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ); SUE; zum Therapieabbruch führende UE; UE jeglichen CTCAE-Grades von besonderem Interesse; schwere UE von besonderem Interesse; und schwerwiegende UE von besonderem Interesse (siehe Tabelle 4-9 für die Operationalisierung von UE von besonderem Interesse)
  - UE nach SOC und PT (jeglicher CTCAE-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
  - Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
  - SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Weitere Details zu den Endpunkten sowie deren Validität und Patientenrelevanz sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

### **Betrachtete Studientypen**

Zur Beantwortung der Fragestellung wird für das neue Anwendungsgebiet die zulassungsbegründende Studie BFORE zu Grunde gelegt. Hierbei handelt es sich um eine RCT. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe sollen nicht einbezogen werden.

### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer*

*tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Es wird eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Selektionskriterien sind in Tabelle 4-3 dargestellt.



Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung

|  | <b>Einschlusskriterien</b>  | <b>Ausschlusskriterien</b>  | <b>Begründung</b>  |
|--|---|---|--|
| <b>Patientenpopulation</b>   | E1<br>Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP                     | A1<br>Abweichende Population  | Die Patientenpopulation soll dem für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet von Bosutinib entsprechen.                |
| <b>Intervention</b>  | E2<br>Behandlung mit Bosutinib gemäß Fachinformation (Dosierung 400 mg 1-mal täglich)                 | A2<br>Abweichende Intervention  | Das zu bewertende Arzneimittel ist gemäß gültiger Zulassung anzuwenden.  |
| <b>Vergleichstherapie</b>  | E3<br>Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib  | A3<br>Andere Vergleichstherapie   | Die zVT wurde vom G-BA festgelegt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).  |
| <b>Endpunkte</b>   | E4<br>Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2)          | A4<br>Keine patientenrelevanten Endpunkte   | Um den Zusatznutzen bewerten zu können, ist das Vorliegen patientenrelevanter Endpunkte notwendig.                               |
| <b>Studientypen</b>  | E5<br>RCT   | A5<br>Abweichernder Studientyp  | RCT gelten als die Studien mit der höchsten Ergebnissicherheit.  |
| <b>Publikationstyp</b>   | E6<br>Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt. | A6<br>Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts) <sup>a</sup> | Publikationen mit zu geringer Qualität zur verlässlichen Bewertung von Methodik oder Ergebnissen sollen nicht einbezogen werden. |
| <b>Studiendauer</b>  | E7<br>Keine Einschränkung   | A7<br>Keine Einschränkung   | Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.   |
| <p>a: In der bibliografischen Recherche identifizierte Studienregistereinträge werden kategorisch über den Ausschlussgrund „Publikationstyp“ im Rahmen dieser Suche ausgeschlossen, insofern sie bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom-positiv; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> |   |   |  |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wird über die Suchplattform OVID® in den Datenbanken Cochrane, EMBASE und MEDLINE durchgeführt.

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der Dossievorlage empfohlene Wong-Filter verwendet [3]. Die an die jeweilige Datenbank angepassten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es werden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die Suche wird mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Zusätzlich erfolgt eine Suche nach bereits identifizierten relevanten Studien im AMIS/ AMIce und dem Suchportal der EMA.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA beschränkt sich auf relevante Studien, die in der bibliografischen Recherche und in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal identifiziert wurden. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die jeweiligen Registernummern (EU-CTR-, NCT-Nummer), die interne Nummer des Studienprotokolls (z. B. AV001, B1871053) sowie weitere Studienbezeichnungen oder Studienakronyme (z. B. BFORE) verwendet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden anhand ihres Titels, der Registereinträge bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung beurteilt (siehe Selektionskriterien in Tabelle 4-3).

Potenziell relevante Publikationen und Registereinträge werden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diskrepanzen in

der Einschätzung der beiden Reviewer werden durch Diskussion und gegebenenfalls Einbeziehung einer dritten Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachten, werden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossievorlage mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F sowohl anhand der Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene als auch anhand von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene. Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene werden, wie für randomisierte Studien gefordert, die folgenden Aspekte geprüft:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wird für jeden Endpunkt basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann wiederum ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib wird vorgenommen und in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Methodik erfolgt mit Hilfe der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements, wozu die notwendigen Angaben in Anhang 4-E vervollständigt und in einem Flow-Chart dargestellt werden. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.



*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Die Charakterisierung der Studienpopulation erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken hinsichtlich potenzieller Störfaktoren und Prädiktoren, die zu Beginn der Zulassungsstudie BFORE erfasst wurden. Folgende Merkmale werden berücksichtigt (für detailliertere Informationen siehe auch Abschnitt 4.3.1.2):

- Demografie (Alter; Geschlecht; Abstammung; Ethnie; Gewicht; Größe; Body Mass Index [BMI])
- Sokal-Score
- Geografische Region
- Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms
- BCR-ABL-Transkriptart
- Zeit seit Diagnose der CML
- Vorhergehende Therapie mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid
- ECOG-PS
- Extramedulläre Erkrankung
- Kardiale Erkrankung (kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, Hyperlipidämie oder andere kardiale Ereignisse in der Anamnese)

### **Datenschnitte, Auswertungszeitpunkte und Analysepopulationen der Zulassungsstudie BFORE**

#### ***Datenschnitte/ Auswertungszeitpunkte***

Für die Studie BFORE liegen Auswertungen zu mehreren Datenschnitten vor:

- 1. Interim-Analyse (14. Januar 2016): Geplante Futility-Analyse nach ausreichender Nachbeobachtungszeit für 33 % der geplanten Patienten
- 2. Interim-Analyse (27. April 2016): Geplante Futility-Analyse nach ausreichender Nachbeobachtungszeit für 66 % der geplanten Patienten
- Datenschnitt vom 11. August 2016: Geplante Analyse des primären Endpunktes; nach einer Mindestbeobachtungszeit von 12 Monaten (48 Wochen) für alle Patienten
- Datenschnitt vom 12. April 2017: 18-Monats-Follow-up; nach einer Mindestbeobachtungszeit von 18 Monaten (72 Wochen) für alle Patienten<sup>5</sup>
- Datenschnitt vom 12. Juli 2017: 24-Monats-Follow-up; nach einer Mindestbeobachtungszeit von 24 Monaten (96 Wochen) für alle Patienten
- Datenschnitt vom 11. Juni 2018: 36-Monats-Follow-up; nach einer Mindestbeobachtung von 36 Monaten (144 Wochen) für alle Patienten
- Datenschnitt vom 12. Juni 2020: 60-Monats-Follow-up; nach einer Mindestbeobachtung von 60 Monaten (240 Wochen) für alle Patienten

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Auswertungen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 12. Juni 2020. Die mediane Behandlungsdauer lag bei diesem Datenschnitt bei 55 Monaten (vgl. Tabelle 4-19).

### **Analysepopulationen**

Eine Übersicht über die in der Studie BFORE präspezifizierten Analysepopulationen und ihre Verwendung für die konfirmatorische Analyse und die vorliegende Nutzenbewertung sind Tabelle 4-4 zu entnehmen.

Ergebnisse zur Wirksamkeit und zu patientenberichteten Endpunkten werden in der vorliegenden Nutzenbewertung auf der Basis der mITT-Population berichtet; diese umfasst nur Philadelphia-Chromosom Ph<sup>+</sup>-Patienten und entspricht somit der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation. Dieses Vorgehen entspricht der Präspezifizierung durch das Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan (SAP).

Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls auf der Basis der mITT-Population berichtet. Gemäß dem Studienprotokoll und dem SAP waren für die Analysen zu der Arzneimittelsicherheit die Safety-Population präspezifiziert. Allerdings zogen sowohl das IQWiG als auch der G-BA für ihre Bewertungen ausschließlich die mITT-Population heran. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Arzneimittelsicherheit anhand der Patienten der mITT-Population bewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Ergänzend zu den Ergebnissen der mITT-Population werden im Anhang 4-G für Wirksamkeitsendpunkte auch die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt. Da bei allen

---

<sup>5</sup> Hinsichtlich des 18-Monats-Follow-up wurde zusätzlich vorab für eine Analyse des Endpunkts MMR nach 18 Monaten ein unvollständiger Datenschnitt zum 02. Februar 2017 vorgenommen. Der vollständige Datenschnitt vom 12. April 2018 beinhaltet auch 18-Monats-Follow-up-Daten für die anderen Endpunkte.

eingeschlossenen Patienten BCR-ABL-Fusionstranskripte nachgewiesen worden waren, ist davon auszugehen, dass die pathologisch veränderte ABL-Kinase als Ursache der CML bei allen Patienten der ITT- wie auch der mITT-Population vorliegt, auch wenn kein zytogenetischer Nachweis des Ph-Chromosoms erfolgen konnte. Die pathophysiologische Grundlage der CML-Erkrankung ist somit nicht nur bei den Patienten der mITT-Population vorhanden, sondern bei allen eingeschlossenen Patienten. Die Analysen der ITT-Population sind als ergänzende Analysen aufzufassen und werden nicht zur Abschätzung des Zusatznutzens herangezogen.

Für Sicherheitsendpunkte werden im Anhang 4-G ergänzend die Ergebnisse der Safety-Population präsentiert, die auch Ph-negative Patienten, Patienten mit atypischen Transkripten sowie Patienten mit unbekanntem Ph-Status umfasst, also Patienten, die nicht innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets behandelt wurden. Diese Analysen sind ebenfalls als ergänzende aufzufassen und werden nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-4: Übersicht über die Definition und die Verwendung von Analysepopulationen

| Analyse-population | Definition   | Verwendung in der konfirmatorischen Analyse der Studie BFORE   | Verwendung in der vorliegenden Nutzenbewertung  |
|--------------------|--|--|---|
| mITT-Population    | Alle randomisierten Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms (Ph <sup>+</sup> CML) und b2a2- und/oder b3a2-Transkripten (Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung) | <b>Primäre Analysepopulation</b> für alle Wirksamkeitsendpunkte  | <b>Analysepopulation für Hauptanalysen</b> zur Wirksamkeit, Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit |
| ITT-Population     | Alle randomisierten Patienten unabhängig vom Ph-Chromosom-Status und der Art der BCR-ABL-Transkripte (Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung)                    | Nicht die primäre Analysepopulation; Verwendung nur für zusätzliche ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsanalysen zu Ereigniszeiten (z. B. OS) und für zusätzliche ausgewählte explorative Wirksamkeitsanalysen | <b>Ergänzende Analysen</b> für Endpunkte zur Wirksamkeit, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität               |
| Safety-Population  | Alle Patienten unabhängig vom Ph-Chromosom-Status, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; (Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention)            | <b>Primäre Analysepopulation</b> für alle Analysen zur Sicherheit  | <b>Ergänzende Analysen</b> zur Sicherheit   |

| Analyse-population   | Definition | Verwendung in der konfirmatorischen Analyse der Studie BFORE | Verwendung in der vorliegenden Nutzenbewertung |
|--|------------|--|--|
| ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CML: Chronische myeloische Leukämie; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; OS: Gesamtüberleben; Ph: Philadelphia; Ph <sup>+</sup> : Philadelphia-Chromosom-positiv |            |  |  |

### Darstellung der Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte einschließlich der Beschreibung der Operationalisierung und des Verzerrungspotenzials erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1. Berücksichtigt werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität:
  - o Gesamtüberleben
- Morbidität
  - o Ansprechen
    - Molekulares Ansprechen
    - Zytogenetisches Ansprechen
  - o Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase
    - Transformation in die AP/ BK
    - Transformation in die BK
  - o Ereignisfreies Überleben
  - o Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - o Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu
- UE gemäß Anforderung an die Nutzenbewertung

- Gesamtrate UE: jeglicher CTCAE-Grad; nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1-2); schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ); SUE; zum Therapieabbruch führende UE; UE jeglichen CTCAE-Grades von besonderem Interesse; schwere UE von besonderem Interesse; und schwerwiegende UE von besonderem Interesse (siehe Tabelle 4-9 für die Operationalisierung von UE von besonderem Interesse)
- UE nach SOC und PT (jeglicher CTCAE-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Die Analysen zu Gesamtüberleben, Ansprechen, Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase und ereignisfreiem Überleben entsprechen der vorab im SAP definierten Methodik, die auch dem klinischen Studienbericht (CSR, Clinical Study Report) zugrunde liegt. HR werden analog zum CSR nach Region und Sokal-Score stratifiziert. Abweichend vom CSR werden hier keine Odds Ratios sondern RR, adjustiert nach Region und Sokal-Score dargestellt. Für die Patient Reported Outcomes (PRO) (EQ-5D VAS und FACT-Leu) werden anders als im CSR, für den Analysen mittels MMRM vorgenommen wurden, Ereigniszeitanalysen hinsichtlich der Zeit bis zu einer Veränderung um eine Minimal Important Difference (MID) als Hauptanalysen betrachtet; MMRM-Analysen werden ergänzend herangezogen. Darüber hinaus werden ergänzend weitere Ereigniszeitanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur Veränderung um eine alternative MID vorgenommen, die von jener der Hauptanalyse abweicht. Zusätzlich wird, ebenfalls mittels Ereigniszeitanalysen, die Zeit bis zu einer Veränderung um mindestens 15 % der Skalenspannweite dargestellt. Für die Analyse der UE werden Ereigniszeitanalysen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse dargestellt. Als Effektmaße werden hier HR nach Region und Sokal-Score adjustiert dargestellt. Sollte das HR wegen geringer Ereigniszahl nicht berechenbar sein, wird das nicht adjustierte RR mit Nullzellenkorrektur dargestellt.

Alle im Hauptteil dargestellten Analysen basieren auf der mITT-Population, die mit der Zulassungspopulation von Bosutinib übereinstimmt. Ergänzend werden in Anhang 4-G zusätzlich noch Ergebnisse für die ITT- und Safety-Population präsentiert.

## **Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

#### *Validität und Patientenrelevanz*

In klinischen Studien im Bereich der Onkologie wird unter Gesamtüberleben die Überlebensdauer des Patienten ab Beginn der Therapie oder Randomisierung verstanden, die soweit möglich auch über das Therapieende hinaus erfasst wird. Der Tod des Patienten wird im Rahmen des Gesamtüberlebens unabhängig von seiner Ursache berücksichtigt.

Aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zählt das Gesamtüberleben zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Neben dieser hohen immanenten Validität dieses Endpunktes ist unbestritten, dass die Verlängerung des Gesamtüberlebens einen bedeutenden patientenrelevanten Nutzen darstellt. Laut IQWiG stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar [4]. Bei der Interpretation von Ergebnissen im Indikationsgebiet CML ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der hohen Überlebenschancen von CML-Patienten, insbesondere jener in der CP, die Zahl der Mortalitätsereignisse in klinischen Studien auch bei langer Nachbeobachtungsdauer gering ist. Die 10-Jahres-Ergebnisse der IRIS-Studie (Erstlinientherapie mit Imatinib) zeigen mit einer Überlebensrate von 83,3 %, dass sich das Gesamtüberleben von CML-Patienten nicht signifikant von dem der Normalbevölkerung unterscheidet [5]. Derzeit beträgt die jährliche Mortalität unter TKI-Therapie nur 1,7 % [6], und klinische Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen keinen Unterschied zwischen den zugelassenen TKI hinsichtlich des Gesamtüberlebens [6-8]. Es ist wahrscheinlicher, dass die Patienten an etwaigen Komorbiditäten versterben, nicht jedoch an der Erkrankung selbst: Ca. 56 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose eine Komorbidität auf, davon ca. 40 % eine kardiovaskuläre Komorbidität [9]. Seit der Etablierung der TKI-Therapie stellt das Gesamtüberleben somit keinen geeigneten Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Substanzen dar. Die Fachgesellschaften betonen, dass das molekulare Ansprechen derzeit den „entscheidenden Endpunkt“ der Therapie in der CP darstellt (siehe auch den folgenden Abschnitt zur Validität und Patientenrelevanz des Ansprechens) [10, 11].

#### *Operationalisierung in der Studie BFORE*

In der Studie BFORE ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Die für die Nutzenbewertung maßgebliche Analyse erfolgt gemäß Präspezifizierung im SAP auf Basis der mITT-Population anhand eines Cox-Regressionsmodells und eines Log-Rank-Tests jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region.

#### ***Ansprechen***

##### *Validität und Patientenrelevanz*

Bei der CML in der CP handelt es sich um eine Erkrankung, die häufig symptomfrei verläuft oder durch unspezifische Symptome gekennzeichnet ist, und oft nur zufällig durch Routineblutbilduntersuchungen erkannt wird [8]. Auch die Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes ist somit für viele Patienten nicht unmittelbar spürbar, aber dennoch von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Erkrankung und die Prognose.

Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs werden hämatologische, zytogenetische und molekulare Untersuchungen eingesetzt. Die Reduktion der Krankheitsaktivität bei CML-Patienten wird durch das molekulare, das zytogenetische und das hämatologische Ansprechen

erfasst. Es handelt sich dabei um wichtige prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben von CML-Patienten [6-8]. Das Ansprechen auf molekularer, zytogenetischer und hämatologischer Ebene stellt ebenfalls einen geläufigen Endpunkt in CML-Studien dar. Die EMA präferiert dabei mittlerweile das MMR als primären Endpunkt für Überlegenheitsstudien in der CP der CML [12].

Während das kurzfristige Ziel der Therapie ein komplettes hämatologisches Ansprechen ist, d. h. eine Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße, wodurch für den Patienten fühlbare Verbesserungen erzielt werden (keine Oberbauchbeschwerden mehr), steht mittelfristig die Tiefe des Ansprechens auf zytogenetischer und vor allem molekularer Ebene im Vordergrund. Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen ist von hohem prognostischem Wert für das Gesamtüberleben und eine Transformation in die AP/BK, und gilt als therapeutischer Meilenstein [13].

Die Bedeutung der Reduktion und Erhalt der Krankheitsaktivität wird unabhängig von den aktiven Forschergruppen in Klinik und Wissenschaft betont [14-16] und wird dementsprechend in den Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften beschrieben [6-8]. Tabelle 4-5 stellt die jeweiligen Kriterien zur Bestimmung des molekularen, zytogenetischen und hämatologischen Ansprechens dar.

Tabelle 4-5: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens

| Prognostischer Faktor  | Ansprechen |                   | Abkürzung              |   | Parameter  |
|--|------------|-------------------|------------------------|---|--|
| Hämatologisches Ansprechen   | Komplett   |                   | CHR                    |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leukozyten &lt; 10.000/µl</li> <li>– Basophile &lt; 5 %</li> <li>– Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild</li> <li>– Thrombozyten &lt; 450.000/µl</li> <li>– Milz nicht tastbar</li> </ul> |
| Zytogenetisches Ansprechen   | Gut        | Komplett          | MCyR                   | CCyR  | Keine Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>  |
|  |            | Partiell          |                        | PCyR  | 1-35 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>   |
|  | Gering     |                   | mCyR                   |   | 36-65 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>  |
|  | Minimal    |                   | minCyR                 |   | 66-95 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>  |
|  | Kein       |                   | Kein Ansprechen        |   | > 95 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>   |
| Molekulares Ansprechen   | Gut        |                   | MMR (MR <sup>3</sup> ) |   | BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,1 % <sup>c</sup>   |
|  | Tief       | MR <sup>4</sup>   |                        | BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,01 % <sup>c</sup>   |  |
|  |            | MR <sup>4,5</sup> |                        | BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,0032 % <sup>c</sup> |  |
|  |            | MR <sup>5</sup>   |                        | BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,001 % <sup>c</sup>  |  |
| <p>Quelle: Modifiziert nach [6].</p> <p>a: Es sollten mindestens 20 Metaphasen analysiert werden.</p> <p>b: Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach der IS auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.</p> <p>c: Quotient von BCR-ABL-Transkripten zum Kontrollgen nach der IS.</p> <p>ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; IS: Internationale Skala; mCyR: Geringes zytogenetisches Ansprechen; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; minCyR: Minimales zytogenetisches Ansprechen; MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>/ MR<sup>5</sup>: Tiefes molekulares Ansprechen; MMR (MR<sup>3</sup>): Gutes molekulares Ansprechen; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom-positiv</p> |            |                   |                        |   |  |

In den Leitlinien wird abhängig vom Ausmaß und Zeitpunkt des Ansprechens zwischen einem optimalen und unzureichenden Ansprechen sowie einem Therapieversagen in der Erstlinie differenziert [6-8] (siehe Tabelle 4-6). Ein optimales Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Für den Patienten ist dies mit einer Weiterführung der Therapie verbunden, welche den Patienten vor einer Progression der Krankheit schützt [6-8]. Ein unzureichendes Ansprechen ist mit der Notwendigkeit engmaschiger Verlaufskontrollen und sensitiver Testverfahren (Polymerase-Kettenreaktion [PCR, Polymerase Chain Reaction]) und ggf. einer Therapieumstellung verbunden; ein Therapieversagen markiert die Umstellung auf eine andere Therapie. In Konsistenz hierzu finden sich in den Leitlinien entsprechende Kriterien für unzureichendes Ansprechen und das Vorliegen einer Resistenz auf die Therapie mit einem TKI [6-8].



Tabelle 4-6: Einteilung des Therapieansprechens

| Zeitpunkt       | Ansprechen auf TKI-Therapie      |   |  |
|-----------------|----------------------------------|---|--|
|                 | Optimal                          | Warnung   | Unzureichend   |
| Baseline        | Keine Kriterien                  | Hohes Risiko gemäß ELTS-Score oder Vorliegen von Hochrisiko-CCA | Keine Kriterien  |
| 3 Monate        | BCR-ABL-Transkripte $\leq 10\%$  | BCR-ABL-Transkripte $> 10\%$                                    | BCR-ABL-Transkripte $> 10\%$ 1-3 Monate nach Behandlungsstart                        |
| 6 Monate        | BCR-ABL-Transkripte $\leq 1\%$   | BCR-ABL-Transkripte $> 1-10\%$                                  | BCR-ABL-Transkripte $> 10\%$   |
| 12 Monate       | BCR-ABL-Transkripte $\leq 0,1\%$ | BCR-ABL-Transkripte $> 0,1-1\%$                                 | BCR-ABL-Transkripte $> 1\%$  |
| Jeder Zeitpunkt | BCR-ABL-Transkripte $\leq 0,1\%$ | BCR-ABL-Transkripte $> 0,1-1\%$ und/oder Verlust des MMR        | BCR-ABL-Transkripte $> 1\%$ , Auftreten von Mutationsresistenzen oder Hochrisiko-CCA |

Quelle: [7].  
 ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CCA: Klonale Chromosomenanomalien; ELTS: EUTOS Long Term Survival; EUTOS: European Treatment and Outcome Study; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Das Ausmaß des molekularen Ansprechens erlaubt in der Erstlinienbehandlung bereits nach 3 oder 6 Monaten Hinweise auf das Gesamtüberleben, Krankheitsprogression und einen etwaigen Therapiewechsel [17]. Hanfstein et al. (2012) konnten zeigen, dass BCR-ABL-Transkripte  $\geq 10\%$  mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 87 % verknüpft sind und einen frühen Therapiewechsel nahe legen, während BCR-ABL-Transkripte  $\leq 1\%$  auf ein günstiges 5-Jahres-Gesamtüberleben von 97 % hinweisen (jeweils nach Anpassung der Ergebnisse an den Internationalen Standard [IS]). [14]. Diese Ergebnisse wurden von der gleichen Forschergruppe im Jahr 2014 bestätigt. BCR-ABL-Transkripte  $< 6\%$  waren nach 3 Monaten Behandlung mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 98 % assoziiert, während Patienten über diesem Schwellenwert ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85 % aufwiesen [18]. Marin et al. (2012) zeigten, dass Patienten mit einer BCR-ABL-Transkriptlast von  $> 9,84\%$  zu Monat 3 eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des 8-Jahres-Gesamtüberlebens haben als Patienten mit einer BCR-ABL-Transkriptlast von  $\leq 9,84\%$  (56,9 % versus 93,3 %,  $p < 0,001$ ) [15]. Gemäß den Ergebnissen von Hughes et al. (2010) hatten Patienten mit einer BCR-ABL-Transkriptlast von  $> 10\%$  zu Monat 6 und  $> 1\%$  zu Monat 12 ein geringeres ereignisfreies Überleben und ein höheres Risiko für AP/ BK-Progression als Patienten mit einer geringeren BCR-ABL-Transkriptlast [19]. Wenngleich ein frühes optimales Ansprechen nach 3-6 Monaten einen großen Meilenstein darstellt, sind die Fachgesellschaften sich darin einig, dass für einen optimalen Therapieverlauf ein MMR innerhalb der ersten 12 Therapiemonate ein entscheidendes Therapieziel darstellt: Ein MMR innerhalb des ersten Therapiejahres bildet eine solide Grundvoraussetzung für das Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/MR<sup>4.5</sup>) und einen späteren Absetzversuch [10]. Das molekulare Ansprechen bildet somit

sowohl für behandelnde Ärzte, als auch für Patienten, den derzeit wichtigsten Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle. Die Fachgesellschaften erkennen diesen Endpunkt als „entscheidenden Endpunkt“ der CML-Behandlung in der CP an [10, 11].

Eine langjährige Therapie ermöglicht bei optimalem Ansprechen zusätzlich einen Absetzversuch unter kontrollierten Bedingungen. Der Absetzversuch hat mittlerweile Einzug in die Leitlinien als neues Therapieziel gefunden [6-8], denn er ermöglicht den Patienten die Rückkehr in ein annähernd normales Leben mit verbesserter Lebensqualität und einer Verringerung des Risikos für Langzeitkomplikationen; gleichzeitig wird das Gesundheitssystem hierdurch entlastet [8, 20]. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund relevant, dass 30-50 % der Patienten nach dem Absetzen der Therapie langfristig ihr unter TKI-Therapie erreichtes Ansprechen ohne weitere Einnahme der Medikation halten können [7].

Zusammengefasst stellt das molekulare Ansprechen den wichtigsten Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle dar; es hat das Gesamtüberleben als wichtigsten Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit von TKI abgelöst. Bei einem optimalen molekularen Ansprechen verringert sich das Risiko für die Progression in die AP/ BK. Kann ein optimales Ansprechen über Jahre gehalten werden, ermöglicht dies den Patienten einen Absetzversuch und somit eine Rückkehr in ein weitestgehend normales Leben. Das Ansprechen auf die CML-Therapie in Form des molekularen Ansprechens ist somit unmittelbar patientenrelevant. Der G-BA bestätigte im Rahmen der bereits erfolgten Bewertung von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, dass das molekulare Ansprechen in der klinischen Praxis einen relevanten Prognosefaktor darstellt [21]. Darüber hinaus bestätigen aber auch die Fachgesellschaften, dass das molekulare Ansprechen den „entscheidenden Endpunkt“ der CML-Behandlung in der CP darstellt [10, 11]. Die Patientenrelevanz des Endpunktes molekulares Ansprechen ist somit unbestritten.

#### *Operationalisierung in der Studie BFORE*

Die Erhebung des molekularen und zytogenetischen Ansprechens stimmt mit den in den Leitlinien enthaltenen Definitionen überein. Die für die Nutzenbewertung maßgeblichen Hauptanalysen sind die Zeit bis zum molekularen Ansprechen sowie das molekulare Ansprechen zu Monat 3, 6, 12 und 60 (MMR) bzw. Monat 6, 12 und 60 (MR<sup>4</sup>/MR<sup>4.5</sup>). Die Analyse zu Monat 3, 6 und 12 bildet frühe Zeitpunkte der TKI-Therapie ab, denen in der Fachliteratur, den Leitlinien und auch von den Fachgesellschaften ein relevanter prognostischer Wert zugesprochen wird. Die Analyse zu Monat 60 entspricht der Analyse zum finalen Datenschnitt. Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen erfolgt entsprechend der präspezifizierten Methodik des SAP anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken durch die Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region. Das Ansprechen nach 3, 6, 12 und 60 Monaten wird, analog zu der im SAP präspezifizierten Analyse des Ansprechens nach 12 Monaten, anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für Sokal-Score und geografische Region ausgewertet. Ergänzend erfolgt eine Analyse für das molekulare Ansprechen zu Monat 9 und eine kumulative Analyse des molekularen Ansprechens innerhalb von 60 Monaten. Für das MMR

wird zudem die Dauer des Ansprechens ergänzend ausgewertet. Darüber hinaus werden auch die Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und das zytogenetische Ansprechen innerhalb von 60 Monaten betrachtet. Diese Analysen werden ebenfalls als ergänzende Analysen angesehen.

### ***Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase***

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Die CML weist i. d. R. einen dreistufigen Verlauf auf. Häufig wird die CML in der CP diagnostiziert [13, 22, 23]. Diese verläuft meist asymptomatisch. Unbehandelt schreitet sie nach 3-5 Jahren unter Anhäufung weiterer genetischer Aberrationen in eine AP und schließlich in die terminale BK fort [13, 23]. Die Transformation in die AP/ BK impliziert zwangsläufig den Verlust des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens. Zur Definition der einzelnen Phasen können zum einen die Kriterien der WHO und zum anderen die Kriterien des European LeukemiaNet (ELN) herangezogen werden (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen

| Klassifikation | Chronische Phase   | Akzelerierte Phase   | Blastenkrise  |
|----------------|--|--|---|
| ELN            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % <u>oder</u></li> <li>– Blasten- und Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark &gt; 30 %, mit Blastenanteil &lt; 30 % <u>oder</u></li> <li>– Basophilenanteil in Blut <math>\geq 20</math> % <u>oder</u></li> <li>– Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie (&lt; 100.000/<math>\mu</math>l) <u>oder</u></li> <li>– Thrombozytose (&gt; 1.000.000/<math>\mu</math>l) <u>oder</u></li> <li>– Neu entstandene CCA <u>oder</u></li> <li>– Progrediente Fibrose des Knochenmarks <u>oder</u></li> <li>– Progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf die Therapie nicht ansprechen.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 30</math> % <u>oder</u></li> <li>– Nachweis extramedullärer Blastenproliferation</li> </ul>  |
| WHO            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 10-19 %</li> <li>– Basophilenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 20</math> %</li> <li>– Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie (&lt; 100.000/<math>\mu</math>l)</li> <li>– Thrombozytose (&gt; 1.000.000/<math>\mu</math>l)</li> <li>– Persistierende oder ansteigende Leukozytose (&gt; 10.000/<math>\mu</math>l), nicht ansprechend auf Therapie</li> <li>– Progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf die Therapie nicht ansprechen.</li> <li>– Neu entstandene CCA</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 20</math> %</li> <li>– Nachweis extramedullärer Blastenproliferation</li> <li>– Große Ansammlungen bzw. Cluster von Blasten in der Knochenmarkbiopsie nachweisbar</li> </ul> |

Quellen: [6, 24].  
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCA: Klonale Chromosomenanomalien; CML: Chronische myeloische Leukämie; ELN: European LeukemiaNet; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Die AP markiert ein Zwischenstadium im Krankheitsverlauf, das ohne Behandlung nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die BK übergeht. Die BK ähnelt einer akuten Leukämie:

Aufgrund der Störung der Hämatopoese kommt es u. a. zu einem erhöhten Infektionsaufkommen, Fatigue, Dyspnoe, Knochenschmerzen oder erhöhte Blutungsneigung. Unbehandelt beträgt die mediane Dauer von Eintritt in die BK bis zum Tod 6-9 Monate [13]. Patienten in diesem Stadium der Erkrankung sterben am häufigsten an Infektionen, Blutungen und/ oder Blutarmut mit Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff. Somit ist die Vermeidung der Transformation von der CP in die AP und BK ein patientenrelevantes Therapieziel. Ein Verweilen der Patienten in der CP bei optimalem Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [6, 8, 24].

#### *Operationalisierung in der Studie BFORE*

In der Studie BFORE ist die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem ein Übergang in die AP oder BK festgestellt wurde. Die Auswertung erfolgt, entsprechend der Präspezifizierung im SAP, anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse (Competing Risk Events) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region (Hazard Ratio und p-Wert). Neben der Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK wird noch eine gesonderte Analyse für die Zeit bis zur Transformation in die BK unter Verwendung der gleichen Auswertungsmethode betrachtet.

#### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

##### *Validität und Patientenrelevanz*

Das ereignisfreie Überleben ist ein kombinierter Endpunkt, der sowohl eine Mortalitäts- als auch Morbiditätskomponenten umfasst (siehe nachfolgenden Abschnitt zur Operationalisierung in der Studie BFORE). Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes ergibt sich aus der Relevanz der einzelnen Komponenten, die bereits in den vorstehenden Abschnitten zum Gesamtüberleben, zur Transformation in die AP/ BK und zum Ansprechen diskutiert werden.

##### *Operationalisierung innerhalb der Studie BFORE*

In der Studie BFORE wurde der Endpunkt ereignisfreies Überleben definiert als die Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod aus jeglichem Grund
- Transformation in die AP/ BK
- Verlust des CCyR oder des CHR (bzw. bei Patienten, die kein CHR erreicht haben: Verdopplung der Leukozyten über  $\geq 1$  Monat auf einen Wert  $> 20 \times 10^9/l$ )

Die Auswertung erfolgt, entsprechend der Präspezifizierung im SAP, anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse (Competing Risk Events) Therapieabbruch (außer aufgrund von

Progress) und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region (Hazard Ratio und p-Wert).

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Der EQ-5D VAS-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: Der erste Teil des Fragebogens dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in fünf verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/Körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit); der zweite Teil des Fragebogen besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) einschätzen [25]. Die EQ-5D VAS zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu den weltweit am häufigsten angewendeten Fragebögen und wurde für zahlreiche Länder validiert [26]. Als generisches Instrument ist der Fragebogen nicht speziell für CML-Patienten validiert; vielmehr kann die EQ-5D VAS im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen unabhängig von der vorliegenden Erkrankung als standardisiertes Instrument betrachtet werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich die Resultate der EQ-5D VAS zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Änderung des Gesundheitszustandes der behandelten Patienten berücksichtigt. In der Vergangenheit wurde die EQ-5D VAS als Bewertungsmethode zur Messung des Gesundheitszustandes vom G-BA akzeptiert, u. a. im letzten Beschluss zu Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet [21]. In der Literatur wird für die EQ-5D VAS eine MID von 7-10 Punkten berichtet, wobei ein Wertunterschied von  $\geq 7$  Punkten bei Krebspatienten als relevant betrachtet wird [27]. Beide MID wurden im letzten Nutzenbewertungsverfahren von Bosutinib vom G-BA als geeignet betrachtet, um eine Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen [21].

#### *Operationalisierung in der Studie BFORE*

In der Studie BFORE wird der Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D zum Screening sowie zu Baseline und Woche 12, 24, 36 und 48 erfasst; danach alle 3 Monate bzw. bei Therapieabbruch. Im vorliegenden Dossier wird als Hauptanalyse eine Responder-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über eine MID von 7 Punkten, dargestellt. Die für die Nutzenbewertung herangezogene Hauptanalyse ist die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte. Als ergänzende Analyse werden die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte sowie um  $\geq 15$  % der Skalenspannweite (gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 [28]) herangezogen; zusätzlich wird auch die Änderung der EQ-5D VAS gegenüber ihrem Ausgangswert mittels einer MMRM-Analyse ergänzend betrachtet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von signifikanten Effekten wird hier, sofern sinnvoll, Hedges' g herangezogen.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu

### Validität und Patientenrelevanz

Der FACT-Leu ist ein leukämiespezifisches Modul des Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Measurement-System (FACIT)-Fragebogens. Er setzt sich zusammen aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy–General (FACT-G), einer generischen Skala für onkologische Erkrankungen, und einer leukämiespezifischen Subskala (Leukemia Subscale, LeuS) (siehe Abbildung 1) [29, 30].

Der FACT-G besteht aus vier Subskalen mit insgesamt 27 Items zur Bewertung des physischen Wohlbefindens (PWB, Physical Well-being), sozialen Wohlbefindens (SWB, Social/ Family Well-being), emotionalen Wohlbefindens (EWB, Emotional Well-being) und funktionellen Wohlbefindens (FWB, Functional Well-being), wobei der Patient jedes Item auf einer Punkteskala von 0-4 beurteilt [31]. Der LeuS umfasst 17 Items zu leukämiespezifischen Belangen, wie z. B. Blutungen oder Müdigkeit, die ebenfalls auf einer Punkteskala von 0-4 bewertet werden. Aus Teilen des FACT-Leu-Fragebogens (PWB- und FWB-Subskala des FACT-G sowie LeuS) wird ein dritter Summenscore generiert: der Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia Trial Outcome Index (FACT-Leu-TOI) [29]. Der FACT-Leu-TOI ist eine effiziente Zusammenfassung körperlicher sowie funktionaler Messpunkte und ein üblicher Endpunkt in klinischen Studien.

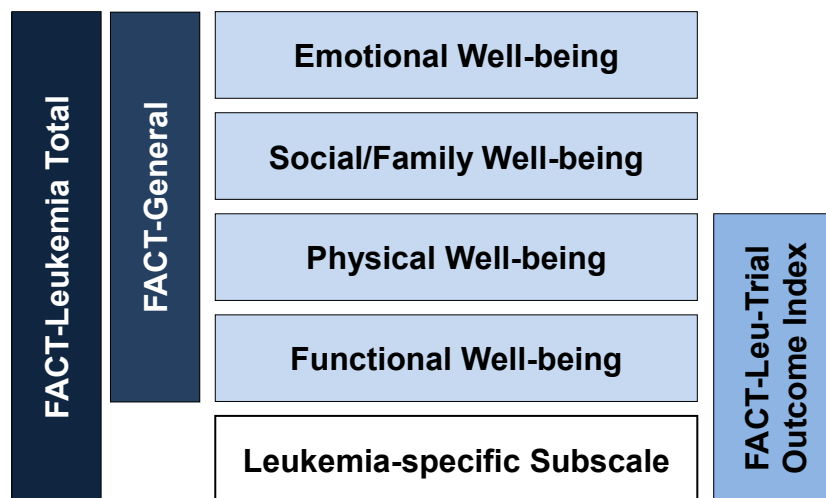


Abbildung 1: Zusammensetzung des FACT-Leu

FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia

In der Literatur, die auch einen Übersichtsartikel umfasst, werden für die Subskalen und Summenscores des FACT-Leu z. T. mehrere unterschiedliche MID berichtet, wodurch sich jeweils eine Spanne an möglichen Werten ergibt [30, 31]. Diese sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst. Zusätzlich wird in Tabelle 4-8 für jede Subskala bzw. Summenscore jene MID abgebildet, die gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 15 % der Skalenspannweite abbildet [28].

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten eine notwendige und wichtige Komponente. Der FACT-Leu-Fragebogen ist ein etabliertes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, Health-Related Quality of Life) von Leukämiepatienten, das u. a. für CML-Patienten validiert wurde [29]. Im Rahmen der im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Bosutinib bestätigte der G-BA, dass die mittels FACT-Leu erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung darstellt [21].

Tabelle 4-8: In der Literatur für den FACT-Leu berichtete MID

|  | Subskala bzw. Summenscore | Zusammensetzung              | Literaturangabe zu MID | 15 % der Skalenspannweite als MID |
|--|---------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Subskalen  | PWB                       | 7 Items                      | MID = 2 bis 3 [30, 31] | MID = 4,2 [28]                    |
|  | SWB                       | 7 Items                      | Nicht verfügbar        | MID = 4,2 [28]                    |
|  | EWB                       | 6 Items                      | MID = 2 [30, 31]       | MID = 3,6 [28]                    |
|  | FWB                       | 7 Items                      | MID = 2 bis 3 [32]     | MID = 4,2 [28]                    |
|  | LeuS                      | 17 Items                     | MID = 4 bis 7 [30]     | MID = 10,2 [28]                   |
| Summenscores   | FACT-G                    | PWB + SWB + EWB + FWB        | MID = 3 bis 7 [31]     | MID = 16,2 [28]                   |
|  | FACT-Leu Total            | PWB + SWB + EWB + FWB + LeuS | MID = 6 bis 12 [30]    | MID = 26,4 [28]                   |
|  | FACT-Leu-TOI              | PWB + FWB + LeuS             | MID = 5 bis 6 [30]     | MID = 18,6 [28]                   |
| EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; MID: Minimal Important Difference; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index |                           |                              |                        |                                   |

### Operationalisierung in der Studie BFORE

In der Studie BFORE werden Ergebnisse zum FACT-Leu-Fragebogen beim Screening, zu Baseline und zu Woche 12, 24, 36 und 48 erfasst; danach alle 3 Monate bzw. bei Therapieabbruch. Im vorliegenden Dossier werden als Hauptanalysen Responder-Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, definiert über eine MID dargestellt. Zudem werden vor dem Hintergrund der in der Literatur für die MID angegebenen Spannen und der gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 vorgeschlagenen MID entsprechend 15 % der jeweiligen Skalenspannweite (vgl. Tabelle 4-8) weitere Responder-Analysen im Rahmen ergänzender Analysen untersucht. Zusätzlich wird die Änderung der Score-Werte gegenüber ihrem Ausgangswert anhand einer MMRM-Analyse ergänzend betrachtet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von signifikanten Effekten wird hier, sofern sinnvoll, Hedges' g herangezogen.



## ***Unerwünschte Ereignisse***

### *Validität und Patientenrelevanz*

Neben der erwünschten Wirkung treten im Rahmen von Arzneimitteltherapien auch unerwünschte Wirkungen auf, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der unerwünschten Ereignisse erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich.

Um eine objektive Bewertung der UE im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen, wird einerseits eine Differenzierung schwerer, schwerwiegender sowie zum Therapieabbruch führender UE und andererseits eine Differenzierung verschiedener Symptome bzw. Diagnosen als notwendig erachtet. Zur Differenzierung von Symptomen bzw. Diagnosen stellen dabei neben der generischen Einteilung anhand von Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Begriffen insbesondere auch vorab festgelegte Gruppierungen von Ereignissen, die im medizinischen Kontext der Studie eine besondere Relevanz aufweisen, eine sinnvolle Bewertungsgröße dar. Eine Mehrfachzählung von Ereignissen ist im Rahmen dieser verschiedenen Einteilungen unvermeidbar, sodass entsprechende Redundanzen bei der Beurteilung der Schadensaspekte zu beachten sind. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass bestimmte Einteilungen auch UE umfassen, die als nicht patientenrelevant zu betrachten sind (z. B. abnormale Laborwerte, die für den Patienten nicht direkt erfahrbar sind). Bei den Abwägungen zum Zusatznutzen ist dies zu berücksichtigen.

Die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen stellt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV eine patientenrelevante Bewertungsgröße dar [2].

### *Operationalisierung in der Studie BFORE*

In der Studie BFORE wurden UE kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten bis 28 Kalendertage nach seiner letzten Dosis der Studienmedikation erfasst und mit MedDRA Version 23.0 kodiert. Durch das Studienprotokoll war festgelegt, dass eine Verschlechterung der Symptomatik der Grunderkrankung, d. h. auch die Symptome eines Krankheitsprogresses, im Rahmen entsprechender UE erhoben werden sollte. Nicht als UE zu erfassen war dagegen das Auftreten eines Progresses im Sinne von hämatologischen, zytogenetischen und/ oder molekulargenetischen Kriterien (sofern der Progress im Erfassungszeitraum nicht tödlich verlief).

UE von besonderem Interesse, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Indikation hinsichtlich des Sicherheitsprofils der untersuchten Arzneimittel eine besondere Relevanz aufweisen, wurden vorab auf Basis medizinischer Expertise festgelegt [33]. Tabelle 4-9 bietet eine Übersicht über alle als UE von besonderem Interesse definierten Ereignisse und ihre Definition anhand von MedDRA-Begriffen.

Tabelle 4-9: In der Zulassungsstudie BFORE festgelegte UE von besonderem Interesse

| UE von besonderem Interesse         | Definition (MedDRA-Begriffe)   |
|-------------------------------------|--|
| Ausschlag                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- HLT: Ausschlag und Exanthem ANE</li> <li>- HLT: Erythem</li> <li>- HLT: Akne</li> <li>- HLT: Dermatitis</li> <li>- HLT: Ekzem</li> </ul>  |
| Beeinträchtigung der Leberfunktion  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- MedDRA SMQ Erkrankungen der Leber: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Sub-SMQ (Enge Suche): Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs</li> <li>o Sub-SMQ (Enge Suche): Leberversagen, Fibrose und Zirrhose, und andere leberschadenbedingte Zustände</li> <li>o Sub-SMQ (Enge Suche): Hepatitis, nicht infektiös</li> <li>o Sub-SMQ (Enge Suche): Leberuntersuchungen, Zeichen und Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PT: Alaninaminotransferase anomal</li> <li>▪ PT: Alaninaminotransferase erhöht</li> <li>▪ PT: Aspartataminotransferase anomal</li> <li>▪ PT: Aspartataminotransferase erhöht</li> <li>▪ PT: Konjugiertes Bilirubin anomal</li> <li>▪ PT: Konjugiertes Bilirubin erhöht</li> <li>▪ PT: Bilirubin im Blut anomal</li> <li>▪ PT: Bilirubin im Blut erhöht</li> <li>▪ PT: Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht</li> <li>▪ PT: Leberenzyme anomal</li> <li>▪ PT: Leberenzyme erhöht</li> <li>▪ PT: Leberfunktion anomal</li> <li>▪ PT: Leberfunktionstest anomal</li> <li>▪ PT: Leberfunktionstest erhöht</li> <li>▪ PT: Hyperbilirubinämie</li> <li>▪ PT: Hypertransaminasämie</li> <li>▪ PT: Transaminase anomal</li> <li>▪ PT: Transaminase erhöht</li> <li>▪ PT: Alkalische Phosphatase im Blut anomal</li> <li>▪ PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |
| Beeinträchtigung der Nierenfunktion | <ul style="list-style-type: none"> <li>- HLT: Nierenversagen und -funktionsstörung: <ul style="list-style-type: none"> <li>o PT: Kreatinin im Blut anomal</li> <li>o PT: Kreatinin im Blut erhöht</li> <li>o PT: Renale Kreatinin-Clearance anomal</li> <li>o PT: Kreatinin-Clearance vermindert</li> <li>o PT: Glomeruläre Filtrationsrate anomal</li> <li>o PT: Glomeruläre Filtrationsrate vermindert</li> </ul> </li> </ul>  |

| UE von besonderem Interesse | Definition (MedDRA-Begriffe)   |
|-----------------------------|--|
| Erguss                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- PT: Pleuraerguss</li> <li>- PT: Perikarderguss</li> </ul>   |
| Gastrointestinales Ereignis | <ul style="list-style-type: none"> <li>- PT: Übelkeit</li> <li>- PT: Regurgitation</li> <li>- PT: Brechreiz</li> <li>- PT: Erbrechen</li> <li>- PT: Erbrechen explosionsartig</li> <li>- PT: Diarrhö</li> <li>- PT: Darmentleerungsdrang</li> <li>- PT: Häufige Darmentleerungen</li> <li>- PT: Gastrointestinale Hypermotilität</li> </ul>  |
| Hämorrhagie                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- MedDRA SMQ (Enge Suche): Begriffe Blutung (unter Ausschluss der Laborterminologie)</li> <li>- PT: Okkultes Blut im Magen positiv</li> <li>- PT: Okkultes Blut positiv</li> </ul>  |
| Hypersensitivität           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- HLGT: Allergische Erkrankungen</li> </ul>   |
| Hypertonie                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOC: Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>o HLGT: Kardiovaskuläre Untersuchungen (unter Ausschluss von enzymatischen Tests)</li> <li>o HLT: Gefäßtest ANE (einschl. Blutdruck):</li> <li>o PT: Blutdruck anomal</li> <li>o PT: Blutdruck ambulatorisch anomal</li> <li>o PT: Blutdruck ambulatorisch erhöht</li> <li>o PT: Blutdruck diastolisch anomal</li> <li>o PT: Blutdruck diastolisch erhöht</li> <li>o PT: Blutdruck erhöht</li> <li>o PT: Blutdruck systolisch anomal</li> <li>o PT: Blutdruck systolisch erhöht</li> </ul> </li> <li>- SOC: Gefäßerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>o HLGT: Gefäßbedingter Bluthochdruck</li> </ul> </li> </ul> |
| Infektion                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</li> </ul>   |
| Kardiales Ereignis          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOC: Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>o HLGT: Herzrhythmusstörung</li> <li>o HLGT: Herzversagen</li> <li>o HLGT: Erkrankungen des Perikards</li> </ul> </li> <li>- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: <ul style="list-style-type: none"> <li>o PT: Herztod</li> <li>o PT: Plötzlicher Herztod</li> <li>o PT: Plötzlicher Tod</li> </ul> </li> <li>- SOC: Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>o PT: Ejektionsfraktion erniedrigt</li> </ul> </li> </ul>   |

| UE von besonderem Interesse  | Definition (MedDRA-Begriffe)  |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MedDRA SMQ (Enge Suche): Torsade-de-pointes/ QT-Verlängerung</li> </ul>  |
| Myelosuppression <sup>a</sup>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- MedDRA SMQ (Enge Suche):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mehr als einen Typ Blutzelle betreffende hämatopoietische Zytopenien</li> <li>○ Hämatopoietische Erythropenie</li> <li>○ Hämatopoietische Leukopenie</li> <li>○ Hämatopoietische Thrombozytopenie</li> </ul> </li> <li>- PT: Knochenmarktoxizität</li> <li>- PT: Hämatokrit erniedrigt</li> <li>- PT: Hämoglobin erniedrigt</li> <li>- PT: Hämatotoxizität</li> <li>- PT: Anämie</li> </ul>  |
| Ödem   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- PT enthält den Begriff Ödem</li> <li>- PT enthält den Begriff Gewichtszunahme</li> </ul>   |
| Vaskuläres Ereignis  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- HLGT: Koronararterienerkrankungen</li> <li>- HLGT: Arteriosklerose, Stenose, Gefäßinsuffizienz und Nekrose</li> <li>- HLGT: Embolie und Thrombose</li> <li>- HLT: Therapeutischer Eingriff in der Arterie (ausschl. Aorta)</li> <li>- HLT: ZNS-Blutung und Schlaganfall</li> <li>- HLT: ZNS vaskuläre Erkrankungen ANE</li> <li>- HLT: Lokal unspezifische Gefäßerkrankungen ANE</li> <li>- HLT: Periphere Gefäßerkrankungen ANE (ausschl. PT: Hitzegefühl und PT: Hitzewallung)</li> <li>- HLT: Transiente zerebrovaskuläre Störungen</li> <li>- HLT: Gefäßbildgewinnung ANE</li> <li>- HLT: Gefäßtherapeutische Verfahren ANE</li> </ul> |
| <p>a: Die folgenden MedDRA PT kamen bei Zytopenien zum Einsatz: Anämie (Anämie), Thrombozytopenie (Thrombozytopenie, erworbene amegakaryozytische Thrombozytopenie), Neutropenie (zyklische Neutropenie, fiebrige Neutropenie, idiopatische Neutropenie, Neutropenie).</p> <p>ANE: Nicht anderswo klassifiziert; ausschl.: Ausschließend; einschl.: Einschließend; HLGT: Begriff für die Gruppe hoher Ebene; HLT: Begriff hoher Ebene; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff; SMQ: Standard MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem</p> |   |

Gemäß SAP erfolgte die Auswertung der UE hauptsächlich deskriptiv; Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen waren für UE von speziellem Interesse und für häufige UE mithilfe des exakten Tests von Fisher vorgesehen. Im vorliegenden Dossier werden als maßgebliche Analysen Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zum ersten Auftreten von interessierenden UE betrachtet. Der Behandlungsvergleich erfolgt anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.

Wenngleich das Fortschreiten der Grunderkrankung im Sinne von hämatologischen, zytogenetischen und/ oder molekulargenetischen Kriterien in der Studie BFORE grundsätzlich nicht als UE erfasst werden sollte, wurde, um den Anforderungen der Nutzenbewertung gerecht zu werden, zusätzlich noch ein medizinischer Review der MedDRA PT aller aufgetretenen UE durchgeführt, um progressassoziierte Ereignisse, die dennoch erfasst worden waren, zu identifizieren. Insgesamt wurden dabei drei PT, die auf einem Progress der Grunderkrankungen zurückgeführt werden, ausfindig gemacht (PT akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie). Analysen zu Gesamtraten von UE ohne Berücksichtigung der progressassoziierten Ereignisse werden als ergänzende Analysen präsentiert.

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

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8,6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B.  $p$ -Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Daten stammen ausschließlich aus einer Studie. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden. Somit wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie*

*die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen für folgende Faktoren durchgeführt:

- Alter
  - o Alter < 65 Jahre
  - o Alter  $\geq$  65 Jahre
- Geschlecht
  - o Weiblich
  - o Männlich
- Region
  - o Region 1: USA, Kanada und Westeuropa
  - o Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika
  - o Region 3: Übrige Regionen
- Sokal-Score
  - o Geringes Risiko (Sokal-Score < 0,8)
  - o Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2)
  - o Hohes Risiko (Sokal-Score > 1,2)
- ECOG-PS
  - o 0
  - o  $\geq$  1

Bei Region und Sokal-Score handelt es sich um die Stratifikationsfaktoren der Zulassungsstudie BFORE. Die Definition der verschiedenen Regionen und die Risikokategorien für den Sokal-Score waren somit vorab festgelegt.

Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen für einzelne Studienzentren oder Länder wird in Anbetracht der hohen Anzahl an der Studie BFORE beteiligter Zentren (146) und Ländern (26) verzichtet. Durch die Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors Region werden potenzielle geografische Unterschiede dennoch untersucht.

Der Sokal-Score ist neben dem Euro/ Hasford-Score und dem European Treatment and Outcome Study (EUTOS)-Score einer von drei Prognose-Scores, die genutzt werden, um CML-Patienten in Gruppen niedrigen, intermediären und hohen Risikos zu klassifizieren [8]. Der Sokal-Score beschreibt anhand der prognostischen Faktoren Alter, Milzgröße und Anteil an Thrombozyten und Blasten im peripheren Blut das Risiko der Patienten die Erkrankung nicht zu überleben. Alle Prognose-Scores werden als gleichwertig betrachtet, der Sokal-Score wurde



jedoch in den meisten Studien zur Wirksamkeit einer TKI-Behandlung als Prognose-Score herangezogen [24].

Den Anforderungen der Dossievorlage entsprechend wird das Bestehen einer potenziellen Effektmodifikation durch einen Subgruppenfaktor jeweils mit Hilfe eines Interaktionstests im Rahmen einer Regressionsanalyse festgestellt. Hierbei wird prinzipiell dasselbe Modell wie für die Hauptanalyse verwendet – jedoch generell ohne Adjustierung/ Stratifizierung für Region und Sokal-Score. Dem Regressionsmodell werden dann der jeweilige Subgruppenfaktor und der Interaktionsterm hinzugefügt und die statistische Signifikanz des Interaktionsterms überprüft. Bei Vorliegen eines signifikanten Interaktionsterms ( $p < 0,05$ ) werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 separate Ergebnisse für die betreffende Subgruppe präsentiert und beschrieben.

Subgruppenanalysen werden nur für die Hauptanalysen präsentiert. Für ergänzende Analysen erfolgt keine Darstellung möglicher Effektmodifikationen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

---

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>13</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt  | Therapiearme  |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| BFORE (AV001, B1871053)                 | Ja                         | Ja                | Abgeschlossen                              | Studiendauer: 5 Jahre<br>Datenschnitte:<br>– 1. Interim-Analyse (14. Januar 2016)<br>– 2. Interim-Analyse (27. April 2016)<br>– 12 Monate Nachbeobachtung (11. August 2016)<br>– 18 Monate Nachbeobachtung (12. April 2017)<br>– 24 Monate Nachbeobachtung (12. Juli 2017)<br>– 36 Monate Nachbeobachtung (11. Juni 2018)<br>– Finaler Datenschnitt mit 60 Monate Nachbeobachtung (12. Juni 2020) | Bosutinib (400 mg täglich), Imatinib (400 mg täglich) |
| BELA (B1871008)                         | Nein                       | Ja                | Abgeschlossen                              | Studiendauer: 5 Jahre<br>Datenschnitte:<br>– Primärer Datenschnitt (31. August 2010)<br>– Finaler Datenschnitt (07. Oktober 2015)   | Bosutinib (500 mg täglich), Imatinib (400 mg täglich) |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                            |                   |  |   |   |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Tabelle 4-10 ist der 18.03.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung                      | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| BELA (B1871008)                         | A2: Intervention falsch                             |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |   |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 18.03.2021 statt und erzielte insgesamt 347 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 101) wurden Titel und Abstract der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-3 gesichtet.

Sechs potenziell relevante Publikationen wurden gesichtet und im Volltext betrachtet. Davon wurden 2 Publikationen ausgeschlossen und 4 Publikationen als relevant eingestuft (siehe Abbildung 2). Bei den relevanten Publikationen handelt es sich um Publikationen der Zulassungsstudie BFORE [34-37].

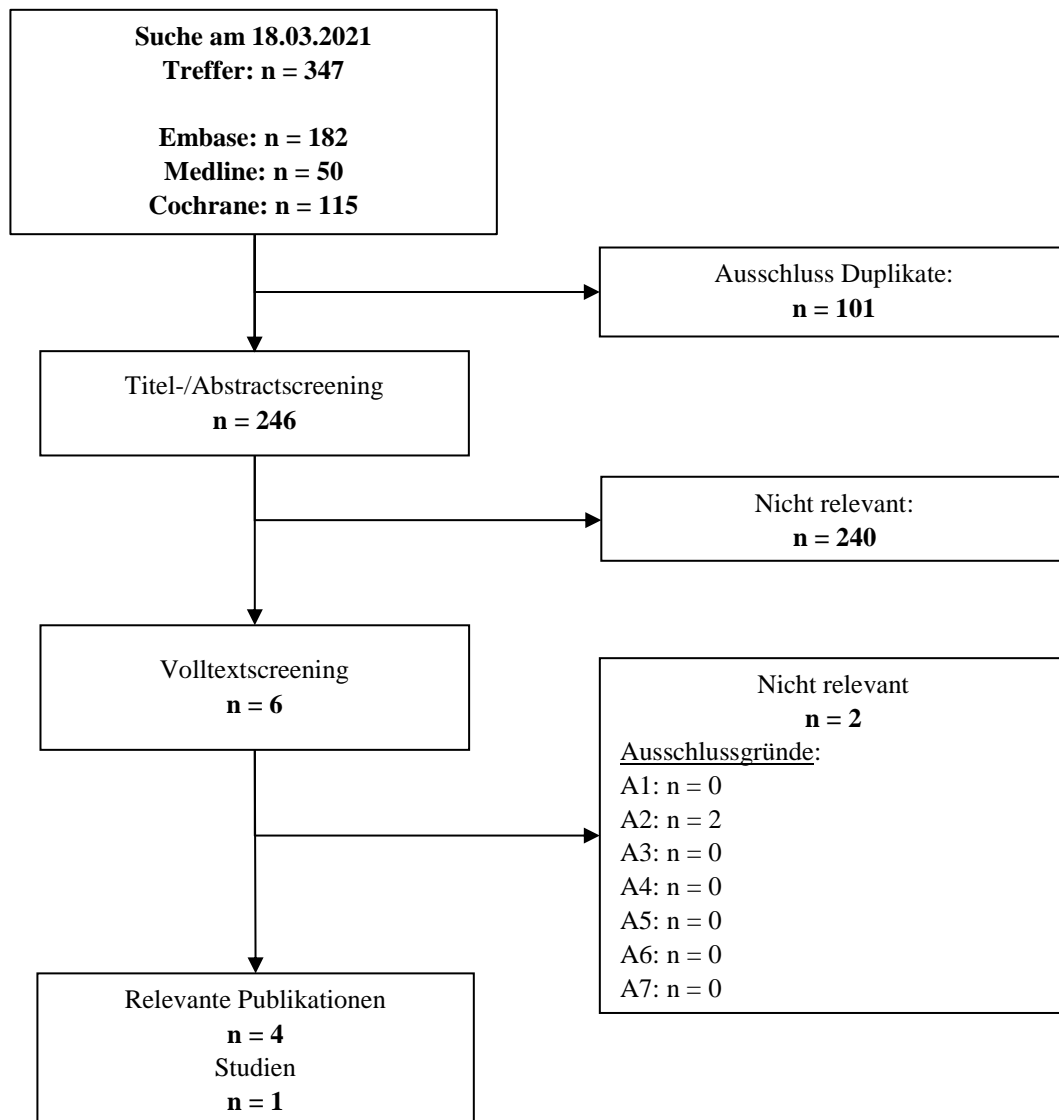


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.



[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )   | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| BFORE<br>(AV001,<br>B1871053)   | ClinicalTrials.gov:<br>NCT02130557 [38]<br><br>WHO ICTRP:<br>2013-005101-31 [39],<br>DRKS00007133 [40],<br>NCT02130557 [41],<br>NTR4868 [42]<br><br>EU-CTR:<br>2013-005101-31 [43] | Ja  | Ja  | Abgeschlossen                                |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/ in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.<br/>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> |  |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-12 ist der 18.03.2021.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Für die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierte relevante Studie BFORE wurde am 18.03.2021 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe durchgeführt:

- BFORE
- AV001
- B1871053
- NCT02130557
- 2013-005101-31
- DRKS00007133
- NTR4868

Die aus der Suche sich ergebenden relevanten Dokumente sind in Tabelle 4-13 aufgelistet.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                  | Relevante Quellen <sup>a</sup>   | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|-------------------------|--|---|---|---|
| BFORE (AV001, B1871053) | Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355) [44]<br>IQWiG-Nutzenbewertung (A18-33) [45] | Ja  | Ja  | Ja  |

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-13 ist der 18.03.2021.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>   |   |   |                          |                                   |  |   |
| <b>placebokontrolliert</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| -   | -   | -   | -                        | -                                 | -  | -   |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>   |   |   |                          |                                   |  |   |
| BFORE (AV001, B1871053)   | Ja  | Ja  | Nein                     | Ja [33]                           | Ja [38-43]                                       | Ja [34-37, 44, 45]  |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>                        | Population<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>   | Interventionen<br>(Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>   | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte  |
|---|---|--|---|--|---|--|
| BFORE   | Multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter <sup>a</sup> CML in der CP mit BCR-ABL-Transkripten (Definition der CML gemäß ELN-Kriterien) | Bosutinib (N= 268), Imatinib (N= 268)                 | Geplante Studiendauer: insgesamt ca. 6 Jahre bzw. ca. 5 Jahre ab Einschluss des letzten Patienten<br>– ca. 12 Monate (52 Wochen) Patienten-Rekrutierung<br>– ca. 12 Monate (48 Wochen) Behandlung pro Patient (Core-Treatment-Phase)<br>– ca. 4 Jahre (192 Wochen) Behandlung/ Nachbeobachtung pro Patient (Extensionsphase) | <u>Ort:</u><br>146 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, den Niederlanden, Norwegen, Polen, Schweden, Singapur, der Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechischen Republik, der Ukraine, Ungarn, den USA und dem Vereinigten Königreich<br><u>Zeitraum:</u><br>Start: 15. Juli 2014 <sup>b</sup><br>Ende: 17. April 2020 <sup>c</sup> | <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) in den Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten (mITT-Population)<br><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> MMR innerhalb von 18 Monaten; Dauer des MMR; CCyR innerhalb von 12 Monaten; EFS während der Behandlung; OS |
| <p>a: Erstdiagnose der CML innerhalb der letzten 6 Monate notwendig.<br/>                     b: Erste Untersuchung des ersten Patienten<br/>                     c: Letzte Untersuchung des letzten Patienten</p> <p>ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; EFS: Ereignisfreies Überleben; ELN: European LeukemiaNet; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom-positiv; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p> |   |  |   |  |   |  |

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                      | Bosutinib                                | Imatinib                                | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |  |               |
|-----------------------------|--|---|--|-------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----|-----|----------------------------|-----|-----|-------------------|------------|------------|---------------------------|-----|-----|----------------------------|--|---------------|
| BFORE                       | 400 mg 1-mal täglich, oral <sup>a</sup>  | 400 mg 1-mal täglich, oral <sup>a</sup> | <p><u>Dosismodifikation:</u><br/>Während der Studie waren in beiden Studienarmen Dosissteigerungen aufgrund ungenügenden Ansprechens oder Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität möglich. Die Dosisänderungen konnten gemäß den nachfolgenden Kriterien zu Monat 3 und zu Monat 4 vorgenommen werden.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis-Level</th> <th>Bosutinib (mg/Tag)</th> <th>Imatinib (mg/Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zweite Dosissteigerung (+2)</td> <td>600</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>Erste Dosissteigerung (+1)</td> <td>500</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td><b>Startdosis</b></td> <td><b>400</b></td> <td><b>400</b></td> </tr> <tr> <td>Erste Dosisreduktion (-1)</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>Zweite Dosisreduktion (-2)</td> <td>Mit Zustimmung des Sponsors<sup>b</sup></td> <td>Nicht erlaubt</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Kriterien für Therapieabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transformation in die AP/ BK oder Zutreffen eines der folgenden Kriterien trotz Dosissteigerung (bzw. bei UE, die keine Dosissteigerung erlauben): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Kein CHR nach <math>\geq 24</math> Wochen</li> <li>o Kein minCyR nach <math>\geq 24</math> Wochen</li> <li>o Kein MCyR nach <math>\geq 12</math> Monaten</li> <li>o Kein CCyR nach <math>\geq 72</math> Wochen<sup>c</sup></li> <li>o Verlust des MCyR oder CCyR<sup>c</sup></li> <li>o Verlust des CHR (bzw. bei Patienten, die kein CHR erreicht haben: Verdopplung der Leukozyten über <math>\geq 1</math> Monat auf einen Wert <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>)<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>- Toxizitätsbedingte Dosisunterbrechung von mehr als 4 Wochen</li> <li>- Notwendigkeit einer Dosisreduktion <math>&lt; 300</math> mg/Tag (sofern bei Patienten im Bosutinib-Arm keine Zustimmung des Sponsors vorlag)</li> <li>- Verwendung unerlaubter Begleitmedikation erforderlich</li> <li>- Relevante UE, Protokollverletzungen, Non-Compliance, Schwangerschaft, Entscheidung des Sponsors oder Stopp der Studie</li> </ul> | Dosis-Level | Bosutinib (mg/Tag) | Imatinib (mg/Tag) | Zweite Dosissteigerung (+2) | 600 | 800 | Erste Dosissteigerung (+1) | 500 | 600 | <b>Startdosis</b> | <b>400</b> | <b>400</b> | Erste Dosisreduktion (-1) | 300 | 300 | Zweite Dosisreduktion (-2) | Mit Zustimmung des Sponsors <sup>b</sup> | Nicht erlaubt |
| Dosis-Level                 | Bosutinib (mg/Tag)                       | Imatinib (mg/Tag)                       |  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |  |               |
| Zweite Dosissteigerung (+2) | 600                                      | 800                                     |  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |  |               |
| Erste Dosissteigerung (+1)  | 500                                      | 600                                     |  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |  |               |
| <b>Startdosis</b>           | <b>400</b>                               | <b>400</b>                              |  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |  |               |
| Erste Dosisreduktion (-1)   | 300                                      | 300                                     |  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |  |               |
| Zweite Dosisreduktion (-2)  | Mit Zustimmung des Sponsors <sup>b</sup> | Nicht erlaubt                           |  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |  |               |

| Studie   | Bosutinib | Imatinib | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|--|-----------|----------|---|
| <p>a: Für beide Behandlungen (Bosutinib/ Imatinib) wurde die Einnahme am Morgen zusammen mit einer Mahlzeit und ca. 200 ml Wasser empfohlen.</p> <p>b: Mit Zustimmung des Sponsors war eine weitere Dosisreduktion auf 200 mg/Tag ggf. erlaubt.</p> <p>c: Jeweils mit Bestätigung durch eine zweite Messung zu einem definierten späteren Zeitpunkt.</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; minCyR: Minimales zytogenetisches Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |           |          |   |

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie BFORE                  | Bosutinib<br>(N = 246) | Imatinib<br>(N = 241) | Gesamt<br>(N = 487) |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>Alter (Jahre)</b>          |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)           | 246 (0)                | 241 (0)               | 487 (0)             |
| Mittel (SD)                   | 50,8 (15,51)           | 51,2 (14,03)          | 51,0 (14,78)        |
| Median                        | 52                     | 53                    | 53                  |
| Min; Max                      | 18; 84                 | 19; 84                | 18; 84              |
| <b>Alter, n (%)</b>           |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)           | 246 (0)                | 241 (0)               | 487 (0)             |
| < 65 Jahre                    | 198 (80,5)             | 199 (82,6)            | 397 (81,5)          |
| ≥ 65 Jahre                    | 48 (19,5)              | 42 (17,4)             | 90 (18,5)           |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>      |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)           | 246 (0)                | 241 (0)               | 487 (0)             |
| Weiblich                      | 104 (42,3)             | 106 (44,0)            | 210 (43,1)          |
| Männlich                      | 142 (57,7)             | 135 (56,0)            | 277 (56,9)          |
| <b>Abstammung, n (%)</b>      |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)           | 246 (0)                | 240 (1)               | 486 (1)             |
| Asiatisch                     | 30 (12,2)              | 30 (12,5)             | 60 (12,3)           |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 10 (4,1)               | 10 (4,2)              | 20 (4,1)            |
| Weiß                          | 192 (78,0)             | 187 (77,9)            | 379 (78,0)          |
| Andere                        | 14 (5,7)               | 13 (5,4)              | 27 (5,6)            |
| <b>Ethnie, n (%)</b>          |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)           | 246 (0)                | 238 (3)               | 484 (3)             |
| Hispanisch oder Latino        | 17 (6,9)               | 16 (6,7)              | 33 (6,8)            |
| Nicht Hispanisch oder Latino  | 229 (93,1)             | 222 (93,3)            | 451 (93,2)          |
| <b>Körpergewicht (kg)</b>     |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)           | 245 (1)                | 241 (0)               | 486 (1)             |
| Mittel (SD)                   | 77,0 (18,03)           | 76,6 (18,57)          | 76,8 (18,28)        |
| Median                        | 74,6                   | 76,2                  | 75,8                |
| Min; Max                      | 35; 125                | 35; 147               | 35; 147             |
| <b>Körpergröße (cm)</b>       |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)           | 243 (3)                | 240 (1)               | 483 (4)             |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>Studie BFORE</b>  | <b>Bosutinib<br/>(N = 246)</b> | <b>Imatinib<br/>(N = 241)</b> | <b>Gesamt<br/>(N = 487)</b> |
|--|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Mittel (SD)  | 169,5 (10,91)                  | 169,8 (10,51)                 | 169,6 (10,70)               |
| Median   | 170,0                          | 170,0                         | 170,0                       |
| Min; Max   | 147; 195                       | 139; 198                      | 139; 198                    |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>  |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 243 (3)                        | 240 (1)                       | 483 (4)                     |
| Mittel (SD)  | 26,6 (5,43)                    | 26,5 (5,56)                   | 26,6 (5,49)                 |
| Median   | 25,7                           | 25,5                          | 25,6                        |
| Min; Max   | 15; 44                         | 13; 52                        | 13; 52                      |
| <b>ECOG-PS, n (%)</b>  |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                        | 241 (0)                       | 487 (0)                     |
| 0  | 174 (70,7)                     | 171 (71,0)                    | 345 (70,8)                  |
| 1  | 72 (29,3)                      | 70 (29,0)                     | 142 (29,2)                  |
| <b>Geografische Region, n (%)</b>  |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                        | 241 (0)                       | 487 (0)                     |
| Region 1: USA, Kanada und Westeuropa                                     | 137 (55,7)                     | 135 (56,0)                    | 272 (55,9)                  |
| Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika                        | 74 (30,1)                      | 73 (30,3)                     | 147 (30,2)                  |
| Region 3: Übrige Regionen  | 35 (14,2)                      | 33 (13,7)                     | 68 (14,0)                   |
| <b>Sokal-Score, n (%)</b>  |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                        | 241 (0)                       | 487 (0)                     |
| Hohes Risiko (Sokal-Score > 1,2)   | 51 (20,7)                      | 51 (21,2)                     | 102 (20,9)                  |
| Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2)                                   | 101 (41,1)                     | 95 (39,4)                     | 196 (40,2)                  |
| Geringes Risiko (Sokal-Score < 0,8)                                      | 94 (38,2)                      | 95 (39,4)                     | 189 (38,8)                  |
| <b>Nachweis des Philadelphia-Chromosoms, n (%)</b>                       |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                        | 241 (0)                       | 487 (0)                     |
| Ja   | 246 (100)                      | 241 (100)                     | 487 (100)                   |
| Nein   | 0                              | 0                             | 0                           |
| <b>BCR-ABL-Transkripttyp</b>   |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                        | 241 (0)                       | 487 (0)                     |
| Typisch <sup>a</sup>   | 246 (100)                      | 241 (100)                     | 487 (100)                   |
| Atypisch   | 0                              | 0                             | 0                           |
| <b>Zeit seit Diagnose der CML (Tage)</b>                                 |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                        | 241 (0)                       | 487 (0)                     |
| Mittel (SD)  | 35,9 (34,08)                   | 37,8 (36,09)                  | 36,8 (35,06)                |
| Median   | 23,0                           | 25,0                          | 24,0                        |
| Min; Max   | 4; 183                         | 1; 183                        | 1; 183                      |
| <b>Vorhergehende Therapie mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid, n (%)</b> |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                        | 241 (0)                       | 487 (0)                     |
| Ja   | 130 (52,8)                     | 133 (55,2)                    | 263 (54,0)                  |
| Nein   | 116 (47,2)                     | 108 (44,8)                    | 224 (46,0)                  |
| <b>Extramedulläre Erkrankung, (%)</b>                                    |                                |                               |                             |
| n (fehlende Angabe)  | 245 (1)                        | 238 (3)                       | 483 (4)                     |



| Studie BFORE   | Bosutinib<br>(N = 246) | Imatinib<br>(N = 241) | Gesamt<br>(N = 487) |
|--|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Ja   | 10 (4,1)               | 7 (2,9)               | 17 (3,5)            |
| Nein   | 235 (95,9)             | 231 (97,1)            | 466 (96,5)          |
| <b>Kardiale Erkrankung, (%)</b>  |                        |                       |                     |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)                | 241 (0)               | 487 (0)             |
| Ja   | 30 (12,2)              | 29 (12,0)             | 59 (12,1)           |
| Nein   | 216 (87,8)             | 212 (88,0)            | 428 (87,9)          |
| Quelle: Zusatzauswertungen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.06.2020) [46].<br>Hinweis: Aufgrund vorangeschrittener Datenaufbereitung kann es zu minimalen Abweichungen mit den Baseline-Charakteristiken des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens kommen.<br>a: Typische BCR-ABL-Transkripte sind b2a2 und b3a2.<br>ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; BMI: Body Mass Index; CML: Chronische myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung |                        |                       |                     |

Tabelle 4-18: Gründe für Therapieabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie BFORE   | mITT-Population        |                       |
|--|------------------------|-----------------------|
|  | Bosutinib<br>(N = 246) | Imatinib<br>(N = 239) |
| <b>Therapieabbruch, n (%)</b>  |                        |                       |
| Jeglicher Grund  | 98 (39,8)              | 96 (40,2)             |
| Therapieassoziiertes UE  | 49 (19,9)              | 25 (10,5)             |
| Therapieversagen (suboptimales Ansprechen)   | 13 (5,3)               | 37 (15,5)             |
| Nicht-therapieassoziiertes UE  | 12 (4,9)               | 4 (1,7)               |
| Entscheidung des Patienten   | 8 (3,3)                | 8 (3,3)               |
| Entscheidung des Prüfarztes  | 4 (1,6)                | 7 (2,9)               |
| Tod  | 3 (1,2)                | 4 (1,7)               |
| Progress der Erkrankung  | 2 (0,8)                | 4 (1,7)               |
| Protokollverletzung  | 3 (1,2)                | 3 (1,3)               |
| Andere Gründe  | 2 (0,8)                | 3 (1,3)               |
| Lost to Follow-up  | 2 (0,8)                | 0                     |
| Patient nicht wiedererschienen   | 0                      | 1 (0,4)               |
| Quelle: [33].<br>mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;<br>UE: Unerwünschtes Ereignis |                        |                       |

Tabelle 4-19: Behandlungs- und Beobachtungsdauer beim vorliegenden Datenschnitt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie BFORE   | mITT-Population |                 |
|--|-----------------|-----------------|
|  | Bosutinib       | Imatinib        |
|  | (N = 246)       | (N = 241)       |
| <b>Behandlungsdauer (Wochen)</b>   |                 |                 |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)         | 239 (0)         |
| Mittel (SD)  | 174,8 (91,29)   | 169,1 (94,39)   |
| Median   | 239,6           | 239,3           |
| Min; Max   | 1; 256          | 3; 245          |
| <b>Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des Gesamtüberlebens (Wochen)</b>  |                 |                 |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)         | 241 (0)         |
| Mittel (SD)  | 226,84 (45,605) | 222,57 (51,489) |
| Median   | 240,14          | 240,14          |
| Min; Max   | 1,6; 257,6      | 7,4; 258,0      |
| <b>Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des molekularen Ansprechens/ MMR (Wochen)</b>  |                 |                 |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)         | 241 (0)         |
| Mittel (SD)  | 177,94 (85,940) | 167,01 (93,718) |
| Median   | 239,5           | 239             |
| Min; Max   | 0,1; 254,9      | 0,1; 247,4      |
| <b>Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung der EQ-5D VAS (Wochen)</b>   |                 |                 |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)         | 241 (0)         |
| Mittel (SD)  | 173,26 (89,443) | 166,48 (94,229) |
| Median   | 239,36          | 239,14          |
| Min; Max   | 0,1; 256,1      | 0,1; 246,0      |
| <b>Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des FACT-Leu (Wochen)</b>  |                 |                 |
| n (fehlende Angabe)  | 246 (0)         | 241 (0)         |
| Mittel (SD)  | 172,66 (89,844) | 166,08 (93,993) |
| Median   | 239,36          | 239,14          |
| Min; Max   | 0,1; 256,1      | 0,1; 246,0      |
| Quelle: Zusatzauswertungen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.06.2020) [46].<br>Die Beobachtungsdauern der einzelnen Subskalen des FACT-Leu weichen zum Teil minimal voneinander ab. Die genauen Beobachtungsdauern aller Subskalen werden in Anhang 4-G dargestellt.<br>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens, FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia, Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;<br>SD: Standardabweichung |                 |                 |

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten*

*unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studiendesign**

Die Studie BFORE ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene, Phase-III-Überlegenheitsstudie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter CML. Die einzuschließende Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit gemäß ELN-Kriterien diagnostizierter CML in der CP, bei denen ein Nachweis von BCR-ABL-Transkripten erfolgt war und deren Erstdiagnose  $\leq 6$  Monate zurücklag. Mit Ausnahme von Hydroxyharnstoff oder Anagrelid durften die Patienten keinerlei vorhergehende Therapie der CML, einschließlich TKI, erhalten haben. Die Randomisierung der Studienteilnehmer zum Bosutinib- oder Imatinib-Arm erfolgte im Verhältnis 1:1, wobei nach Sokal-Score und geografischer Region stratifiziert wurde.

In beiden Behandlungsarmen waren als Startdosis 400 mg/Tag vorgesehen. Bei Auftreten von Toxizität waren Dosisreduktionen (im Bosutinib-Arm auf 300 mg/Tag und mit Zustimmung des Sponsors ggf. auf 200 mg/Tag, im Imatinib-Arm auf 300 mg/Tag) und bei ungenügendem Ansprechen Dosissteigerungen (im Bosutinib-Arm bis 600 mg/Tag, im Imatinib-Arm bis 800 mg/Tag) möglich. Die Studie bestand aus einer Core-Treatment-Phase von ca. 12 Monaten (52 Wochen) pro Patient, in der Visiten zu Woche 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 und 48 erfolgten, und einer Extensionsphase zur Behandlung und Nachbeobachtung von ca. 4 Jahren (192 Wochen) pro Patient, in der Visiten zunächst alle 12 Wochen und später alle 24 Wochen erfolgten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das MMR nach 12 Monaten bei Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen BCR-ABL-Transkripten (b2a2 und/ oder b3a2) zum Zeitpunkt des Screenings. Die Population der Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen BCR-ABL-Transkripten wurde als primäre Analysepopulation für den primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte definiert (mITT-Population). Diese Population entspricht der Zielpopulation von Bosutinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Behandlung neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML.

### **Studienpopulation**

Von den zwischen Juli 2014 und August 2015 insgesamt 590 gescreenten Individuen wurden insgesamt 536 randomisiert, wobei dem Bosutinib-Arm und dem Imatinib-Arm jeweils 268 Patienten zugewiesen wurden (ITT-Population). Insgesamt erhielten 533 Patienten

mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienmedikation (Safety-Population); 3 Patienten (im Imatinib-Arm) wurden im Rahmen der Studie nicht behandelt. Von den 536 randomisierten Patienten zählen 487 Patienten (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) zur mITT-Population.

Bei allen randomisierten Patienten und somit in der ITT-Population wurden BCR-ABL-Fusionstranskripte mittels PCR nachgewiesen, was als Einschlusskriterium Voraussetzung für die Studienteilnahme war und mit der pathogenetisch der CML zugrundeliegende Mutation samt Bildung der atypischen BCR-ABL-Kinase einhergeht.

Der Nachweis des sogenannten Ph-Chromosoms als mikroskopisch sichtbarer Entsprechung dieser Fusion erfolgte erst nach Randomisierung. In etwa 90-95 % der Fälle lässt sich die pathologische BCR-ABL-Neuanordnung zytogenetisch in Form des Ph-Chromosoms nachweisen, während in den übrigen Fällen komplexere Rekombinationsvorgänge zugrunde liegen. Diese Rekombinationen können auch weitere chromosomale Regionen betreffen und mit zytogenetischen Methoden bei scheinbar normalem Karyotyp unsichtbar bleiben [22, 47, 48]. Alle Patienten mit positivem Ph-Nachweis (Ph<sup>+</sup> CML) bilden die mITT-Population.

Die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer sind für die mITT-Population in

Tabelle 4-17 dargestellt. Die Studienarme der Population waren in Bezug auf die demografischen Merkmale der Patienten ausgewogen: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BMI und Ethnie der Patienten waren jeweils im Bosutinib-Arm und im Imatinib-Arm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten in der mITT-Population betrug 53 Jahre und der Anteil weiblicher Patienten war insgesamt geringer als der Anteil männlicher Studienteilnehmer (56,9 % versus 43,1 %). Sowohl im Bosutinib- als auch im Imatinib-Arm waren in der mITT-Population ca. 78 % der Patienten weiß, 12 % asiatisch und 4 % schwarz oder afroamerikanisch. Die meisten Patienten in der mITT-Population zeigten einen ECOG-Performance-Status von 0 (70,8 %); der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 lag bei 29,2 %. Die Studienteilnehmer der mITT-Population wurden zu 55,9 % in Region 1 (USA, Kanada und Westeuropa), zu 30,2 % in Region 2 (Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika) und zu 14 % in Region 3 (Übrige Regionen) eingeschlossen. In Bezug auf den Sokal-Score bei Randomisierung war die Verteilung der Patienten mit hohem Risiko (Sokal-Score > 1,2), mittlerem Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2) und geringem Risiko (Sokal-Score < 0,8) in der mITT-Population in den beiden Studienarmen ähnlich (20,7 % versus 41,1 % versus 38,2 % im Bosutinib-Arm; 21,2 % versus 39,4 % versus 39,4 % im Imatinib-Arm). Die Mehrheit der Patienten in der mITT-Population wies bei Randomisierung einen Sokal-Score mit geringem oder mittlerem Risiko auf (79 %), wobei sich keine Unterschiede zwischen dem Bosutinib- und dem Imatinib-Arm ergaben. Die mediane Zeit seit Diagnose der CML in der mITT-Population betrug im Bosutinib-Arm 23 Tage und im Imatinib-Arm 25 Tage. Der Anteil der Patienten in der mITT-Population, die eine vorhergehende Therapie mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid erhalten hatten, belief sich im Bosutinib-Arm auf 52,8 % und im Imatinib-Arm auf 55,2 %. Eine extramedulläre Erkrankung wiesen in der mITT-Population 4,1 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 2,9 % der Patienten im Imatinib-Arm auf.

Die Studie BFORE ist eine abgeschlossene Studie. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der Studie BFORE beruhen auf dem finalen Datenschnitt (12.06.2020), bei dem für alle verbliebenen Patienten mindestens Daten bis zur Visite nach 240 Wochen (60 Monaten) verfügbar waren. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts betrug die mediane Behandlungsdauer 240 Wochen in beiden Studienarmen (vgl. Tabelle 4-19). Darüber hinaus umfasst der finale Datenschnitt in Bezug auf das Gesamtüberleben eine mediane Beobachtungsdauer von 240 Wochen in beiden Studienarmen. In Bezug auf das MMR liegt dem Datenschnitt eine mediane Beobachtungsdauer von knapp 240 Wochen im Bosutinib-Arm und von 239 Wochen im Imatinib-Arm zugrunde. Hinsichtlich der beiden PRO-Endpunkte (EQ-5D VAS und FACT-Leu) beträgt die mediane Beobachtungsdauer 239 Wochen in beiden Studienarmen.

In der mITT-Population wurde die Studienbehandlung bis zum Datenschnitt bei 98 Patienten (39,8 %) im Bosutinib-Arm und bei 96 Patienten (40,2 %) im Imatinib-Arm abgebrochen (vgl. Tabelle 4-18). Der Grund für den Therapieabbruch war bei 61 Patienten (24,8 %) im Bosutinib-Arm und bei 29 Patienten (12,1 %) im Imatinib-Arm das Auftreten eines UE. Ein Therapieversagen oder ein Krankheitsprogress begründeten bei 15 Patienten (6,1 %) im Bosutinib-Arm und bei 41 Patienten (17,2 %) im Imatinib-Arm den Therapieabbruch. Eine Entscheidung des Patienten, eine Entscheidung des Prüfarztes, eine Protokollverletzung, ein Nichtwiedererscheinen des Patienten oder ein „Lost to Follow-up“-Status waren bei 17 Patienten (6,9 %) Bosutinib-Arm und bei 19 Patienten (7,9 %) im Imatinib-Arm der Abbruchgrund. Bei 3 Patienten (1,2 %) im Bosutinib-Arm und bei 4 Patienten (1,7 %) im Imatinib-Arm war der Therapieabbruch durch ihren Tod bedingt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Bei der Studie BFORE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die Patienten aus 146 Zentren weltweit, darunter auch aus Deutschland, umfasst. Die Analyse der Patientencharakteristika der Studie BFORE lässt darauf schließen, dass das Patientenkollektiv nicht vom deutschen Versorgungskontext abweicht:

Das mediane Alter der in der Studie BFORE eingeschlossenen Patienten weicht mit 53 Jahren nur leicht von dem für die Erstdiagnose der CML typischen medianen Erkrankungsalter von 57-60 Jahren in Europa ab [49]. Ein Großteil der Patienten (81,2 %) in der Studie BFORE wies bei Erstdiagnose ein Alter < 65 Jahre auf. Das Ph-Chromosom, welches bei 90-95 % aller CML-Erkrankungen nachweisbar ist, konnte in der Studie BFORE in 92 % der Patienten nachgewiesen werden. Es überwogen die für die BCR-ABL-Neuanordnung typischen Transkripte b2a2 und b3a2 (98,5 % aller Patienten) [8, 47].

Generell erkranken Männer etwas häufiger an CML als Frauen. In der Studie BFORE lag der Anteil männlicher Patienten bei 58 %. Eine ähnliche Geschlechterverteilung findet sich im deutschen Versorgungskontext: Für das Jahr 2017 lag der Anteil der Männer an der Zahl der CML-Neuerkrankungen bei 55 % [50].

Die in der Studie verwendeten Dosierungen der Wirkstoffe entsprechen der für Deutschland gültigen Dosierung gemäß Fachinformation. Bei den erhobenen patientenrelevanten

Endpunkten handelt es sich um national wie auch international anerkannte Parameter. Diese sind entsprechend in den deutschen und europäischen Leitlinien definiert und werden auch basierend auf diesen Definitionen im deutschen Versorgungsalltag u. a. zur Verlaufskontrolle der CML eingesetzt [6-8].

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BFORE auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|   |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| BFORE                                   | Ja  | Ja                              | Nein        | Nein                 | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                               |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die in die Studie BFORE eingeschlossenen Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis zu Bosutinib und Imatinib randomisiert. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, stratifiziert nach Sokal-Score zum Zeitpunkt des Screenings und geografischer Region. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte durch die Verwendung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS). Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) und wird somit als adäquat erachtet.

Eine Verblindung der Prüfärzte oder Patienten hinsichtlich der Studientherapie erfolgte nicht. Einer hieraus potenziell resultierenden Verzerrung wurde bei bestimmten Endpunkten jedoch durch eine Verblindung des Personals im Zentrallabor bzw. der Pathologie als Endpunkterheber entgegengewirkt, sodass diesbezüglich eine differenzierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erforderlich ist und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht als hoch betrachtet wird.

Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie BFORE als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | OS | Ansprechen <sup>a</sup> | Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase | EFS | Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS | Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu | UE |
|--------|----|-------------------------|--|-----|------------------------------------|---|----|
| BFORE  | Ja | Ja                      | Ja   | Ja  | Ja                                 | Ja  | Ja |

a: Der Endpunkt Ansprechen umfasst für das MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> jeweils die Zeit bis zum Ansprechen und das Ansprechen nach 3, 6, 12 und 60 Monaten (MMR) bzw. 6, 12 und 60 Monaten (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) als Hauptanalysen.  
EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life Dimensions-Fragebogens; FACT-Leu: Functional-Assessment-of-Cancer Therapy-Leukemia-Fragebogen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup>: Tiefes molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht-schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind



- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht-schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-22: Operationalisierung von OS

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| BFORE  | <p>Das OS ist die Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Patienten, bei denen das Ereignis Tod nicht auftrat, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Die Dauer des OS berechnet sich aus dem Zeitpunkt des Todes oder dem Zensierungszeitpunkt minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Wochen. Auch bei Patienten, die die Studie abbrachen, wurde der Überlebensstatus im Rahmen des Long-Term-Follow-up alle drei Monate telefonisch ermittelt.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region. Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.</p> <p>Als Analysepopulation wird der Hauptanalyse die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Ergänzende Analyse</i></p> <p>Zusätzlich erfolgt auch eine Auswertung auf Basis der ITT-Population, die als ergänzende Analyse in Anhang 4-G betrachtet wird.</p> <p>Für ergänzende Analysen werden Kaplan-Meier-Plots in Anhang 4-G dargestellt.</p> |
| <p>ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population;<br/>OS: Gesamtüberleben</p> |  |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BFORE   | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Aufgrund ihrer klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit ist bei der Mortalität unbeachtet des offenen Studiendesigns nicht von einer Verzerrung auszugehen.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Durch die Betrachtung der mITT-Population als Hauptanalysepopulation ergibt sich keine Verletzung des ITT-Prinzips, da die Zugehörigkeit der Patienten zu dieser Population bereits vor der Randomisierung durch ihren Ph-Status festgelegt war. Aus den als ergänzende Analyse dargestellten Ergebnissen für die ITT-Population ist zudem ersichtlich, dass in beiden Analysepopulationen sehr ähnliche Ergebnisse vorliegen, sodass die Wahl der Analysepopulation hier keinen kritischen Einfluss hat.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war beim finalen Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-19). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE     | Bosutinib       |                               | Imatinib        |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                     | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>Hauptanalyse</b> |                 |                               |                 |                               |                                |
| <b>OS</b>           |                 |                               |                 |                               |                                |
| mITT                | 12/246<br>(4,9) | NA<br>[NA; NA]                | 14/241<br>(5,8) | NA<br>[NA; NA]                | 0,80<br>[0,37; 1,73]<br>0,5644 |

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Bosutinib, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

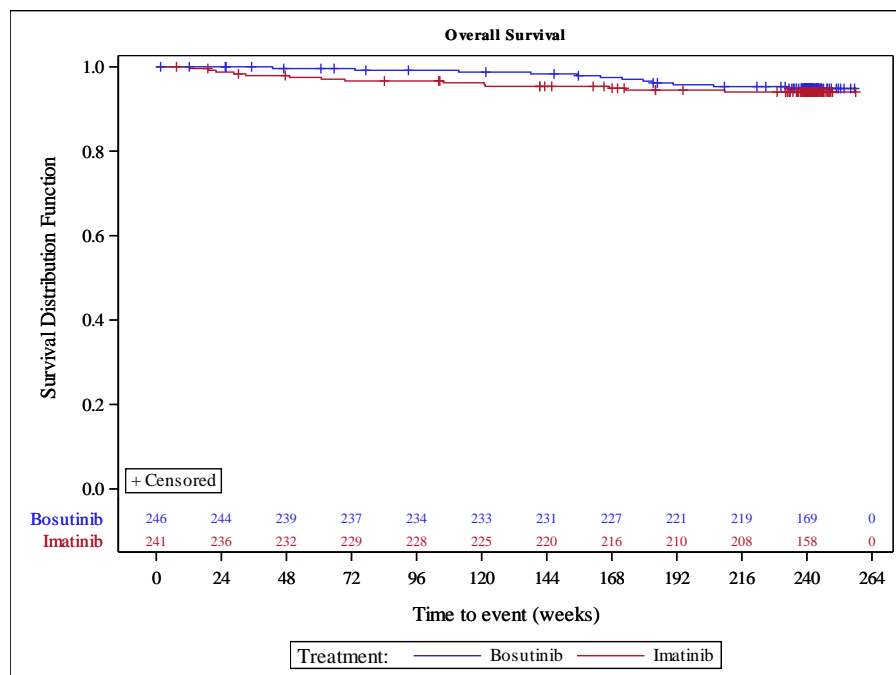


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (Studie BFORE, mITT-Population)  
mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

**4.3.1.3.1.2 Ansprechen– RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Ansprechen

| Studie            | Operationalisierung  |       |                               |     |   |                 |  |                   |  |       |  |      |                              |
|-------------------|--|-------|-------------------------------|-----|---|-----------------|--|-------------------|--|-------|--|------|------------------------------|
| BFORE             | <p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Das molekulare Ansprechen wurde bei allen Patienten mit typischen BCR-ABL-Transkripten<sup>a</sup> bestimmt und erfolgte mittels RT-qPCR zur Messung der Anzahl der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut durch ein Zentrallabor. Messzeitpunkte sind Screening, Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 und die Abschlussvisite der Studie. Die Bewertung des Ansprechens basiert auf dem Verhältnis von BCR-ABL- zu ABL-Transkripten. Eine Standardisierung wurde vom Zentrallabor durch Umrechnung auf den internationalen Standard (IS) der WHO vorgenommen.</p> <p>Berücksichtigt werden im Rahmen des molekularen Ansprechens das MMR, das MR<sup>4</sup> und das MR<sup>4,5</sup>. Diese sind wie folgt definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiefe</th> <th>Verhältnis von BCR-ABL zu ABL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMR</td> <td>≤ 0,1 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 3 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 3.000 ABL-Transkripten</td> </tr> <tr> <td>MR<sup>4</sup></td> <td>≤ 0,01 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 9.800 ABL-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 9.800 ABL-Transkripten</td> </tr> <tr> <td>MR<sup>4,5</sup></td> <td>≤ 0,0032 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4,5 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 30.990 ABL-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 30.990 ABL-Transkripten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sowohl für das MMR, als auch das MR<sup>4</sup> und das MR<sup>4,5</sup> erfolgt jeweils eine Betrachtung der Zeit bis zum Ansprechen und eine Responder-Analyse des Ansprechens nach 3, 6, 12 und 60 Monaten (MMR) bzw. nach 6, 12 und 60 Monaten (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) als Hauptanalyse. Ergänzend werden zudem jeweils eine Analyse für das Ansprechen zu Monat 9 und eine kumulative Analyse des Ansprechens innerhalb von 60 Monaten dargestellt.</p> <p>Der Anteil an Patienten mit einem MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> nach 3 (MMR), 6, 12 und 60 Monaten (MMR, MR<sup>4</sup>, MR<sup>4,5</sup>) beruht jeweils auf den Messungen der BCR-ABL-Transkripte bei der Visite zu Woche 12, 24, 48 bzw. Woche 240 der Studie.</p> <p>Das MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> innerhalb von 60 Monaten stellt jeweils eine kumulative Betrachtungsweise des Ansprechens bis Woche 240 der Studie dar. Bei dieser Betrachtungsweise werden Patienten, die bis Woche 240 ein Ansprechen erreichten, als Responder gewertet, unabhängig davon ob das Ansprechen zu Woche 240 selbst noch vorlag oder nicht.</p> <p><i>Zytogenetisches Ansprechen</i></p> <p>Das zytogenetische Ansprechen wurde bei allen Patienten mit Nachweis einer Ph<sup>+</sup> CML bestimmt und basiert auf dem prozentualen Anteil der Ph<sup>+</sup> Zellen im Knochenmark. Berücksichtigt wird im Rahmen des zytogenetischen Ansprechens das CCyR, welches als ergänzender Endpunkt betrachtet wird.</p> <p>Das CCyR ist wie folgt definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiefe</th> <th>Anteil der Ph<sup>+</sup> Zellen basierend auf der Analyse von 20-99 Metaphasen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CCyR</td> <td>Keine Ph<sup>+</sup> Zellen</td> </tr> </tbody> </table> | Tiefe | Verhältnis von BCR-ABL zu ABL | MMR | ≤ 0,1 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 3 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 3.000 ABL-Transkripten | MR <sup>4</sup> | ≤ 0,01 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 9.800 ABL-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 9.800 ABL-Transkripten | MR <sup>4,5</sup> | ≤ 0,0032 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4,5 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 30.990 ABL-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 30.990 ABL-Transkripten | Tiefe | Anteil der Ph <sup>+</sup> Zellen basierend auf der Analyse von 20-99 Metaphasen | CCyR | Keine Ph <sup>+</sup> Zellen |
| Tiefe             | Verhältnis von BCR-ABL zu ABL  |       |                               |     |   |                 |  |                   |  |       |  |      |                              |
| MMR               | ≤ 0,1 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 3 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 3.000 ABL-Transkripten  |       |                               |     |   |                 |  |                   |  |       |  |      |                              |
| MR <sup>4</sup>   | ≤ 0,01 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 9.800 ABL-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 9.800 ABL-Transkripten   |       |                               |     |   |                 |  |                   |  |       |  |      |                              |
| MR <sup>4,5</sup> | ≤ 0,0032 % BCR-ABL-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4,5 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 30.990 ABL-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 30.990 ABL-Transkripten   |       |                               |     |   |                 |  |                   |  |       |  |      |                              |
| Tiefe             | Anteil der Ph <sup>+</sup> Zellen basierend auf der Analyse von 20-99 Metaphasen   |       |                               |     |   |                 |  |                   |  |       |  |      |                              |
| CCyR              | Keine Ph <sup>+</sup> Zellen   |       |                               |     |   |                 |  |                   |  |       |  |      |                              |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>Die Untersuchung von Knochenmarksaspirat wurde lokal durchgeführt und erfolgte, soweit zutreffend, in Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 192, 216 und 240, jedoch nach Erreichen des CCyR nur noch alle 12 Monate. Nach Erreichen eines MMR waren weitere Untersuchungen von Knochenmarksaspirat, solange keine klinische Notwendigkeit oder ein Verlust des MRR vorlag, nicht länger erforderlich und das CCyR konnte unter Verwendung des Datums des MMR imputiert werden. Standen für einen bestimmten Zeitpunkt, zu dem ein MMR erreicht worden war, &lt; 20 Metaphasen zur Verfügung (ohne Ph<sup>+</sup> Zellen) oder lag keine zytogenetische Untersuchung vor, dann wurde das CCyR durch das MMR imputiert.</p> <p>Es wird sowohl die Zeit bis zum CCyR als auch das CCyR innerhalb von 60 Monaten berücksichtigt. Letzteres stellt eine kumulative Betrachtungsweise des Ansprechens bis Woche 240 der Studie dar (vgl. Angaben beim molekularen Ansprechen). Auf eine Auswertung des CCyR nach 3, 6, 12 bzw. 60 Monaten wird aufgrund der Tatsache, dass das molekulare Ansprechen den maßgeblichen Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle darstellt, verzichtet.</p> <p><i>Hauptanalysen</i></p> <p>Für das MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> wird jeweils die Zeit bis zum Ansprechen und das Ansprechen nach 3, 6, 12 und 60 Monaten (MMR) bzw. nach 6, 12 und 60 Monaten (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) als maßgeblich betrachtet.</p> <p>Die Auswertung der Zeit bis zum Ansprechen erfolgt jeweils als Ereigniszeitanalyse anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken durch die Ereignisse (Competing Risk Events) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress), Progress und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region ausgewertet (Hazard Ratio und p-Wert). Patienten ohne Ansprechen werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung des molekularen Ansprechens zensiert. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wird jeweils ausschließlich unter Berücksichtigung der Patienten, die ein Ansprechen erreichten, berechnet.</p> <p>Die Auswertung des Ansprechens nach 3, 6, 12 und 60 Monaten erfolgt jeweils als Responder-Analyse anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für Sokal-Score und geografische Region. Als Effektmaß wird das dementsprechend adjustierte relative Risiko angegeben.</p> <p>Als Analysepopulation wird den Hauptanalysen die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p>Für Ereigniszeitanalysen denen ein Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodell zugrunde liegt, werden kumulative Inzidenz-Plots dargestellt.</p> <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <p>Ergänzend werden auch Responder-Analysen für das MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> nach 9 Monaten und innerhalb von 60 Monaten für die mITT-Population betrachtet. Hierbei wird dasselbe Modell wie für die Responder-Analysen des Ansprechens nach 3, 6, 12 und 60 Monaten zugrunde gelegt.</p> <p>Für das MMR wird zudem die Dauer des Ansprechens der Responder in der mITT-Population anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region berechnet. Patienten ohne Verlust des Ansprechens werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung des molekularen Ansprechens zensiert. Zur Bestimmung der medianen Dauer des MRR werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Zusätzlich wird eine Analyse unter Berücksichtigung aller Patienten durchgeführt, bei der die Dauer des Ansprechens der Non-Responder als 0 gewertet wird.</p> <p>Darüber hinaus wird die Zeit bis zum CCyR sowie das CCyR innerhalb von 60 Monaten betrachtet. Die Analyse der Zeit bis zum CCyR erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells analog zu den Analysen der Zeit bis zum MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup>. Das CCyR innerhalb von 60 Monaten erfolgt als Responder-</p> |

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
|  | <p>Analyse anhand eines logistischen Regressionsmodells analog zu den Responder-Analysen für das MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup>.</p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wird mittels eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region für die mITT-Population berechnet und in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Für ergänzende Analysen werden Kaplan-Meier-Plots und kumulative Inzidenz-Plots in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden alle oben genannten Auswertungen auf Basis der ITT-Population ergänzend in Anhang 4-G betrachtet.</p> |
| <p>a: Typische BCR-ABL-Transkripte sind b2a2 und b3a2.</p> <p>ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; cDNA: Komplementäre Desoxyribonukleinsäure; CML: Chronische myeloische Leukämie, IS: Internationaler Standard; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup>: Tiefes molekulares Ansprechen; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom-positiv; RT-qPCR: Reverse-Transkriptase-quantitative-Polymerase-Kettenreaktion; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> |   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BFORE  | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die im Rahmen des vorliegenden Endpunktes betrachteten Zielgrößen gelten als Standardkriterien für die Bewertung von CML-Therapien. Wenngleich es sich bei der Studie BFORE um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen. Somit liegt eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt Gesamtüberleben,

Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Beobachtungsdauer für das molekulare Ansprechen war beim vorliegenden Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-19). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt Ansprechen nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird sowohl für das molekulare als auch für das zytogenetische Ansprechen als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         |   | Imatinib          |   | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|-------------------|---|-------------------|---|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] | n/N<br>(%)        | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] |                                |
| <b>Hauptanalyse</b>  |                   |   |                   |   |                                |
| <b>Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)</b>              |                   |   |                   |   |                                |
| mITT   | 182/246<br>(74,0) | 36,1<br>[11,9; 241,9]                         | 158/241<br>(65,6) | 47,7<br>[12,1; 216,1]                         | 1,32<br>[1,08; 1,63]<br>0,0123 |
| <b>Zeit bis zum MR<sup>4</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)</b>   |                   |   |                   |   |                                |
| mITT   | 145/246<br>(58,9) | 83,7<br>[12,4; 244,3]                         | 120/241<br>(49,8) | 84,4<br>[23,6; 241,9]                         | 1,32<br>[1,04; 1,68]<br>0,0268 |
| <b>Zeit bis zum MR<sup>4,5</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)</b> |                   |   |                   |   |                                |
| mITT   | 119/246<br>(48,4) | 108,0<br>[24,1; 242,1]                        | 93/241<br>(38,6)  | 120,4<br>[24,6; 240,7]                        | 1,38<br>[1,06; 1,81]<br>0,0225 |
| <b>Ergänzende Analyse</b>  |                   |   |                   |   |                                |
| <b>Zeit bis zum CCyR</b>   |                   |   |                   |   |                                |
| mITT   | 205/246<br>(83,3) | 24,0<br>[11,4; 120,7]                         | 185/241<br>(76,8) | 24,3<br>[11,4; 96,6]                          | 1,35<br>[1,11; 1,64]<br>0,0047 |



| Studie<br>BFORE   | Bosutinib  |   | Imatinib   |   | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert |
|---|------------|---|------------|---|-------------------------|
|   | n/N<br>(%) | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] | n/N<br>(%) | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] |                         |
| a: Mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Patienten, die ein Ansprechen erreichten.<br>CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum;<br>Min: Minimum; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen;<br>MR <sup>4</sup> / MR <sup>4,5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |            |   |            |   |                         |

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen zeigen sich in allen Operationalisierungen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten des Bosutinib-Arms im Vergleich zum Imatinib-Arm. Die Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod) wird im Median im Bosutinib-Arm etwa drei Monate früher erreicht als im Imatinib-Arm. Das HR [95 %-KI] ist 1,32 [1,08; 1,63], der p-Wert ist 0,0123. Das HR liegt auch für die weiteren Operationalisierungen jeweils bei etwa 1,3, die positiven Behandlungseffekte zeigen also auch eine vergleichbare Größe.

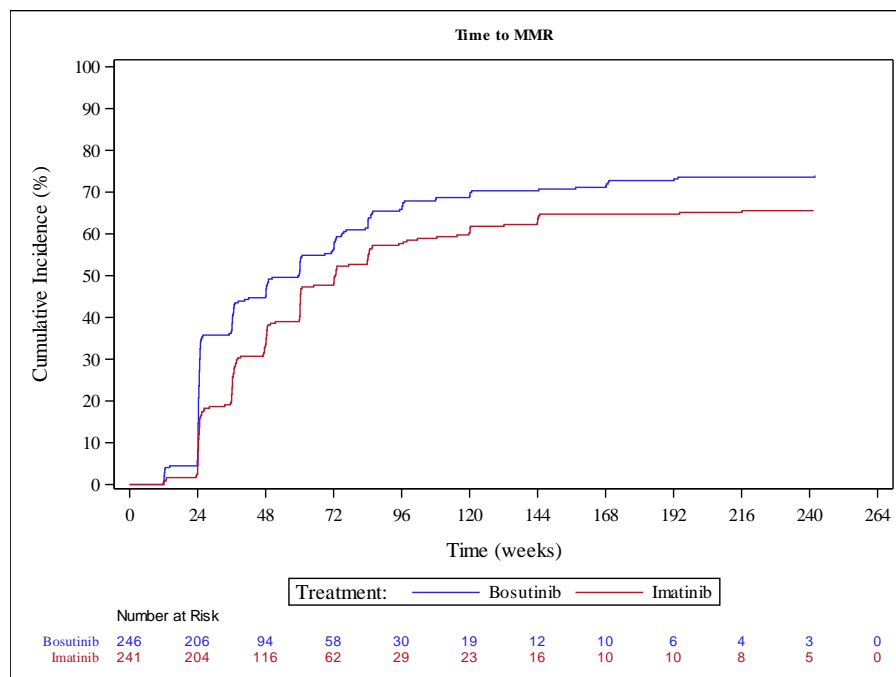


Abbildung 4: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zum MMR (Studie BFORE, mITT-Population)

MMR: Gutes molekulares Ansprechen; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

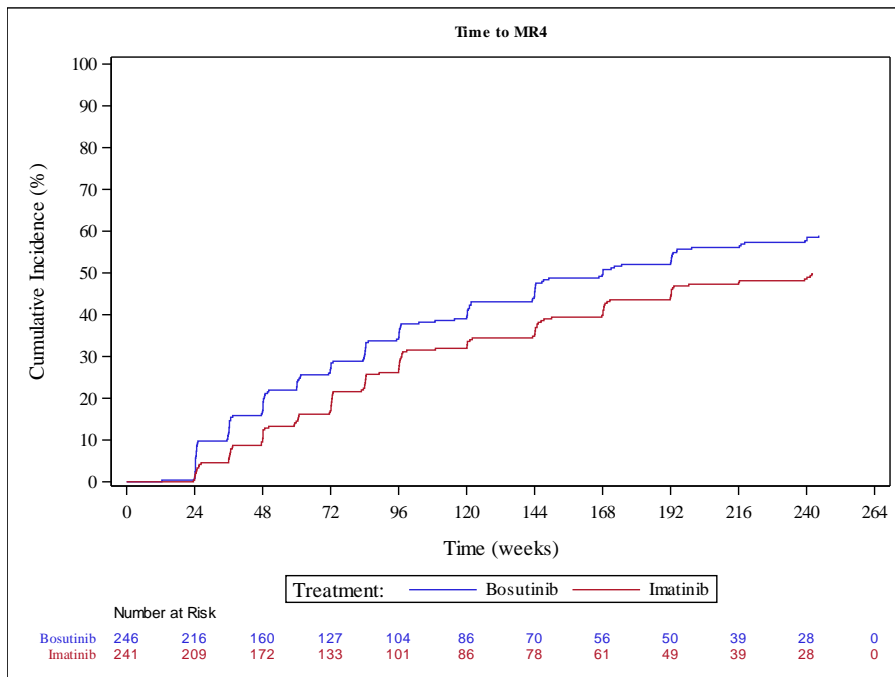


Abbildung 5: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zum MR<sup>4</sup> (Studie BFORE, mITT-Population)

MR<sup>4</sup>: Tiefes molekulares Ansprechen; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

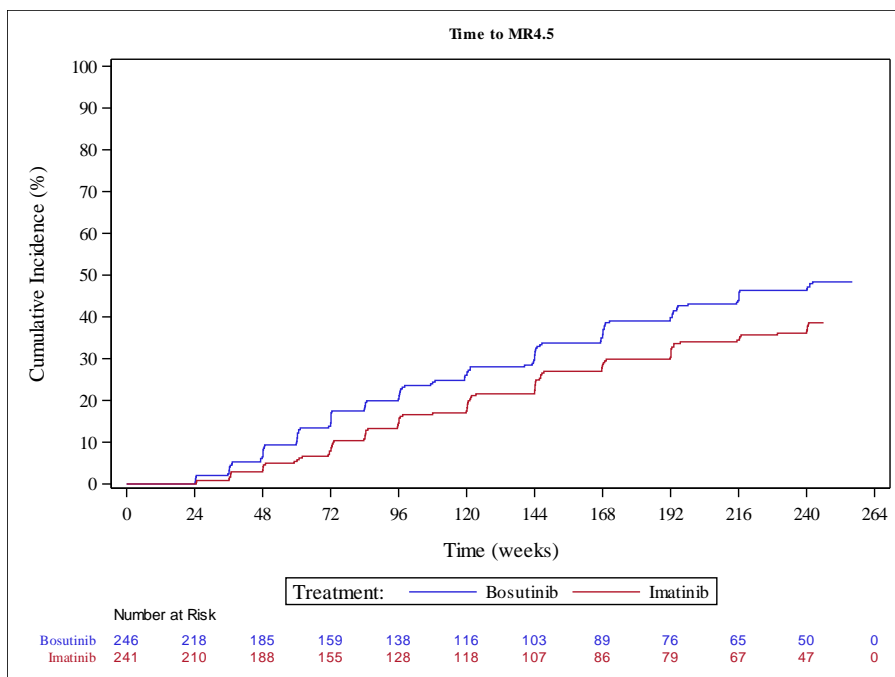


Abbildung 6: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zum MR<sup>4,5</sup> (Studie BFORE, mITT-Population)

MR<sup>4,5</sup>: Tiefes molekulares Ansprechen; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

Tabelle 4-28: Ergebnisse für MMR (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         | Imatinib          | RR [95 %-KI]<br>p-Wert        |
|---|-------------------|-------------------|-------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        |                               |
| <b>Hauptanalyse</b>   |                   |                   |                               |
| <b>MMR nach 60 Monaten</b>  |                   |                   |                               |
| mITT  | 132/246<br>(53,7) | 122/241<br>(50,6) | 1,06 [0,89; 1,25]<br>0,5052   |
| <b>MMR nach 12 Monaten</b>  |                   |                   |                               |
| mITT  | 116/246<br>(47,2) | 89/241<br>(36,9)  | 1,28 [1,04; 1,58]<br>0,0204   |
| <b>MMR nach 6 Monaten</b>   |                   |                   |                               |
| mITT  | 86/246<br>(35,0)  | 44/241<br>(18,3)  | 1,92 [1,40; 2,64]<br>< 0,0001 |
| <b>MMR nach 3 Monaten</b>   |                   |                   |                               |
| mITT  | 10/246<br>(4,1)   | 4/241<br>(1,7)    | 2,44 [0,77; 7,72]<br>0,1291   |
| <b>Ergänzende Analyse</b>   |                   |                   |                               |
| <b>MMR nach 9 Monaten</b>   |                   |                   |                               |
| mITT  | 104/246<br>(42,3) | 71/241<br>(29,5)  | 1,44 [1,13; 1,83]<br>0,0032   |
| <b>Kumulatives MMR</b>  |                   |                   |                               |
| mITT  | 182/246<br>(74,0) | 158/241<br>(65,6) | 1,13 [1,01; 1,27]<br>0,0390   |
| KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko |                   |                   |                               |

Die Responder-Analysen für MMR zu festen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn zeigen ebenfalls, dass die Patienten im Bosutinib-Arm zu den frühen Zeitpunkten deutlich häufiger ansprechen. Der Anteil der Patienten mit einem MMR ist nach 3 und 6 Monaten im Bosutinib-Arm doppelt so hoch wie im Imatinib-Arm. Die Anteile der Ansprecher in den beiden Behandlungsarmen nähern sich im späteren Verlauf an, wobei der numerische Vorteil auch nach 5 Jahren Behandlung erhalten bleibt. Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigt sich nach 60 Monaten Behandlung nicht.

Die statistisch signifikant höheren Ansprechraten nach 6 und 12 Monaten der Behandlung zeigen einen Vorteil der Behandlung mit Bosutinib nach 6 Monaten: RR [95 %-KI]: 1,92 [1,40; 2,64];  $p < 0,0001$ ; und nach 12 Monaten: RR [95 %-KI]: 1,28 [1,04; 1,58];

p = 0,0204). Dieser Vorteil zeigt sich auch in den ergänzenden Analysen zum Ansprechen nach 9 Monaten und zum kumulativen MMR.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Dauer des MMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>Ergänzende Analyse</b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>Dauer des MMR (nur Responder)</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 13/182<br>(7,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 11/158<br>(7,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,09<br>[0,49; 2,44]<br>0,8348 |
| <b>Dauer des MMR (alle Patienten)<sup>a</sup></b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 77/246<br>(31,3) | NA<br>[NA; NA]                | 94/241<br>(39,0) | NA<br>[NA; NA]                | 0,79<br>[0,59; 1,07]<br>0,0767 |
| a: Bei Patienten ohne Ansprechen wurde eine Dauer des Ansprechens von Null angenommen.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                  |                               |                  |                               |                                |

Hinsichtlich der Dauer des Ansprechens zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für MR<sup>4</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE                       | Bosutinib        | Imatinib         | RR [95 %-KI]<br>p-Wert      |
|---------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------|
|                                       | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       |                             |
| <b>Hauptanalyse</b>                   |                  |                  |                             |
| <b>MR<sup>4</sup> nach 60 Monaten</b> |                  |                  |                             |
| mITT                                  | 92/246<br>(37,4) | 81/241<br>(33,6) | 1,11 [0,87; 1,42]<br>0,3925 |
| <b>MR<sup>4</sup> nach 12 Monaten</b> |                  |                  |                             |
| mITT                                  | 51/246<br>(20,7) | 29/241<br>(12,0) | 1,72 [1,12; 2,63]<br>0,0123 |
| <b>MR<sup>4</sup> nach 6 Monaten</b>  |                  |                  |                             |
| mITT                                  | 24/246<br>(9,8)  | 11/241<br>(4,6)  | 2,11 [1,06; 4,20]<br>0,0334 |

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         | Imatinib          | RR [95 %-KI]<br>p-Wert      |
|--|-------------------|-------------------|-----------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        |                             |
| <b>Ergänzende Analyse</b>  |                   |                   |                             |
| <b>MR<sup>4</sup> nach 9 Monaten</b>   |                   |                   |                             |
| mITT   | 34/246<br>(13,8)  | 20/241<br>(8,3)   | 1,64 [0,97; 2,78]<br>0,0631 |
| <b>Kumulatives MR<sup>4</sup></b>  |                   |                   |                             |
| mITT   | 145/246<br>(58,9) | 120/241<br>(49,8) | 1,19 [1,01; 1,40]<br>0,0407 |
| KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4,5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko |                   |                   |                             |

Auch für das MR<sup>4</sup> zeigt sich analog zum MMR ein häufigeres früheres Ansprechen, die Größe des Effektes verringert sich über die Zeit, die Effektrichtung bleibt jedoch erhalten. Zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlungsbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (RR [95 %-KI]: 2,11 [1,06; 4,20]; p = 0,0334). Ebenso zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Bosutinib-Arm zum Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlungsbeginn (RR [95 %-KI]: 1,72 [1,12; 2,63]; p = 0,0123).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für MR<sup>4,5</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE                         | Bosutinib        | Imatinib         | RR [95 %-KI]<br>p-Wert       |
|---|------------------|------------------|------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       |                              |
| <b>Hauptanalyse</b>                     |                  |                  |                              |
| <b>MR<sup>4,5</sup> nach 60 Monaten</b> |                  |                  |                              |
| mITT                                    | 63/246<br>(25,6) | 52/241<br>(21,6) | 1,19 [0,86; 1,64]<br>0,3000  |
| <b>MR<sup>4,5</sup> nach 12 Monaten</b> |                  |                  |                              |
| mITT                                    | 20/246<br>(8,1)  | 8/241<br>(3,3)   | 2,43 [1,09; 5,44]<br>0,0301  |
| <b>MR<sup>4,5</sup> nach 6 Monaten</b>  |                  |                  |                              |
| mITT                                    | 5/246<br>(2,0)   | 2/241<br>(0,8)   | 2,42 [0,46; 12,64]<br>0,2936 |
| <b>Ergänzende Analyse</b>               |                  |                  |                              |
| <b>MR<sup>4,5</sup> nach 9 Monaten</b>  |                  |                  |                              |
| mITT                                    | 11/246<br>(4,5)  | 7/241<br>(2,9)   | 1,52 [0,60; 3,88]<br>0,3807  |

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         | Imatinib         | RR [95 %-KI]<br>p-Wert      |
|--|-------------------|------------------|-----------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)       |                             |
| <b>Kumulatives MR<sup>4,5</sup></b>  |                   |                  |                             |
| mITT   | 119/246<br>(48,4) | 93/241<br>(38,6) | 1,26 [1,02; 1,54]<br>0,0282 |
| KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4,5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko |                   |                  |                             |

Auch für das MR<sup>4,5</sup> zeigt sich analog zum MMR ein häufigeres früheres Ansprechen, die Größe des Effektes verringert sich über die Zeit, die Effektrichtung bleibt jedoch erhalten. Ein statistischer Vorteil für den Bosutinib-Arm gegenüber den Imatinib-Arm zeigt sich für den Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlungsbeginn (RR [95 %-KI]: 2,43 [1,09; 5,44]; p = 0,0301).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für CCyR (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         | Imatinib          | RR [95 %-KI]<br>p-Wert      |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        |                             |
| <b>Ergänzende Analyse</b>   |                   |                   |                             |
| <b>Kumulatives CCyR</b>   |                   |                   |                             |
| mITT  | 205/246<br>(83,3) | 185/241<br>(76,8) | 1,09 [0,99; 1,19]<br>0,0678 |
| CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko |                   |                   |                             |

Für das CCyR zeigt sich ebenfalls ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Bosutinib.

#### 4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| BFORE  | Die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem ein Übergang in die AP oder BK festgestellt wurde. |

| Studie  | Operationalisierung  |  |  |    |   |    |   |
|---|--|--|--|----|---|----|---|
|   | <p>Patienten, die die Behandlung beendeten, bevor eine Transformation erfolgte, wurden zum Zeitpunkt der letzten gültigen hämatologischen Beurteilung zensiert.</p> <p>Ein Übergang in die AP und in die BK sind wie folgt definiert:</p> <table border="1" data-bbox="370 383 1401 674"> <thead> <tr> <th data-bbox="370 383 523 427"></th> <th data-bbox="529 383 1401 427">Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="370 436 523 517">BK</td> <td data-bbox="529 436 1401 517"> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 30\%</math></li> <li>– Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="370 526 523 674">AP</td> <td data-bbox="529 526 1401 674"> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark <math>&gt; 30\%</math> bei einem Blastenanteil <math>&lt; 30\%</math></li> <li>– Basophilenanteil im Blut <math>\geq 20\%</math></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Ob Kriterien für eine Transformation in die AP/ BK vorlagen, wurde bei allen Visiten, bei denen eine hämatologische Untersuchung zur Verfügung stand, unabhängig davon, ob sie im Labor des Studienzentrums oder in einem anderen lokalen Labor durchgeführt wurde, bewertet (Woche 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 192, 216, 240 und Abschlussvisite).</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Die Auswertung für die Transformation in die AP/ BK als auch für die Transformation in die BK erfolgt anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken durch die Ereignisse (Competing Risk Events) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region (Hazard Ratio und p-Wert). Die mediane Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK bzw. in die BK wird ausschließlich unter Berücksichtigung der Patienten, bei denen eine Transformation in die AP/ BK bzw. in die BK vorlag, berechnet.</p> <p>Als Analysepopulation wird der Hauptanalyse die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p>Für Ereigniszeitanalysen, denen ein Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodell zugrunde liegt, werden kumulative Inzidenz-Plots dargestellt.</p> <p><i>Ergänzende Analyse</i></p> <p>Zusätzlich erfolgt in Anhang 4-G auch eine Auswertung auf Basis der ITT-Population, die als ergänzende Analyse betrachtet wird.</p> |  | Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien | BK | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 30\%</math></li> <li>– Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz</li> </ul> | AP | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark <math>&gt; 30\%</math> bei einem Blastenanteil <math>&lt; 30\%</math></li> <li>– Basophilenanteil im Blut <math>\geq 20\%</math></li> </ul> |
|   | Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien   |  |  |    |   |    |   |
| BK  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 30\%</math></li> <li>– Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz</li> </ul>  |  |  |    |   |    |   |
| AP  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark <math>&gt; 30\%</math> bei einem Blastenanteil <math>&lt; 30\%</math></li> <li>– Basophilenanteil im Blut <math>\geq 20\%</math></li> </ul>  |  |  |    |   |    |   |
| <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population</p> |  |  |  |    |   |    |   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BFORE  | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Wenngleich es sich bei der Studie BFORE um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, durch welches die notwendigen Untersuchungen zur Bewertung dieses Endpunktes durchgeführt wurden, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen. Somit liegt eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt Gesamtüberleben, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase wird als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib      |   | Imatinib       |   | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|----------------|---|----------------|---|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)     | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] | n/N<br>(%)     | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] |                                |
| <b>Hauptanalyse</b>   |                |   |                |   |                                |
| <b>Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)</b> |                |   |                |   |                                |
| mITT  | 6/246<br>(2,4) | 5,1<br>[1,1; 90,1]                            | 7/241<br>(2,9) | 12,3<br>[1,1; 36,3]                           | 0,84<br>[0,29; 2,45]<br>0,7544 |



| Studie<br>BFORE   | Bosutinib      |   | Imatinib       |   | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert         |
|---|----------------|---|----------------|---|---------------------------------|
|   | n/N<br>(%)     | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] | n/N<br>(%)     | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] |                                 |
| <b>Zeit bis zur Transformation in die BK (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse<br/>Therapieabbruch, Progress und Tod)</b>  |                |   |                |   |                                 |
| mITT  | 3/246<br>(1,2) | 24,4<br>[8,6; 90,1]                           | 1/241<br>(0,4) | 16,1<br>[16,1; 16,1]                          | 2,89<br>[0,30; 28,03]<br>0,3363 |
| a: Mediane Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK bzw. BK bei Patienten, bei denen eine Transformation in die AP/ BK bzw. BK auftrat.<br>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum;<br>mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                |   |                |   |                                 |

Hinsichtlich der Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

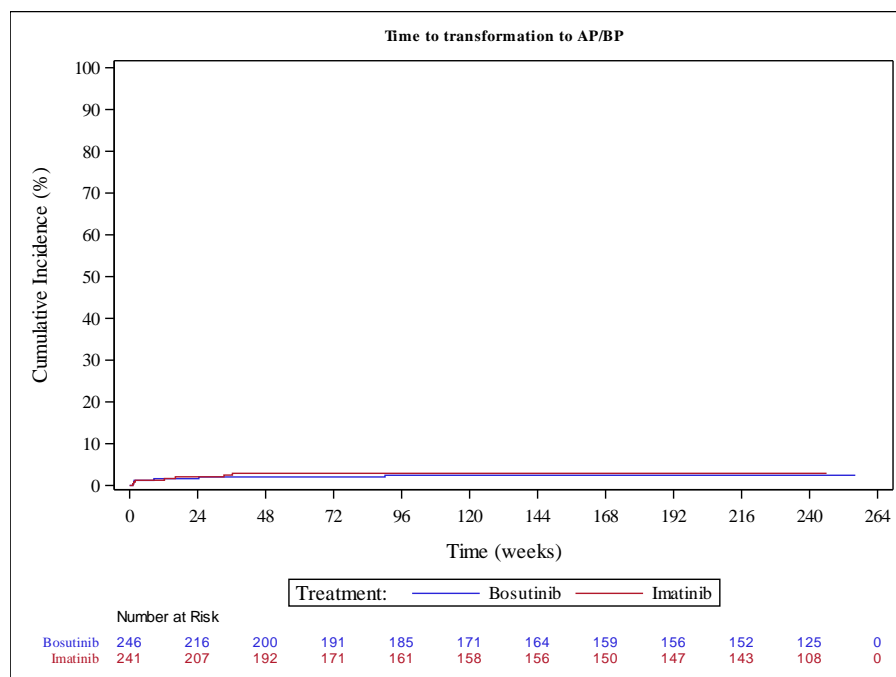


Abbildung 7: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (Studie BFORE, mITT-Population)

AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

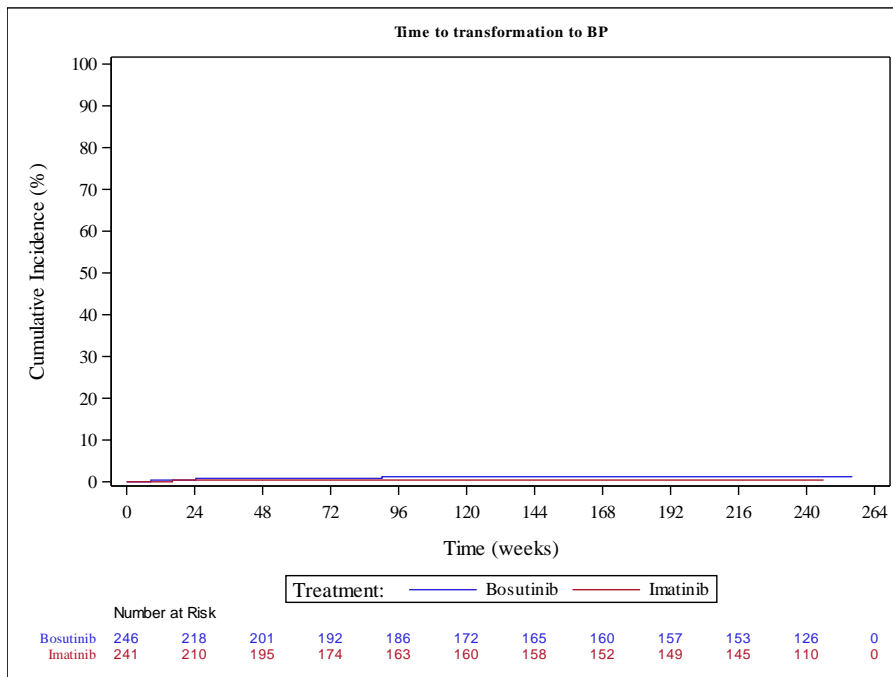


Abbildung 8: Kumulative-Inzidenz-Plot für Zeit bis zur Transformation in die BK (Studie BFORE, mITT-Population)

BK: Blastenkrise; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

#### 4.3.1.3.1.4 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EFS

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| BFORE  | <p>Das EFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod aus jeglichem Grund</li> <li>- Transformation in die AP/ BK</li> <li>- Verlust des CCyR oder des CHR (bzw. bei Patienten, die kein CHR erreicht haben: Verdopplung der Leukozyten über <math>\geq 1</math> Monat auf einen Wert <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> <p>Patienten, für die keines der Ereignisse dokumentiert wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten validen hämatologischen bzw. der letzten zytogenetischen Messung zensiert, wobei der frühere von beiden Zeitpunkten gewählt wurde.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung des konkurrierenden Risikos durch das Ereignis (Competing Risk Event) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region (Hazard Ratio und p-Wert). Die mediane Zeit bis zu einem Ereignis wird ausschließlich unter Berücksichtigung der Patienten, bei denen ein Ereignis vorlag, berechnet.</p> <p>Als Analysepopulation wird der Hauptanalyse die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> |

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
|  | Für Ereigniszeitanalysen, denen ein Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodell zugrunde liegt, werden kumulative Inzidenz-Plots dargestellt.<br><br><i>Ergänzende Analyse</i><br>Zusätzlich erfolgt in Anhang 4-G auch eine Auswertung auf Basis der ITT-Population, die als ergänzende Analyse betrachtet wird. |
| AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population |  |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BFORE   | Niedrig                               | Ja <sup>a</sup>             | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| a: Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde für die im Endpunkt enthaltenen Morbiditätskomponenten sichergestellt.<br>EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das ereignisfreie Überleben ist ein kombinierter Endpunkt und setzt sich aus einer Mortalitäts- sowie aus Morbiditätskomponenten zusammen. Die Mortalitätskomponente ist trotz fehlender Verblindung als unverzerrt zu betrachten (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Hinsichtlich der Morbiditätskomponenten wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen zur Bewertung dieser Komponenten durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen. Hier liegt somit eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt Gesamtüberleben, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt ereignisfreies Überleben nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ereignisfreies Überleben wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib       |   | Imatinib         |   | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|-----------------|---|------------------|---|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)      | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] |                                |
| <b>Hauptanalyse</b>   |                 |   |                  |   |                                |
| <b>EFS (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)</b>  |                 |   |                  |   |                                |
| mITT  | 17/246<br>(6,9) | 24,4<br>[1,1; 232,4]                          | 25/241<br>(10,4) | 33,0<br>[1,1; 134,9]                          | 0,64<br>[0,35; 1,17]<br>0,1497 |
| a: Mediane Zeit bis zu einem relevanten Ereignis, bei Patienten, bei denen ein solches Ereignis auftrat.<br>EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                 |   |                  |   |                                |

Für den Endpunkt ereignisfreies Überleben zeigt sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Bosutinib, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

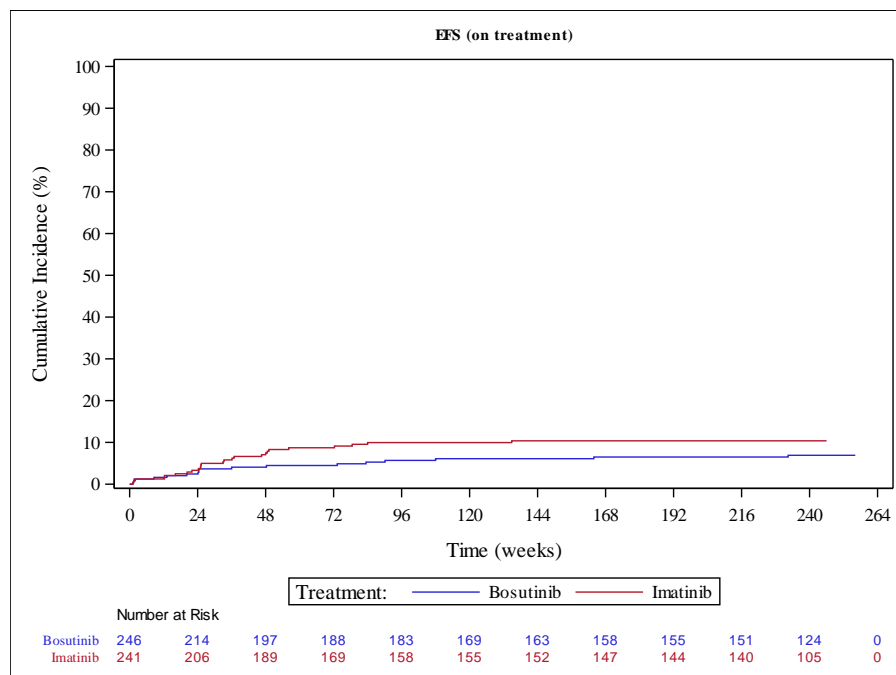


Abbildung 9: Kumulative-Inzidenz-Plot für EFS (Studie BFORE, mITT-Population)

EFS: Ereignisfreies Überleben; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

**4.3.1.3.1.5 EQ-5D VAS– RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von EQ-5D VAS

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| BFORE   | <p>Die EQ-5D VAS wurde im Rahmen des EQ-5D VAS-Fragebogens erhoben, indem die Patienten ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) bewerteten. Die Erhebung erfolgte beim Screening, zu Baseline und zu Woche 1, 12, 24, 36, 48, und danach alle 3 Monate bzw. bei Therapieabbruch.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Als maßgebliche Analyse der EQ-5D VAS wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert<sup>a</sup> um <math>\geq 7</math> Punkte betrachtet. Diese erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.</p> <p>Als Analysepopulation wird den maßgeblichen Analysen die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <p>Zusätzlich werden als ergänzende Analysen die Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte und um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite als alternative MID betrachtet. Die Analyse erfolgt analog zur Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 7</math> Punkte auf Basis der mITT-Population.</p> <p>Darüber hinaus wird anhand eines MMRM der Einfluss der Studientherapie auf die Änderung der EQ-5D VAS von ihrem Ausgangswert<sup>a</sup> bei allen geplanten Visiten von Monat 3 bis Monat 54 analysiert. Das Modell umfasst als „fixed effects“ den Ausgangswert der EQ-5D VAS (Baseline) sowie die Faktoren Sokal-Score (hohes vs. mittleres vs. geringes Risiko), Region (Region 1 vs. 2 vs. 3), Behandlung (Bosutinib vs. Imatinib), Visite (Monat 3 vs. 6 vs. 9 vs. 12 vs. 15 vs. 18 vs. 21 vs. 24) sowie die Interaktion aus Behandlung und Visite. Die verwendete Kovarianz-Matrix ist als „unstructured“ festgelegt.</p> <p>Für ergänzende Analysen werden Kaplan-Meier-Plots in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zudem werden auch alle oben genannten Auswertungen basierend auf der ITT-Population als ergänzende Analysen in Anhang 4-G betrachtet.</p> |
| <p>a: Der Ausgangswert (Baseline) wurde als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation definiert.<br/>           EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; MID: Minimal Important Difference; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures</p> |   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BFORE   | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Hoch                          |
| ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt Gesamtüberleben, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Beobachtungsdauer für die EQ-5D VAS war beim vorliegenden Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-19). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt EQ-5D VAS nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird für EQ-5D VAS aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-41: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (mITT-Population, Bosutinib-Arm)

| Studie<br>BFORE |     | Bosutinib                             |
|-----------------|-----|---------------------------------------|
| Zeitpunkt       | N   | Patienten mit vorliegender Skala n(%) |
|                 |     | EQ-5D VAS                             |
| Baseline        | 246 | 239 (97,2)                            |
| Monat 3         | 246 | 220 (89,4)                            |
| Monat 6         | 246 | 212 (86,2)                            |
| Monat 9         | 246 | 195 (79,3)                            |
| Monat 12        | 245 | 191 (78,0)                            |

| <b>Studie<br/>BFORE</b> |          | <b>Bosutinib</b>                                 |
|-------------------------|----------|--|
| <b>Zeitpunkt</b>        | <b>N</b> | <b>Patienten mit vorliegender Skala<br/>n(%)</b> |
|                         |          | <b>EQ-5D VAS</b>                                 |
| Monat 15 (FU Monat 3)   | 245      | 188 (76,7)                                       |
| Monat 18 (FU Monat 6)   | 245      | 186 (75,9)                                       |
| Monat 21 (FU Monat 9)   | 244      | 183 (75,0)                                       |
| Monat 24 (FU Monat 12)  | 244      | 181 (74,2)                                       |
| Monat 27 (FU Monat 15)  | 244      | 166 (68,0)                                       |
| Monat 30 (FU Monat 18)  | 243      | 169 (69,5)                                       |
| Monat 33 (FU Monat 21)  | 243      | 163 (67,1)                                       |
| Monat 36 (FU Monat 24)  | 242      | 162 (66,9)                                       |
| Monat 42 (FU Monat 30)  | 240      | 156 (65,0)                                       |
| Monat 48 (FU Monat 36)  | 236      | 153 (64,8)                                       |
| Monat 54 (FU Monat 42)  | 235      | 147 (62,6)                                       |

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; FU: Follow-up; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

Tabelle 4-42: Anteil der Patientinnen mit Bewertung der EQ-5D VAS (mITT-Population, Imatinib-Arm)

| <b>Studie<br/>BFORE</b> |          | <b>Imatinib</b>                                  |
|-------------------------|----------|--|
| <b>Zeitpunkt</b>        | <b>N</b> | <b>Patienten mit vorliegender Skala<br/>n(%)</b> |
|                         |          | <b>EQ-5D VAS</b>                                 |
| Baseline                | 241      | 233 (96,7)                                       |
| Monat 3                 | 241      | 223 (92,5)                                       |
| Monat 6                 | 238      | 200 (84,0)                                       |
| Monat 9                 | 236      | 188 (79,7)                                       |
| Monat 12                | 236      | 191 (80,9)                                       |
| Monat 15 (FU Monat 3)   | 235      | 169 (71,9)                                       |
| Monat 18 (FU Monat 6)   | 233      | 166 (71,2)                                       |
| Monat 21 (FU Monat 9)   | 233      | 162 (69,5)                                       |
| Monat 24 (FU Monat 12)  | 233      | 159 (68,2)                                       |
| Monat 27 (FU Monat 15)  | 232      | 157 (67,7)                                       |

| Studie<br>BFORE        |     | Imatinib                                 |
|------------------------|-----|--|
| Zeitpunkt              | N   | Patienten mit vorliegender Skala<br>n(%) |
|                        |     | EQ-5D VAS                                |
| Monat 30 (FU Monat 18) | 232 | 155 (66,8)                               |
| Monat 33 (FU Monat 21) | 230 | 158 (68,7)                               |
| Monat 36 (FU Monat 24) | 230 | 150 (65,2)                               |
| Monat 42 (FU Monat 30) | 229 | 147 (64,2)                               |
| Monat 48 (FU Monat 36) | 228 | 147 (64,5)                               |
| Monat 54 (FU Monat 42) | 227 | 143 (63,0)                               |

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; FU: Follow-up; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

Tabelle 4-43: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>Hauptanalyse</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 7</math> Punkte</b>                  |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 110/246<br>(44,7) | 221,6<br>[84,7; NA]           | 100/241<br>(41,5) | NA<br>[108,3; NA]             | 1,07<br>[0,82; 1,41]<br>0,6096 |
| <b>Ergänzende Analyse</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</b>                 |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 103/246<br>(41,9) | 240,6<br>[110,3; NA]          | 94/241<br>(39,0)  | NA<br>[132,9; NA]             | 1,04<br>[0,78; 1,38]<br>0,7838 |
| <b>EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite</b> |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 72/246<br>(29,3)  | NA<br>[241,0; NA]             | 62/241<br>(25,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,09<br>[0,78; 1,54]<br>0,6084 |

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.



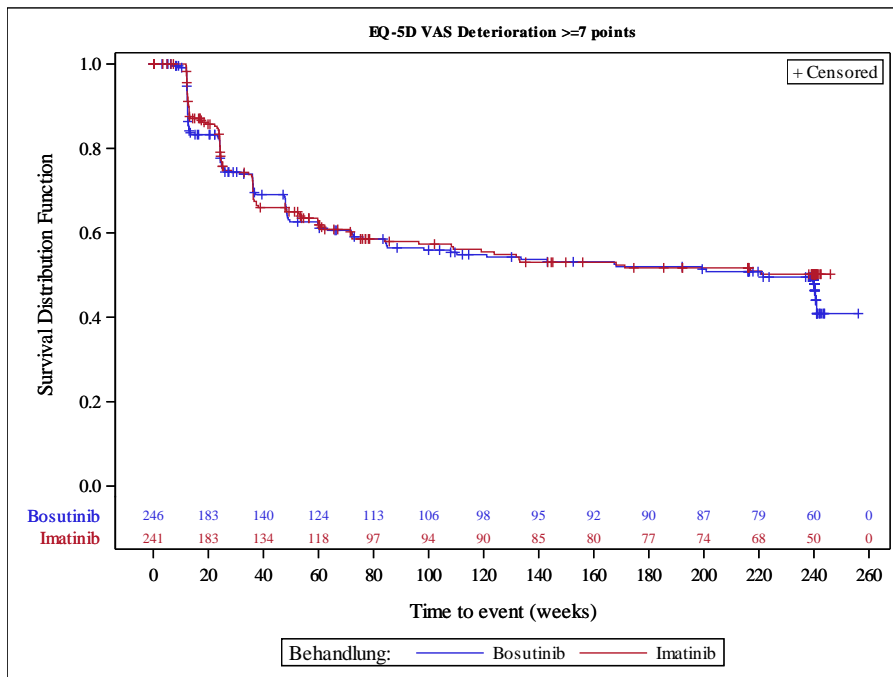


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D VAS (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib |  | Imatinib |  | Behandlungsunterschied                                   |
|--|-----------|--|----------|--|--|
|  | N         | Baseline Mitte (SD)<br>$\Delta$ LS-Mean (SD) | N        | Baseline Mitte (SD)<br>$\Delta$ LS-Mean (SD) | LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert<br>Hedge's g [95 %-KI]; p-Wert |
| <b>Ergänzende Analyse</b>  |           |  |          |  |  |
| <b>EQ-5D VAS</b>   |           |  |          |  |  |
| mITT   | 220       | 74,93 (20,16)<br>6,34 (0,85)                 | 225      | 71,61 (23,68)<br>6,31 (0,86)                 | 0,03 [-2,14; 2,20]; 0,9763<br>0,00 [-0,18; 0,19]; 0,9783 |
| EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung |           |  |          |  |  |

**4.3.1.3.1.6 FACT-Leu – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von FACT-Leu

| Studie                           | Operationalisierung  |     |     |     |      |                    |                      |              |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |    |   |                                  |     |     |     |     |      |      |      |      |
|----------------------------------|--|-----|-----|-----|------|--------------------|----------------------|--------------|--|-----|-----|-----|-----|------|--------------------|----------------------|--------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|-----|-----|-----|-----|------|--------------------|----------------------|--------------|-----------------|---|---|---|---|---|---|----|---|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| BFORE                            | <p>Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten anhand des FACT-Leu-Fragebogens erfolgte beim Screening, zu Baseline und zu Woche 12, 24, 36, 48, und danach alle 3 Monate bzw. bei Therapieabbruch. Jede der 44 Einzelfragen des FACT-Leu war jeweils auf einer 5-Punkte-Skala von 0 („Trifft überhaupt nicht zu“) bis 4 („Trifft vollkommen zu“) zu beantworten. Basierend auf den einzelnen Antworten wurden für jeden Patienten die 5 Subskalen PWB, SWB, EWB, FWB und LeuS sowie die 3 Summenskalen FACT-G-Gesamtscore, FACT-Leu-Gesamtscore und FACT-Leu-TOI bestimmt. Fehlten &gt; 50 % der Antworten eines Patienten zur Berechnung einer Subskala, wurde die betreffende Subskala nicht berechnet. Ansonsten wurde die Subskala bei fehlenden Antworten aus den verfügbaren Antworten des Patienten mittels Division durch den Anteil der für die Subskala beantworteten Fragen hochgerechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgt für jede der Subskalen und Summenskalen separat.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Als maßgeblich wird für jede der Subskalen und Summenskalen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert<sup>a</sup> um mindestens eine bestimmte MID betrachtet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PWB</th> <th>SWB</th> <th>EWB</th> <th>FWB</th> <th>LeuS</th> <th>FACT-G-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-TOI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maßgebliche MID</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Analyse erfolgt jeweils als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region durchgeführt. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden jeweils Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.</p> <p>Als Analysepopulation wird den maßgeblichen Analysen die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <p>Zusätzlich werden für PWB, FWB, LeuS, FACT-G-Gesamtscore, FACT-Leu-Gesamtscore und FACT-Leu-TOI jeweils als ergänzende Analyse noch zwei alternative MID untersucht:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PWB</th> <th>SWB</th> <th>EWB</th> <th>FWB</th> <th>LeuS</th> <th>FACT-G-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-TOI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alternative MID</td> <td>3</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>12</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>MID = 15 % der Skalen-Spannweite</td> <td>4,2</td> <td>4,2</td> <td>3,6</td> <td>4,2</td> <td>10,2</td> <td>16,2</td> <td>26,4</td> <td>18,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Darüber hinaus wird für jede der Subskalen und Summenskalen jeweils anhand eines MMRM der Einfluss der Studientherapie auf die Änderung der Skala von ihrem Ausgangswert<sup>a</sup> bei allen geplanten Visiten von Monat 3 bis Monat 54 analysiert. Das Modell umfasst als „fixed effects“ den Ausgangswert der jeweiligen Skala (Baseline) sowie die Faktoren Sokal-Score (hohes vs.</p> |     |     |     |      |                    |                      |              |  | PWB | SWB | EWB | FWB | LeuS | FACT-G-Gesamtscore | FACT-Leu-Gesamtscore | FACT-Leu-TOI | Maßgebliche MID | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 3 | 6 | 5 |  | PWB | SWB | EWB | FWB | LeuS | FACT-G-Gesamtscore | FACT-Leu-Gesamtscore | FACT-Leu-TOI | Alternative MID | 3 | – | – | 3 | 7 | 7 | 12 | 6 | MID = 15 % der Skalen-Spannweite | 4,2 | 4,2 | 3,6 | 4,2 | 10,2 | 16,2 | 26,4 | 18,6 |
|                                  | PWB  | SWB | EWB | FWB | LeuS | FACT-G-Gesamtscore | FACT-Leu-Gesamtscore | FACT-Leu-TOI |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |    |   |                                  |     |     |     |     |      |      |      |      |
| Maßgebliche MID                  | 2  | 2   | 2   | 2   | 4    | 3                  | 6                    | 5            |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |    |   |                                  |     |     |     |     |      |      |      |      |
|                                  | PWB  | SWB | EWB | FWB | LeuS | FACT-G-Gesamtscore | FACT-Leu-Gesamtscore | FACT-Leu-TOI |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |    |   |                                  |     |     |     |     |      |      |      |      |
| Alternative MID                  | 3  | –   | –   | 3   | 7    | 7                  | 12                   | 6            |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |    |   |                                  |     |     |     |     |      |      |      |      |
| MID = 15 % der Skalen-Spannweite | 4,2  | 4,2 | 3,6 | 4,2 | 10,2 | 16,2               | 26,4                 | 18,6         |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |   |   |  |     |     |     |     |      |                    |                      |              |                 |   |   |   |   |   |   |    |   |                                  |     |     |     |     |      |      |      |      |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p>mittleres vs. geringes Risiko), Region (Region 1 vs. 2 vs. 3), Behandlung (Bosutinib vs. Imatinib), Visite sowie die Interaktion aus Behandlung und Visite. Die verwendete Kovarianz-Matrix ist als „unstructured“ festgelegt.</p> <p>Für ergänzende Analysen werden Kaplan-Meier-Plots in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zudem werden für alle oben genannten Auswertungen auch Auswertungen basierend auf der ITT-Population als ergänzende Analysen in Anhang 4-G betrachtet.</p> |
| <p>a: Der Ausgangswert (Baseline) wurde als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation definiert.</p> <p>EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; MID: Minimal Important Difference; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index</p> |   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Hoch                          |
| FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt Gesamtüberleben, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Beobachtungsdauer für den FACT-Leu war beim vorliegenden Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-19). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den FACT-Leu nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt FACT-Leu aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Anteil der Patienten mit Bewertung des FACT-Leu (mITT-Population, Bosutinib-Arm)

| Studie<br>BFORE           | N   | Bosutinib                             |               |               |               |               |                        |                          |                  |
|---------------------------|-----|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------|--------------------------|------------------|
|                           |     | Patienten mit vorliegender Skala n(%) |               |               |               |               |                        |                          |                  |
| Zeitpunkt                 |     | FACT PWB                              | FACT SWB      | FACT EWB      | FACT FWB      | FACT LeuS     | FACT-G-<br>Gesamtscore | FACT-Leu-<br>Gesamtscore | FACT-Leu-<br>TOI |
| Baseline                  | 246 | 241<br>(98,0)                         | 240<br>(97,6) | 240<br>(97,6) | 241<br>(98,0) | 241<br>(98,0) | 239<br>(97,2)          | 239<br>(97,2)            | 241<br>(98,0)    |
| Monat 3                   | 246 | 221<br>(89,8)                         | 221<br>(89,8) | 217<br>(88,2) | 219<br>(89,0) | 220<br>(89,4) | 217<br>(88,2)          | 217<br>(88,2)            | 219<br>(89,0)    |
| Monat 6                   | 246 | 213<br>(86,6)                         | 212<br>(86,2) | 212<br>(86,2) | 212<br>(86,2) | 210<br>(85,4) | 210<br>(85,4)          | 208<br>(84,6)            | 208<br>(84,6)    |
| Monat 9                   | 246 | 197<br>(80,1)                         | 196<br>(79,7) | 195<br>(79,3) | 196<br>(79,7) | 197<br>(80,1) | 193<br>(78,5)          | 193<br>(78,5)            | 196<br>(79,7)    |
| Monat 12                  | 245 | 195<br>(79,6)                         | 194<br>(79,2) | 195<br>(79,6) | 195<br>(79,6) | 195<br>(79,6) | 193<br>(78,8)          | 193<br>(78,8)            | 194<br>(79,2)    |
| Monat 15 (FU<br>Monat 3)  | 245 | 191<br>(78,0)                         | 190<br>(77,6) | 189<br>(77,1) | 190<br>(77,6) | 189<br>(77,1) | 188<br>(76,7)          | 186<br>(75,9)            | 188<br>(76,7)    |
| Monat 18 (FU<br>Monat 6)  | 245 | 188<br>(76,7)                         | 187<br>(76,3) | 188<br>(76,7) | 188<br>(76,7) | 188<br>(76,7) | 187<br>(76,3)          | 187<br>(76,3)            | 188<br>(76,7)    |
| Monat 21 (FU<br>Monat 9)  | 244 | 183<br>(75,0)                         | 183<br>(75,0) | 183<br>(75,0) | 183<br>(75,0) | 183<br>(75,0) | 182<br>(74,6)          | 183<br>(75,0)            | 182<br>(74,6)    |
| Monat 24 (FU<br>Monat 12) | 244 | 179<br>(73,4)                         | 178<br>(73,0) | 181<br>(74,2) | 181<br>(74,2) | 181<br>(74,2) | 178<br>(73,0)          | 178<br>(73,0)            | 179<br>(73,4)    |
| Monat 27 (FU<br>Monat 15) | 244 | 164<br>(67,2)                         | 163<br>(66,8) | 165<br>(67,6) | 165<br>(67,6) | 164<br>(67,2) | 163<br>(66,8)          | 162<br>(66,4)            | 163<br>(66,8)    |
| Monat 30 (FU<br>Monat 18) | 243 | 169<br>(69,5)                         | 168<br>(69,1) | 169<br>(69,5) | 169<br>(69,5) | 168<br>(69,1) | 168<br>(69,1)          | 167<br>(68,7)            | 168<br>(69,1)    |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE           | Bosutinib |               |                                       |               |               |               |               |                    |                      |
|---------------------------|-----------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|
|                           | Zeitpunkt | N             | Patienten mit vorliegender Skala n(%) |               |               |               |               |                    |                      |
|                           |           |               | FACT PWB                              | FACT SWB      | FACT EWB      | FACT FWB      | FACT LeuS     | FACT-G-Gesamtscore | FACT-Leu-Gesamtscore |
| Monat 33 (FU<br>Monat 21) | 243       | 163<br>(67,1) | 161<br>(66,3)                         | 163<br>(67,1) | 163<br>(67,1) | 162<br>(66,7) | 161<br>(66,3) | 160<br>(65,8)      | 162<br>(66,7)        |
| Monat 36 (FU<br>Monat 24) | 242       | 162<br>(66,9) | 161<br>(66,5)                         | 160<br>(66,1) | 160<br>(66,1) | 161<br>(66,5) | 160<br>(66,1) | 159<br>(65,7)      | 159<br>(65,7)        |
| Monat 42 (FU<br>Monat 30) | 240       | 156<br>(65,0) | 156<br>(65,0)                         | 154<br>(64,2) | 154<br>(64,2) | 156<br>(65,0) | 154<br>(64,2) | 154<br>(64,2)      | 154<br>(64,2)        |
| Monat 48 (FU<br>Monat 36) | 236       | 153<br>(64,8) | 153<br>(64,8)                         | 154<br>(65,3) | 154<br>(65,3) | 154<br>(65,3) | 152<br>(64,4) | 152<br>(64,4)      | 153<br>(64,8)        |
| Monat 54 (FU<br>Monat 42) | 235       | 148<br>(63,0) | 148<br>(63,0)                         | 149<br>(63,4) | 149<br>(63,4) | 149<br>(63,4) | 147<br>(62,6) | 147<br>(62,6)      | 148<br>(63,0)        |

EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FU: Follow-up; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index

Tabelle 4-48: Anteil der Patienten mit Bewertung des FACT-Leu (mITT-Population, Imatinib-Arm)

| Studie<br>BFORE | Imatinib  |               |                                       |               |               |               |               |                    |                      |
|-----------------|-----------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|
|                 | Zeitpunkt | N             | Patienten mit vorliegender Skala n(%) |               |               |               |               |                    |                      |
|                 |           |               | FACT PWB                              | FACT SWB      | FACT EWB      | FACT FWB      | FACT LeuS     | FACT-G-Gesamtscore | FACT-Leu-Gesamtscore |
| Baseline        | 241       | 236<br>(97,9) | 236<br>(97,9)                         | 235<br>(97,5) | 235<br>(97,5) | 235<br>(97,5) | 235<br>(97,5) | 234<br>(97,1)      | 234<br>(97,1)        |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE           | Imatinib  |               |                                       |               |               |               |               |                        |                          |
|---------------------------|-----------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------|--------------------------|
|                           | Zeitpunkt | N             | Patienten mit vorliegender Skala n(%) |               |               |               |               |                        |                          |
|                           |           |               | FACT PWB                              | FACT SWB      | FACT EWB      | FACT FWB      | FACT LeuS     | FACT-G-<br>Gesamtscore | FACT-Leu-<br>Gesamtscore |
| Monat 3                   | 241       | 222<br>(92,1) | 221<br>(91,7)                         | 222<br>(92,1) | 223<br>(92,5) | 224<br>(92,9) | 218<br>(90,5) | 218<br>(90,5)          | 221<br>(91,7)            |
| Monat 6                   | 238       | 199<br>(83,6) | 197<br>(82,8)                         | 199<br>(83,6) | 200<br>(84,0) | 200<br>(84,0) | 196<br>(82,4) | 196<br>(82,4)          | 199<br>(83,6)            |
| Monat 9                   | 236       | 189<br>(80,1) | 188<br>(79,7)                         | 188<br>(79,7) | 188<br>(79,7) | 187<br>(79,2) | 187<br>(79,2) | 185<br>(78,4)          | 186<br>(78,8)            |
| Monat 12                  | 236       | 190<br>(80,5) | 189<br>(80,1)                         | 191<br>(80,9) | 191<br>(80,9) | 191<br>(80,9) | 189<br>(80,1) | 189<br>(80,1)          | 190<br>(80,5)            |
| Monat 15 (FU<br>Monat 3)  | 235       | 169<br>(71,9) | 168<br>(71,5)                         | 169<br>(71,9) | 169<br>(71,9) | 169<br>(71,9) | 168<br>(71,5) | 168<br>(71,5)          | 169<br>(71,9)            |
| Monat 18 (FU<br>Monat 6)  | 233       | 166<br>(71,2) | 166<br>(71,2)                         | 166<br>(71,2) | 166<br>(71,2) | 166<br>(71,2) | 166<br>(71,2) | 166<br>(71,2)          | 166<br>(71,2)            |
| Monat 21 (FU<br>Monat 9)  | 233       | 161<br>(69,1) | 160<br>(68,7)                         | 160<br>(68,7) | 160<br>(68,7) | 161<br>(69,1) | 159<br>(68,2) | 159<br>(68,2)          | 160<br>(68,7)            |
| Monat 24 (FU<br>Monat 12) | 233       | 159<br>(68,2) | 159<br>(68,2)                         | 160<br>(68,7) | 160<br>(68,7) | 160<br>(68,7) | 158<br>(67,8) | 159<br>(68,2)          | 159<br>(68,2)            |
| Monat 27 (FU<br>Monat 15) | 232       | 154<br>(66,4) | 154<br>(66,4)                         | 155<br>(66,8) | 155<br>(66,8) | 156<br>(67,2) | 153<br>(65,9) | 153<br>(65,9)          | 153<br>(65,9)            |
| Monat 30 (FU<br>Monat 18) | 232       | 154<br>(66,4) | 154<br>(66,4)                         | 156<br>(67,2) | 156<br>(67,2) | 156<br>(67,2) | 154<br>(66,4) | 154<br>(66,4)          | 154<br>(66,4)            |
| Monat 33 (FU<br>Monat 21) | 230       | 158<br>(68,7) | 158<br>(68,7)                         | 159<br>(69,1) | 159<br>(69,1) | 159<br>(69,1) | 158<br>(68,7) | 158<br>(68,7)          | 158<br>(68,7)            |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| <b>Studie<br/>BFORE</b>   |          | <b>Imatinib</b>                              |                 |                 |                 |                  |                                |                                  |                          |
|---------------------------|----------|--|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>          | <b>N</b> | <b>Patienten mit vorliegender Skala n(%)</b> |                 |                 |                 |                  |                                |                                  |                          |
|                           |          | <b>FACT PWB</b>                              | <b>FACT SWB</b> | <b>FACT EWB</b> | <b>FACT FWB</b> | <b>FACT LeuS</b> | <b>FACT-G-<br/>Gesamtscore</b> | <b>FACT-Leu-<br/>Gesamtscore</b> | <b>FACT-Leu-<br/>TOI</b> |
| Monat 36 (FU<br>Monat 24) | 230      | 151<br>(65,7)                                | 150<br>(65,2)   | 151<br>(65,7)   | 151<br>(65,7)   | 151<br>(65,7)    | 150<br>(65,2)                  | 150<br>(65,2)                    | 151<br>(65,7)            |
| Monat 42 (FU<br>Monat 30) | 229      | 146<br>(63,8)                                | 146<br>(63,8)   | 146<br>(63,8)   | 146<br>(63,8)   | 146<br>(63,8)    | 146<br>(63,8)                  | 146<br>(63,8)                    | 146<br>(63,8)            |
| Monat 48 (FU<br>Monat 36) | 228      | 147<br>(64,5)                                | 147<br>(64,5)   | 147<br>(64,5)   | 147<br>(64,5)   | 147<br>(64,5)    | 147<br>(64,5)                  | 147<br>(64,5)                    | 147<br>(64,5)            |
| Monat 54 (FU<br>Monat 42) | 227      | 143<br>(63,0)                                | 142<br>(62,6)   | 142<br>(62,6)   | 142<br>(62,6)   | 141<br>(62,1)    | 141<br>(62,1)                  | 139<br>(61,2)                    | 140<br>(61,7)            |

EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FU: Follow-up; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index



Tabelle 4-49: Ergebnisse für FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>Hauptanalyse</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 2</math> Punkte</b>             |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 159/246<br>(64,6) | 36,7<br>[32,9; 60,1]          | 151/241<br>(62,7) | 36,7<br>[33,0; 60,3]          | 1,00<br>[0,80; 1,25]<br>0,9955 |
| <b>FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 2</math> Punkte</b>             |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 153/246<br>(62,2) | 47,6<br>[36,0; 61,1]          | 141/241<br>(58,5) | 48,3<br>[36,3; 74,7]          | 1,06<br>[0,84; 1,34]<br>0,6021 |
| <b>FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 2</math> Punkte</b>             |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 135/246<br>(54,9) | 84,0<br>[60,1; 121,0]         | 134/241<br>(55,6) | 60,3<br>[47,9; 121,4]         | 0,91<br>[0,71; 1,16]<br>0,4362 |
| <b>FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 2</math> Punkte</b>             |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 160/246<br>(65,0) | 48,1<br>[36,3; 60,3]          | 142/241<br>(58,9) | 49,1<br>[36,1; 72,4]          | 1,11<br>[0,89; 1,40]<br>0,3530 |
| <b>FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 4</math> Punkte</b>            |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 133/246<br>(54,1) | 96,0<br>[71,9; 143,1]         | 129/241<br>(53,5) | 72,1<br>[48,1; 121,0]         | 0,94<br>[0,74; 1,20]<br>0,6254 |
| <b>FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte</b>   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 172/246<br>(69,9) | 36,1<br>[24,7; 48,1]          | 151/241<br>(62,7) | 37,1<br>[24,9; 60,7]          | 1,13<br>[0,90; 1,41]<br>0,2740 |
| <b>FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 6</math> Punkte</b> |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 155/246<br>(63,0) | 60,0<br>[36,6; 72,1]          | 139/241<br>(57,7) | 62,1<br>[36,4; 96,3]          | 1,06<br>[0,84; 1,34]<br>0,5922 |
| <b>FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 5</math> Punkte</b>         |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT   | 144/246<br>(58,5) | 60,1<br>[48,1; 96,0]          | 138/241<br>(57,3) | 60,1<br>[36,3; 84,3]          | 0,96<br>[0,76; 1,22]<br>0,7383 |
| <b>Ergänzende Analyse</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte</b>             |                   |                               |                   |                               |                                |

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| mITT  | 130/246<br>(52,8) | 96,3<br>[60,1; 199,1]         | 123/241<br>(51,0) | 96,9<br>[48,1; 192,4]         | 0,97<br>[0,76; 1,25]<br>0,8165 |
| <b>FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b>           |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 86/246<br>(35,0)  | NA<br>[241,0; NA]             | 86/241<br>(35,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,92<br>[0,68; 1,25]<br>0,6039 |
| <b>FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b>           |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 103/246<br>(41,9) | NA<br>[96,1; NA]              | 92/241<br>(38,2)  | 240,9<br>[144,1; NA]          | 1,13<br>[0,86; 1,50]<br>0,3779 |
| <b>FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b>           |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 92/246<br>(37,4)  | NA<br>[192,0; NA]             | 77/241<br>(32,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,20<br>[0,88; 1,62]<br>0,2449 |
| <b>FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 3 Punkte</b>                            |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 142/246<br>(57,7) | 71,7<br>[48,1; 84,9]          | 121/241<br>(50,2) | 84,3<br>[60,1; 167,7]         | 1,16<br>[0,91; 1,49]<br>0,2144 |
| <b>FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b>           |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 98/246<br>(39,8)  | NA<br>[133,4; NA]             | 73/241<br>(30,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,38<br>[1,02; 1,87]<br>0,0367 |
| <b>FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 7 Punkte</b>                           |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 95/246<br>(38,6)  | 241,1<br>[169,0; NA]          | 91/241<br>(37,8)  | NA<br>[215,6; NA]             | 1,00<br>[0,75; 1,33]<br>0,9911 |
| <b>FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b>          |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 48/246<br>(19,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 52/241<br>(21,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,85<br>[0,57; 1,26]<br>0,4116 |
| <b>FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 7 Punkte</b>                  |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 139/246<br>(56,5) | 71,9<br>[48,6; 108,0]         | 117/241<br>(48,5) | 121,0<br>[84,1; 239,9]        | 1,21<br>[0,95; 1,55]<br>0,1247 |
| <b>FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b> |                   |                               |                   |                               |                                |

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| mITT  | 63/246<br>(25,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 51/241<br>(21,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,22<br>[0,84; 1,77]<br>0,2849 |
| <b>FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 12 Punkte</b>   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 111/246<br>(45,1) | 148,1<br>[108,0; NA]          | 105/241<br>(43,6) | 169,3<br>[99,3; NA]           | 1,00<br>[0,76; 1,31]<br>0,9998 |
| <b>FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b>   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 51/246<br>(20,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 44/241<br>(18,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,16<br>[0,77; 1,73]<br>0,4772 |
| <b>FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 6 Punkte</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 136/246<br>(55,3) | 84,3<br>[48,7; 132,1]         | 130/241<br>(53,9) | 71,6<br>[37,4; 107,3]         | 0,95<br>[0,75; 1,21]<br>0,6802 |
| <b>FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite</b>   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 58/246<br>(23,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 55/241<br>(22,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,00<br>[0,69; 1,45]<br>0,9948 |
| 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;<br>KI: Konfidenzintervall; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; PWB: Physisches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;<br>SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index |                   |                               |                   |                               |                                |

Für den Endpunkt FACT-Leu zeigt sich weder im Gesamtscore noch für die Einzelskalen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

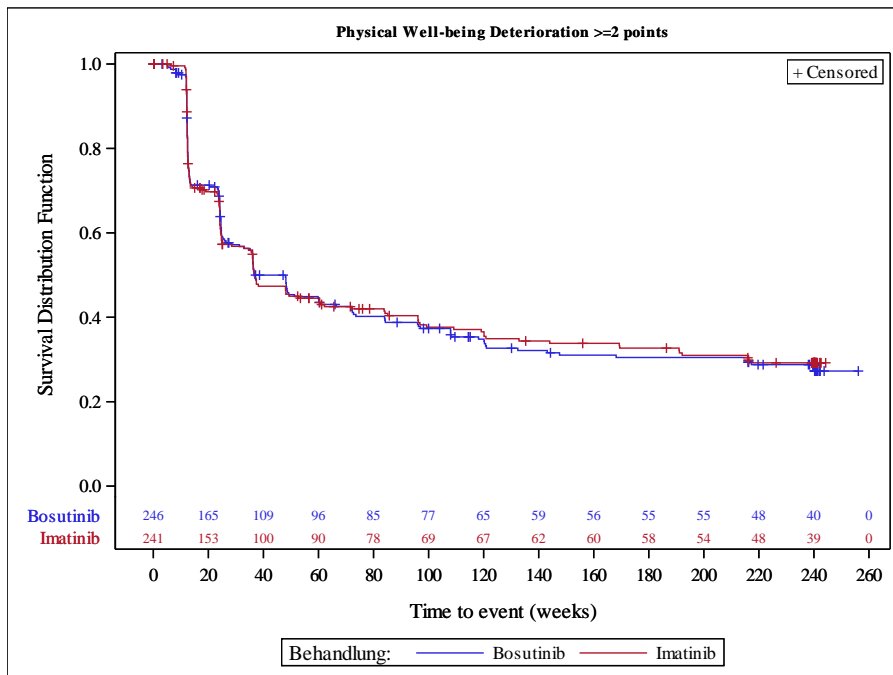


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PWB: Physisches Wohlbefinden

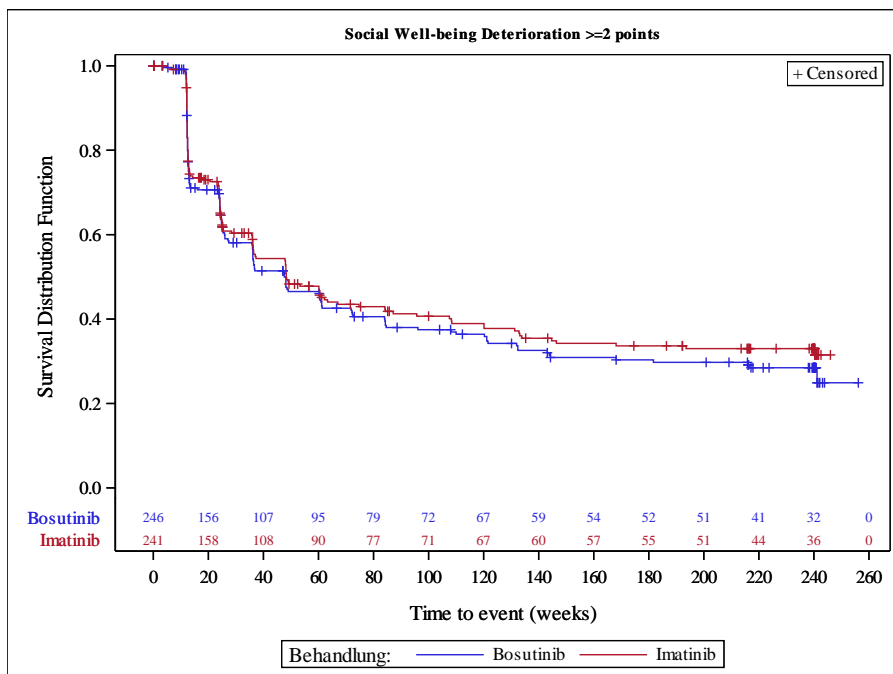


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SWB: Soziales Wohlbefinden

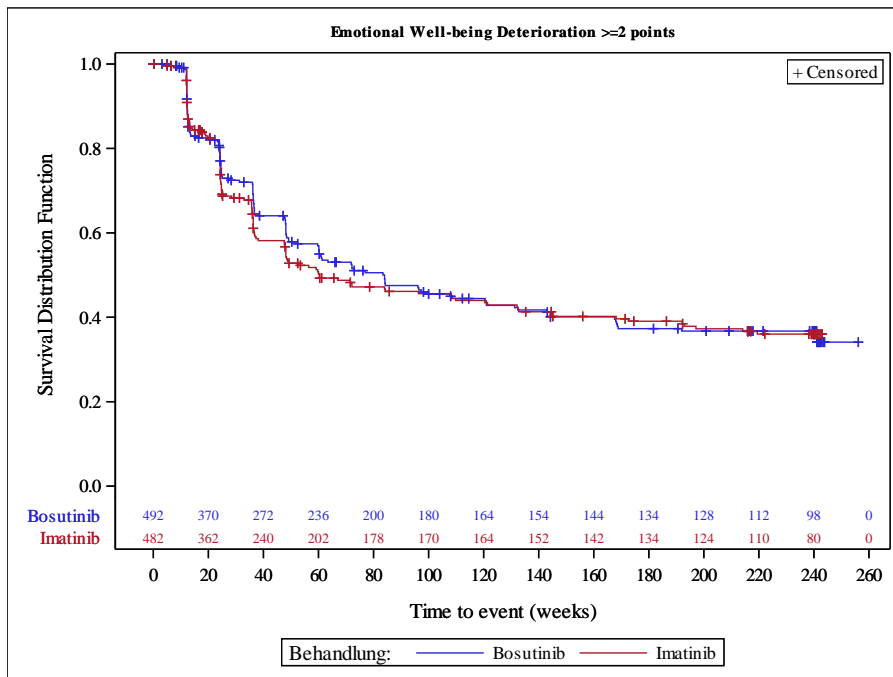


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

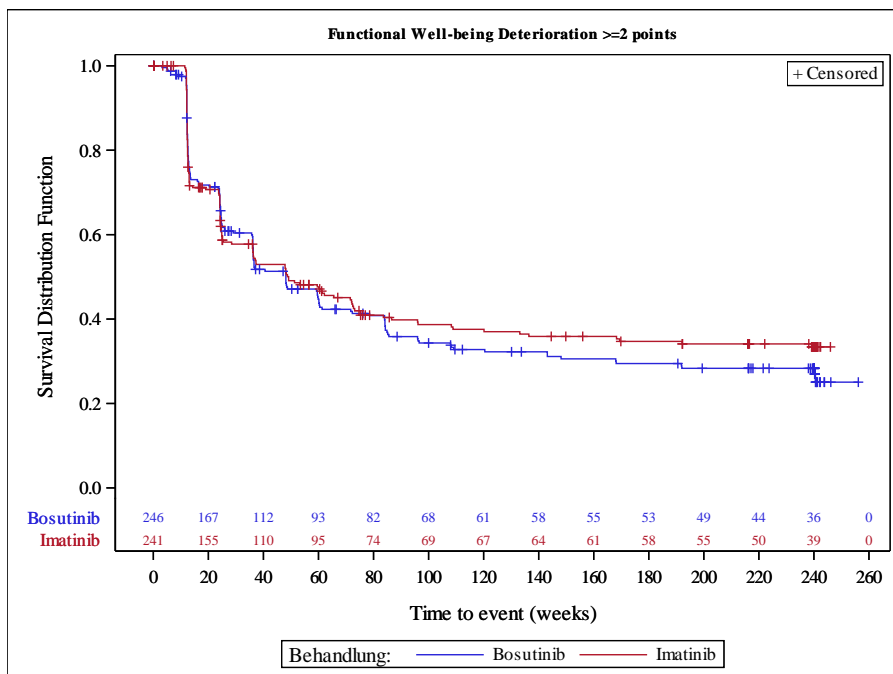


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

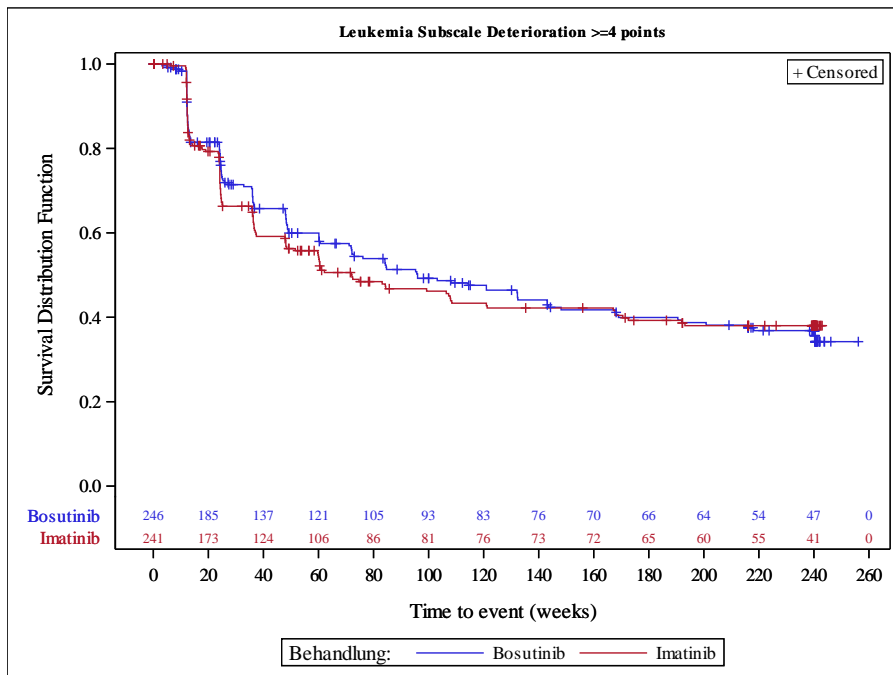


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 4$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

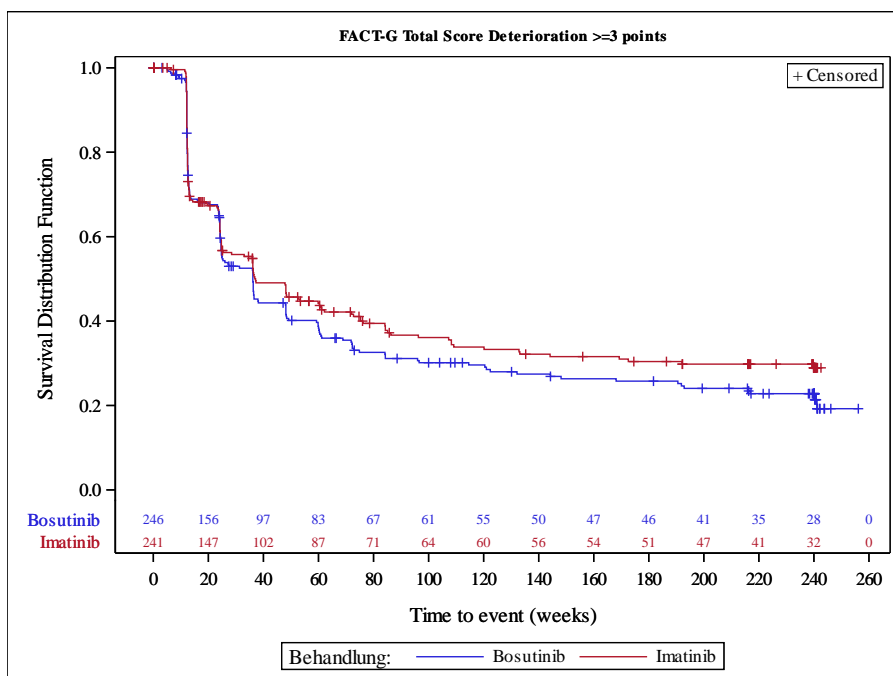


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 3$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

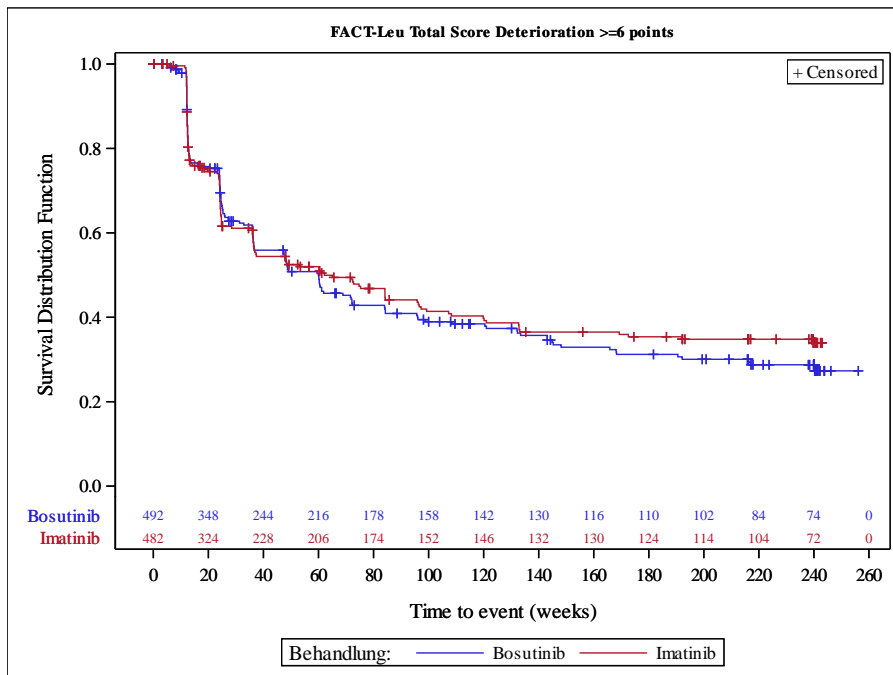


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 6$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population

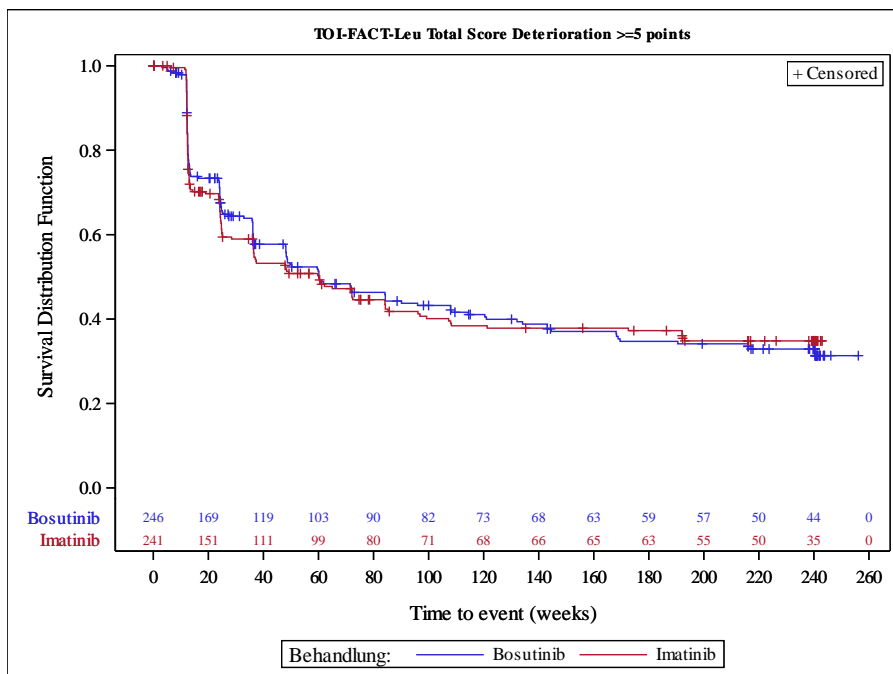


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 5$  Punkte (Studie BFORE, mITT-Population)

FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; TOI: Trial Outcome Index

Tabelle 4-50: Ergebnisse für FACT-Leu (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib |                                       | Imatinib |                                       | Behandlungsunterschied                                     |
|--|-----------|---------------------------------------|----------|---------------------------------------|--|
|  | N         | Baseline Mitte (SD)<br>Δ LS-Mean (SD) | N        | Baseline Mitte (SD)<br>Δ LS-Mean (SD) | LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert<br>Hedge's g [95 %-KI]; p-Wert   |
| <b>Ergänzende Analyse</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| <b>FACT PWB</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 223       | 23,61 (4,30)<br>0,21 (0,25)           | 227      | 22,90 (5,27)<br>-0,06 (0,25)          | 0,27 [-0,37; 0,92]; 0,4052<br>0,07 [-0,11; 0,26]; 0,4413   |
| <b>FACT SWB</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 222       | 22,72 (5,09)<br>-0,73 (0,28)          | 227      | 22,08 (5,38)<br>-0,27 (0,29)          | -0,46 [-1,20; 0,28]; 0,2229<br>-0,11 [-0,29; 0,08]; 0,2568 |
| <b>FACT EWB</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 221       | 18,31 (4,42)<br>0,95 (0,20)           | 226      | 17,85 (4,41)<br>1,12 (0,20)           | -0,16 [-0,67; 0,34]; 0,5237<br>-0,06 [-0,24; 0,13]; 0,5552 |
| <b>FACT FWB</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 222       | 19,74 (6,05)<br>0,53 (0,31)           | 227      | 19,75 (5,89)<br>0,57 (0,31)           | -0,03 [-0,83; 0,76]; 0,9326<br>-0,01 [-0,19; 0,18]; 0,9375 |
| <b>FACT LeuS</b>   |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 223       | 53,67 (8,71)<br>1,42 (0,48)           | 226      | 52,55 (10,05)<br>1,11 (0,48)          | 0,31 [-0,93; 1,54]; 0,6270<br>0,04 [-0,14; 0,23]; 0,6530   |
| <b>FACT-G-Gesamtscore</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 220       | 84,44 (14,50)<br>0,90 (0,79)          | 226      | 82,55 (15,87)<br>1,45 (0,80)          | -0,55 [-2,62; 1,52]; 0,6041<br>-0,05 [-0,23; 0,14]; 0,6278 |
| <b>FACT-Leu-Gesamtscore</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 220       | 138,13 (21,69)<br>2,32 (1,18)         | 225      | 135,10 (24,38)<br>2,63 (1,20)         | -0,31 [-3,41; 2,78]; 0,8429<br>-0,02 [-0,20; 0,17]; 0,8531 |
| <b>FACT-Leu-TOI</b>  |           |                                       |          |                                       |  |
| mITT   | 222       | 97,02 (16,52)<br>2,19 (0,90)          | 226      | 95,16 (18,85)<br>1,66 (0,92)          | 0,53 [-1,83; 2,89]; 0,6584<br>0,04 [-0,15; 0,22]; 0,6808   |
| EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; KI: Konfidenzintervall; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PWB: Physisches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index |           |                                       |          |                                       |  |



**4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von UE

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| BFORE  | <p>UE wurden kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten bis 28 Kalendertage nach seiner letzten Dosis der Studienmedikation erfasst<sup>a</sup> und mit MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Ausgang von UE wurde bis zur vollständigen Wiederherstellung oder einer akzeptablen Stabilisierung nachverfolgt. Die Einschätzung der Schwere der UE erfolgte durch den Prüfarzt anhand der NCI-CTCAE Version 4.03. Die Kodierung der Diagnosen bzw. Symptome wurde anhand von MedDRA Version 23.0 vorgenommen.</p> <p>Um UE auffindig zu machen, die mit einem Progress der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, wurde eine medizinische Beurteilung der Daten der Studie BFORE vorgenommen. Hierbei wurden auf MedDRA-PT-Ebene insgesamt drei Ereignisse identifiziert, die einem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie). Diese Ereignisse werden für die Hauptanalysen für die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Die UE werden anhand verschiedener Einteilungen zusammengefasst. Jede Auswertung erfolgt jeweils als Ereigniszeitanalyse basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines relevanten Ereignisses anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wird das nicht adjustierte RR mit Nullzellenkorrektur als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgt gemäß den folgenden Einteilungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gesamtrate UE: jeglicher CTCAE-Grad; nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1-2); schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>); SUE; zum Therapieabbruch führende UE; UE jeglichen CTCAE-Grades von besonderem Interesse; schwere UE von besonderem Interesse; und schwerwiegende UE von besonderem Interesse</li> <li>– UE nach SOC und PT (jeglicher CTCAE-Grad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>– Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>– SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Als Analysepopulation wird der Hauptanalyse die mITT-Population zugrunde gelegt. Es werden Kaplan-Meier-Plots für UE-Gesamtraten und signifikante UE-Endpunkte dargestellt, aus Gründen der Übersichtlichkeit werden weitere Kaplan-Meier-Plots in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><i>Ergänzende Analysen</i></p> <p>Ergänzend werden die Gesamtraten der UE unter Ausschluss der progressassoziierten UE durchgeführt (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie).</p> <p>Für ergänzende Analysen werden Kaplan-Meier-Plots in Anhang 4-G dargestellt. Zusätzlich erfolgt für alle oben genannten Analysen auch eine Auswertung auf Basis der Safety-Population, die als ergänzende Analyse in Anhang 4-G dargestellt wird.</p> <p>a: UE, die außerhalb des Behandlungszeitraums plus 28 Tage auftraten, gehen nicht in die Analysen ein.</p> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugter Begriff; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>UE jeglichen CTCAE-Grades und UE jeglichen CTCAE-Grades nach SOC/PT</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Hoch                          |
| <b>Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad &lt; 3)</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Hoch                          |
| <b>Schwere UE und schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| <b>SUE und SUE nach SOC/PT</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| <b>Zum Therapieabbruch führende UE</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Hoch                          |
| <b>UE jeglichen CTCAE-Grades von besonderem Interesse</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Hoch                          |
| <b>Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| <b>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BFORE  | Niedrig                               | Nein                        | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat ; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der UE in der Studie BFORE aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag. Bei Auswertungen, die auf schwere oder schwerwiegende Ereignisse eingeschränkt sind, wird, aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse, nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen. Für die Analyse der UE wurde die mITT-Population verwendet. Somit wird das ITT-Prinzip als hinreichend erfüllt betrachtet. Der Vollständigkeit halber werden in Anhang 4-G zusätzlich auch Ergebnisse für die Safety-Population präsentiert.

Die Beobachtungsdauer für UE entspricht der Behandlungsdauer plus 28 Tage. Dem Endpunkt liegt also in beiden Studienarmen eine vergleichbare Beobachtungsdauer zugrunde (vgl. Tabelle 4-19). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt UE nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wird für nicht-schwere und nicht-schwerwiegende Ereignisse aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch und für schwere oder schwerwiegende Ereignisse als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE                  | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|----------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                                  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>UE jeglichen CTCAE-Grades</b> |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT                             | 243/246<br>(98,8) | 0,4<br>[0,3; 0,7]             | 236/239<br>(98,7) | 1,1<br>[0,9; 1,1]             | 1,32<br>[1,10; 1,59]<br>0,0013 |
| <b>UE CTCAE-Grad &lt; 3</b>      |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT                             | 242/246<br>(98,4) | 0,4<br>[0,3; 0,7]             | 233/239<br>(97,5) | 1,1<br>[0,9; 1,3]             | 1,30<br>[1,08; 1,56]<br>0,0030 |
| <b>UE CTCAE-Grad ≥ 3</b>         |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT                             | 182/246<br>(74,0) | 21,1<br>[12,1; 41,7]          | 139/239<br>(58,2) | 107,1<br>[49,7; 167,6]        | 1,54<br>[1,23; 1,92]<br>0,0001 |

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>SUE</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 91/246<br>(37,0)  | NA<br>[224,1; NA]             | 66/239<br>(27,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,35<br>[0,98; 1,86]<br>0,0616   |
| <b>Zum Therapieabbruch führende UE</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 62/246<br>(25,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 34/239<br>(14,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,76<br>[1,16; 2,68]<br>0,0071   |
| <b>Ergänzende Analyse</b>  |                   |                               |                   |                               |                                  |
| <b>UE jeglichen CTCAE-Grades unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 243/246<br>(98,8) | 0,4<br>[0,3; 0,7]             | 236/239<br>(98,7) | 1,1<br>[0,9; 1,1]             | 1,32<br>[1,10; 1,59]<br>0,0013   |
| <b>UE CTCAE-Grad &lt; 3 unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen</b>  |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 242/246<br>(98,4) | 0,4<br>[0,3; 0,7]             | 233/239<br>(97,5) | 1,1<br>[0,9; 1,3]             | 1,30<br>[1,08; 1,56]<br>0,0030   |
| <b>UE CTCAE-Grad ≥ 3 unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 182/246<br>(74,0) | 21,1<br>[12,1; 41,7]          | 138/239<br>(57,7) | 107,1<br>[49,9; 168,1]        | 1,55<br>[1,24; 1,93]<br>< 0,0001 |
| <b>SUE unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 91/246<br>(37,0)  | NA<br>[224,1; NA]             | 65/239<br>(27,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,37<br>[1,00; 1,89]<br>0,0507   |
| <b>Zum Therapieabbruch führende UE unter Ausschluss von krankheitsspezifischen Progressionsereignissen</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 62/246<br>(25,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 33/239<br>(13,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,82<br>[1,19; 2,77]<br>0,0050   |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |                   |                               |                   |                               |                                  |

Das Risiko für schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE war unter Bosutinib jeweils signifikant höher als unter Imatinib. Schwere UE traten unter Bosutinib bei 74 % und unter Imatinib bei 58 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,23; 1,92]; p = 0,0001). Zum

Therapieabbruch führten UE bei 25 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 14 % der Patienten im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,76 [1,16; 2,68];  $p = 0,0071$ ).

Die Ergebnisse ergänzender Analysen, bei der progressassozierte Ereignisse ausgeschlossen wurden, sind hiermit konsistent.

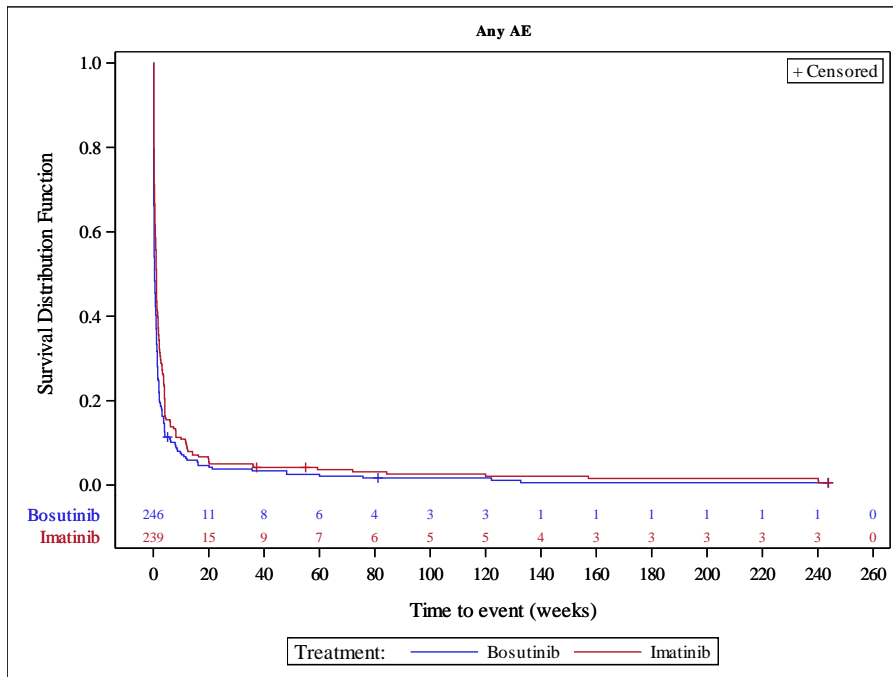


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für UE jeglichen CTCAE-Grades (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

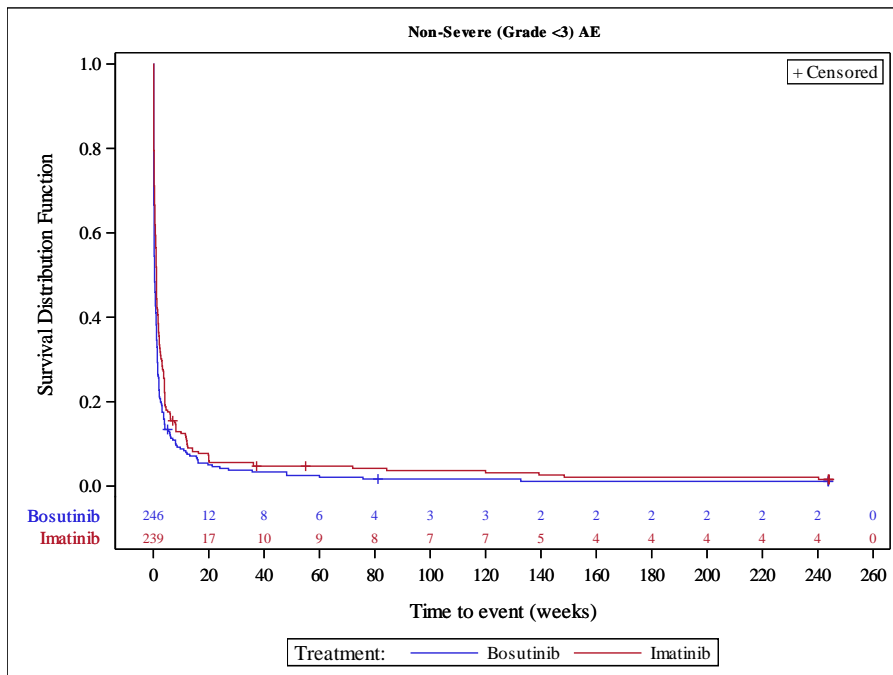


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für UE CTCAE-Grad < 3 (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

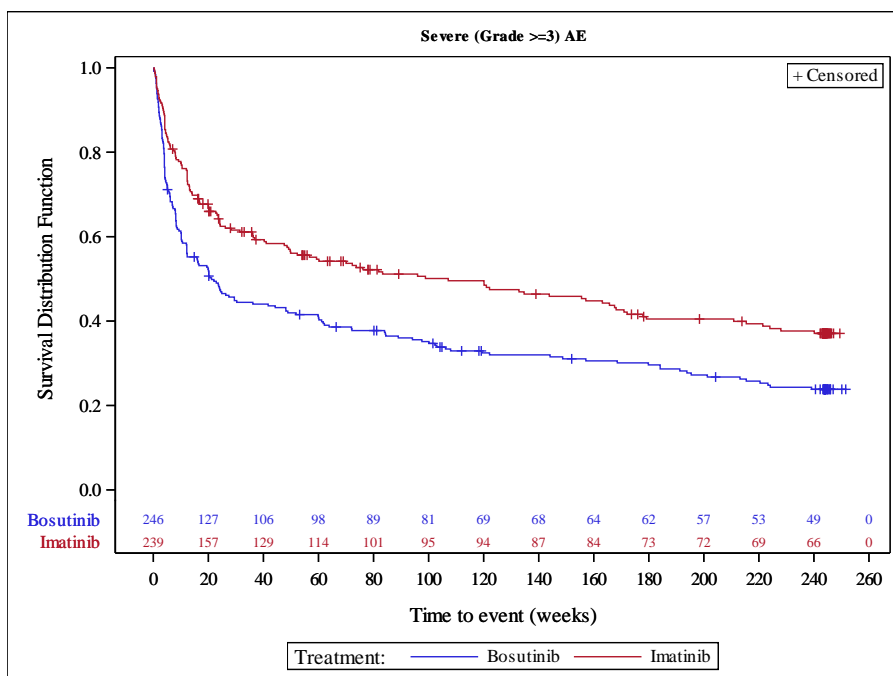


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

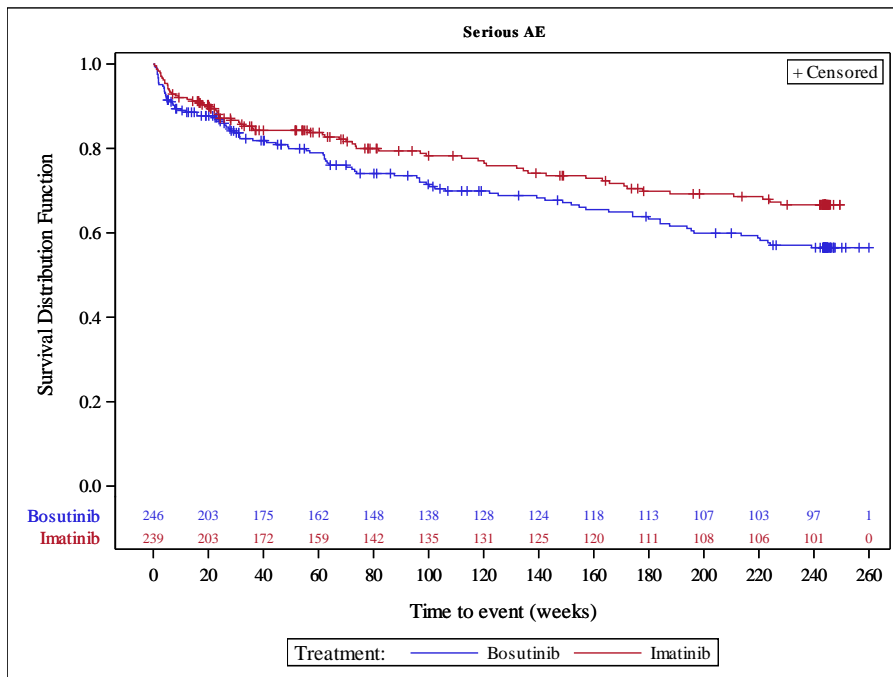


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für SUE (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

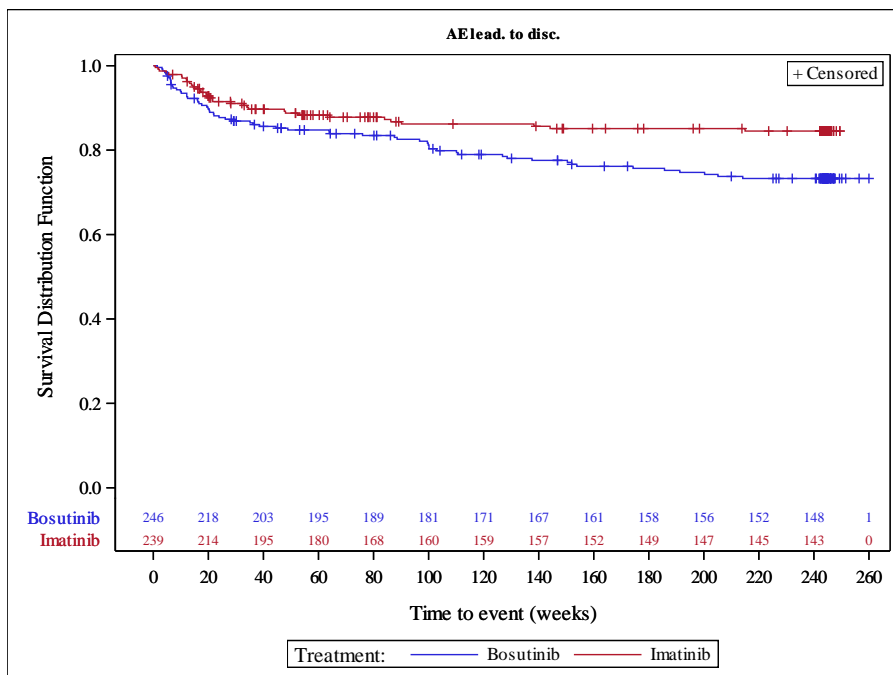


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zum Therapieabbruch führende UE (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 112/246<br>(45,5) | NA<br>[60,9; NA]              | 111/239<br>(46,4) | NA<br>[72,1; NA]              | 1,05<br>[0,81; 1,37]<br>0,7055 |
| <b>PT Anämie</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 53/246<br>(21,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 56/239<br>(23,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,89<br>[0,61; 1,30]<br>0,5370 |
| <b>PT Leukopenie</b>                                    |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 10/246<br>(4,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 17/239<br>(7,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,56<br>[0,26; 1,23]<br>0,1431 |
| <b>PT Neutropenie</b>                                   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 27/246<br>(11,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 45/239<br>(18,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,56<br>[0,34; 0,90]<br>0,0145 |
| <b>PT Thrombozytopenie</b>                              |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 60/246<br>(24,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 30/239<br>(12,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,19<br>[1,41; 3,41]<br>0,0003 |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                             |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                             |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 34/246<br>(13,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,38<br>[0,82; 2,33]<br>0,2261 |
| <b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>     |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>     |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 20/246<br>(8,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,35<br>[0,68; 2,67]<br>0,3917 |



| Studie<br>BFORE                                    | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>                       |                   |                               |                   |                               |                                  |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>                       |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 39/246<br>(15,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 114/239<br>(47,7) | 135,4<br>[62,1; NA]           | 0,25<br>[0,17; 0,36]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Bindehautblutung</b>                         |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 2/246<br>(0,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 17/239<br>(7,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,10<br>[0,02; 0,45]<br>0,0002   |
| <b>PT Trockenes Auge</b>                           |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 3/246<br>(1,2)    | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,16<br>[0,05; 0,56]<br>0,0011   |
| <b>PT Augenlidödem</b>                             |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 3/246<br>(1,2)    | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,11<br>[0,03; 0,38]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Tränensekretion verstärkt</b>                |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 1/246<br>(0,4)    | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,06<br>[0,01; 0,43]<br>0,0001   |
| <b>PT Periorbitalödem</b>                          |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 4/246<br>(1,6)    | NA<br>[NA; NA]                | 41/239<br>(17,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,08<br>[0,03; 0,23]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Sehen verschwommen</b>                       |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 13/239<br>(5,4)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,37<br>[0,13; 1,04]<br>0,0489   |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                   |                               |                   |                               |                                  |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 208/246<br>(84,6) | 1,0<br>[0,6; 1,4]             | 162/239<br>(67,8) | 9,4<br>[5,3; 21,3]            | 1,90<br>[1,54; 2,35]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Bauch aufgetrieben</b>                       |                   |                               |                   |                               |                                  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE                              | Bosutinib         |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|--|-------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| mITT   | 12/246<br>(4,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 7/239<br>(2,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,55<br>[0,61; 3,95]<br>0,3521   |
| <b>PT Abdominalschmerz</b>                   |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 56/246<br>(22,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 23/239<br>(9,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,66<br>[1,63; 4,33]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Schmerzen Oberbauch</b>                |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 24/246<br>(9,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 26/239<br>(10,9) | NA<br>[NA; NA]                | 0,88<br>[0,50; 1,53]<br>0,6515   |
| <b>PT Obstipation</b>                        |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 34/246<br>(13,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 17/239<br>(7,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,04<br>[1,14; 3,66]<br>0,0142   |
| <b>PT Diarrhö</b>                            |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 184/246<br>(74,8) | 1,4<br>[1,1; 1,7]             | 95/239<br>(39,7) | NA<br>[174,9; NA]             | 3,33<br>[2,59; 4,30]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Dyspepsie</b>                          |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 26/246<br>(10,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0) | NA<br>[NA; NA]                | 1,03<br>[0,59; 1,79]<br>0,9240   |
| <b>PT Gastroösophageale Refluxerkrankung</b> |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 8/246<br>(3,3)    | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,53<br>[0,22; 1,28]<br>0,1534   |
| <b>PT Hämorrhoiden</b>                       |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 12/246<br>(4,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 4/239<br>(1,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,99<br>[0,96; 9,28]<br>0,0465   |
| <b>PT Übelkeit</b>                           |                   |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 90/246<br>(36,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 96/239<br>(40,2) | NA<br>[240,1; NA]             | 0,94<br>[0,70; 1,25]<br>0,6718   |
| <b>PT Zahnschmerzen</b>                      |                   |                               |                  |                               |                                  |

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| mITT  | 13/246<br>(5,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 5/239<br>(2,1)    | NA<br>[NA; NA]                | 2,53<br>[0,90; 7,12]<br>0,0679 |
| <b>PT Erbrechen</b>   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 51/246<br>(20,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 46/239<br>(19,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,13<br>[0,75; 1,68]<br>0,5604 |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                   |                               |                   |                               |                                |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 127/246<br>(51,6) | 100,6<br>[48,0; NA]           | 132/239<br>(55,2) | 52,7<br>[25,6; 169,1]         | 0,94<br>[0,74; 1,21]<br>0,6429 |
| <b>PT Asthenie</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 31/246<br>(12,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 20/239<br>(8,4)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,51<br>[0,86; 2,66]<br>0,1464 |
| <b>PT Gesichtssödem</b>   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 7/246<br>(2,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,45<br>[0,18; 1,12]<br>0,0789 |
| <b>PT Ermüdung</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 53/246<br>(21,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 48/239<br>(20,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,09<br>[0,74; 1,61]<br>0,6691 |
| <b>PT Grippeähnliche Erkrankung</b>                                     |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 15/246<br>(6,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 5/239<br>(2,1)    | NA<br>[NA; NA]                | 2,85<br>[1,03; 7,86]<br>0,0346 |
| <b>PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</b>                       |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 12/246<br>(4,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 11/239<br>(4,6)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,06<br>[0,47; 2,41]<br>0,8877 |
| <b>PT Ödem peripher</b>   |                   |                               |                   |                               |                                |
| mITT  | 18/246<br>(7,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 38/239<br>(15,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,42<br>[0,24; 0,73]<br>0,0017 |
| <b>PT Fieber</b>  |                   |                               |                   |                               |                                |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE                                    | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert         |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                 |
| mITT   | 40/246<br>(16,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 29/239<br>(12,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,37<br>[0,85; 2,22]<br>0,1915  |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>           |                   |                               |                   |                               |                                 |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>           |                   |                               |                   |                               |                                 |
| mITT   | 20/246<br>(8,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 7/239<br>(2,9)    | NA<br>[NA; NA]                | 2,93<br>[1,24; 6,93]<br>0,0104  |
| <b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>           |                   |                               |                   |                               |                                 |
| <b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>           |                   |                               |                   |                               |                                 |
| mITT   | 7/246<br>(2,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,63<br>[0,24; 1,65]<br>0,3390  |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                   |                               |                   |                               |                                 |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                   |                               |                   |                               |                                 |
| mITT   | 149/246<br>(60,6) | 70,7<br>[48,0; 99,6]          | 137/239<br>(57,3) | 72,9<br>[44,6; 108,1]         | 1,06<br>[0,84; 1,34]<br>0,6249  |
| <b>PT Bronchitis</b>                               |                   |                               |                   |                               |                                 |
| mITT   | 18/246<br>(7,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 7/239<br>(2,9)    | NA<br>[NA; NA]                | 2,33<br>[0,97; 5,58]<br>0,0514  |
| <b>PT Konjunktivitis</b>                           |                   |                               |                   |                               |                                 |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,46<br>[0,16; 1,35]<br>0,1491  |
| <b>PT Follikulitis</b>                             |                   |                               |                   |                               |                                 |
| mITT   | 10/246<br>(4,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 2/239<br>(0,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 5,07<br>[1,11; 23,17]<br>0,0198 |
| <b>PT Gastroenteritis</b>                          |                   |                               |                   |                               |                                 |
| mITT   | 14/246<br>(5,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,80<br>[0,39; 1,65]<br>0,5476  |
| <b>PT Grippe</b>                                   |                   |                               |                   |                               |                                 |

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert           |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                   |
| mITT  | 23/246<br>(9,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 13/239<br>(5,4)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,67<br>[0,84; 3,29]<br>0,1380    |
| <b>PT Nasopharyngitis</b>   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 32/246<br>(13,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 22/239<br>(9,2)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,47<br>[0,85; 2,53]<br>0,1634    |
| <b>PT Pneumonie</b>   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 12/246<br>(4,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 8/239<br>(3,3)    | NA<br>[NA; NA]                | 1,38<br>[0,56; 3,40]<br>0,4767    |
| <b>PT Sinusitis</b>   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 12/246<br>(4,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 7/239<br>(2,9)    | NA<br>[NA; NA]                | 1,66<br>[0,65; 4,22]<br>0,2842    |
| <b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>                                       |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 35/246<br>(14,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 30/239<br>(12,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,11<br>[0,68; 1,81]<br>0,6735    |
| <b>PT Harnwegsinfektion</b>   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 26/246<br>(10,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 18/239<br>(7,5)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,39<br>[0,76; 2,53]<br>0,2869    |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                   |                               |                   |                               |                                   |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 53/246<br>(21,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 32/239<br>(13,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,66<br>[1,07; 2,58]<br>0,0224    |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 164/246<br>(66,7) | 20,1<br>[12,0; 48,1]          | 136/239<br>(56,9) | 72,0<br>[25,3; 132,7]         | 1,35<br>[1,07; 1,70]<br>0,0095    |
| <b>PT Alaninaminotransferase erhöht</b>                                       |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 80/246<br>(32,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 6,30<br>[3,57; 11,13]<br>< 0,0001 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE                                 | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>PT Amylase erhöht</b>                        |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 21/246<br>(8,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 7/239<br>(2,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,82<br>[1,20; 6,64]<br>0,0131   |
| <b>PT Aspartataminotransferase erhöht</b>       |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 62/246<br>(25,2) | NA<br>[NA; NA]                | 17/239<br>(7,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 3,80<br>[2,22; 6,51]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</b> |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 13/246<br>(5,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 7/239<br>(2,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,79<br>[0,71; 4,49]<br>0,2091   |
| <b>PT Bilirubin im Blut erhöht</b>              |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 15/246<br>(6,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 6/239<br>(2,5)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,38<br>[0,92; 6,14]<br>0,0643   |
| <b>PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</b>   |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 12/246<br>(4,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 31/239<br>(13,0) | NA<br>[NA; NA]                | 0,36<br>[0,18; 0,70]<br>0,0017   |
| <b>PT Kreatinin im Blut erhöht</b>              |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 18/246<br>(7,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 22/239<br>(9,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,76<br>[0,41; 1,42]<br>0,3856   |
| <b>PT Elektrokardiogramm QT verlängert</b>      |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 4/246<br>(1,6)   | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,39<br>[0,12; 1,23]<br>0,0948   |
| <b>PT Lipase erhöht</b>                         |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 49/246<br>(19,9) | NA<br>[NA; NA]                | 28/239<br>(11,7) | NA<br>[NA; NA]                | 1,73<br>[1,08; 2,75]<br>0,0197   |
| <b>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</b>           |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT  | 5/246<br>(2,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 12/239<br>(5,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,37<br>[0,13; 1,05]<br>0,0522   |
| <b>PT Thrombozytenzahl vermindert</b>           |                  |                               |                  |                               |                                  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE                                  | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| mITT   | 34/246<br>(13,8) | NA<br>[NA; NA]                | 21/239<br>(8,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,69<br>[0,98; 2,92]<br>0,0555 |
| <b>PT Gewicht erhöht</b>                         |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 8/246<br>(3,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,47<br>[0,20; 1,11]<br>0,0782 |
| <b>PT Leukozytenzahl erniedrigt</b>              |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 7/246<br>(2,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,40<br>[0,17; 0,99]<br>0,0395 |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 77/246<br>(31,3) | NA<br>[NA; NA]                | 75/239<br>(31,4) | NA<br>[NA; NA]                | 1,01<br>[0,74; 1,40]<br>0,9307 |
| <b>PT Appetit vermindert</b>                     |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 30/246<br>(12,2) | NA<br>[NA; NA]                | 15/239<br>(6,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,04<br>[1,10; 3,80]<br>0,0209 |
| <b>PT Hyperglykämie</b>                          |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 6/246<br>(2,4)   | NA<br>[NA; NA]                | 11/239<br>(4,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,51<br>[0,19; 1,38]<br>0,1756 |
| <b>PT Hyperurikämie</b>                          |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 10/246<br>(4,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 4/239<br>(1,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,49<br>[0,78; 7,95]<br>0,1115 |
| <b>PT Hypokaliämie</b>                           |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 20/239<br>(8,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,24<br>[0,09; 0,63]<br>0,0017 |
| <b>PT Hypophosphatämie</b>                       |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,29<br>[0,11; 0,80]<br>0,0113 |

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|---|------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> |                  |                               |                   |                               |                                  |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 98/246<br>(39,8) | NA<br>[166,7; NA]             | 145/239<br>(60,7) | 19,1<br>[8,1; 48,4]           | 0,45<br>[0,35; 0,59]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Arthralgie</b>  |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 46/246<br>(18,7) | NA<br>[NA; NA]                | 41/239<br>(17,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,06<br>[0,69; 1,62]<br>0,7854   |
| <b>PT Rückenschmerzen</b>   |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 28/246<br>(11,4) | NA<br>[NA; NA]                | 23/239<br>(9,6)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,17<br>[0,67; 2,03]<br>0,5882   |
| <b>PT Knochenschmerzen</b>  |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 8/246<br>(3,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,47<br>[0,20; 1,10]<br>0,0744   |
| <b>PT Muskelspasmen</b>   |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 8/246<br>(3,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 73/239<br>(30,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,09<br>[0,04; 0,18]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>                  |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 10/246<br>(4,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,94<br>[0,39; 2,25]<br>0,8818   |
| <b>PT Myalgie</b>   |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 11/246<br>(4,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 41/239<br>(17,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,24<br>[0,12; 0,47]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Schmerz in einer Extremität</b>                               |                  |                               |                   |                               |                                  |
| mITT  | 25/246<br>(10,2) | NA<br>[NA; NA]                | 35/239<br>(14,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,67<br>[0,40; 1,12]<br>0,1279   |



| Studie<br>BFORE  | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 28/246<br>(11,4) | NA<br>[NA; NA]                | 19/239<br>(7,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,39<br>[0,78; 2,50]<br>0,2664 |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 92/246<br>(37,4) | NA<br>[NA; NA]                | 84/239<br>(35,1) | NA<br>[NA; NA]                | 1,10<br>[0,82; 1,48]<br>0,5349 |
| <b>PT Schwindelgefühl</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 23/246<br>(9,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 21/239<br>(8,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,07<br>[0,59; 1,93]<br>0,8300 |
| <b>PT Kopfschmerzen</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 54/246<br>(22,0) | NA<br>[NA; NA]                | 38/239<br>(15,9) | NA<br>[NA; NA]                | 1,46<br>[0,97; 2,22]<br>0,0710 |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 42/246<br>(17,1) | NA<br>[NA; NA]                | 40/239<br>(16,7) | NA<br>[NA; NA]                | 1,03<br>[0,66; 1,58]<br>0,9057 |
| <b>PT Angst</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 13/246<br>(5,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 12/239<br>(5,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,00<br>[0,45; 2,19]<br>0,9916 |
| <b>PT Depression</b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 8/246<br>(3,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 13/239<br>(5,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,59<br>[0,24; 1,42]<br>0,2337 |
| <b>PT Schlaflosigkeit</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 18/246<br>(7,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 16/239<br>(6,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,12<br>[0,57; 2,19]<br>0,7482 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 36/246<br>(14,6) | NA<br>[NA; NA]                | 29/239<br>(12,1) | NA<br>[NA; NA]                | 1,22<br>[0,75; 2,00]<br>0,4207 |
| <b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>      |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>      |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 28/246<br>(11,4) | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0) | NA<br>[NA; NA]                | 1,12<br>[0,65; 1,93]<br>0,6856 |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 94/246<br>(38,2) | NA<br>[199,6; NA]             | 62/239<br>(25,9) | NA<br>[NA; NA]                | 1,58<br>[1,15; 2,18]<br>0,0049 |
| <b>PT Husten</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 29/246<br>(11,8) | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0) | NA<br>[NA; NA]                | 1,17<br>[0,68; 2,01]<br>0,5698 |
| <b>PT Dyspnoe</b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 28/246<br>(11,4) | NA<br>[NA; NA]                | 13/239<br>(5,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,20<br>[1,14; 4,24]<br>0,0163 |
| <b>PT Epistaxis</b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 11/246<br>(4,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 7/239<br>(2,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,59<br>[0,62; 4,12]<br>0,3314 |
| <b>PT Schmerzen im Oropharynx</b>                                     |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 17/246<br>(6,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 9/239<br>(3,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,88<br>[0,84; 4,22]<br>0,1204 |
| <b>PT Pleuraerguss</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 12/246<br>(4,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 5/239<br>(2,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,27<br>[0,80; 6,45]<br>0,1149 |

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|-------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b> |                   |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b> |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 133/246<br>(54,1) | 60,1<br>[27,3; 112,9]         | 98/239<br>(41,0) | NA<br>[164,1; NA]             | 1,60<br>[1,23; 2,09]<br>0,0004 |
| <b>PT Alopezie</b>  |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 14/246<br>(5,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 12/239<br>(5,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,14<br>[0,52; 2,46]<br>0,7471 |
| <b>PT Trockene Haut</b>                                   |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 20/246<br>(8,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,37<br>[0,69; 2,72]<br>0,3659 |
| <b>PT Erythem</b>   |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 13/246<br>(5,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 5/239<br>(2,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,56<br>[0,91; 7,19]<br>0,0642 |
| <b>PT Nächtliche Schweissausbrüche</b>                    |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 5/246<br>(2,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,35<br>[0,12; 0,96]<br>0,0327 |
| <b>PT Pruritus</b>  |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 27/246<br>(11,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 9/239<br>(3,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 3,02<br>[1,42; 6,43]<br>0,0025 |
| <b>PT Ausschlag</b>                                       |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 59/246<br>(24,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 34/239<br>(14,2) | NA<br>[NA; NA]                | 1,80<br>[1,18; 2,75]<br>0,0056 |
| <b>PT Ausschlag makulo-papulös</b>                        |                   |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 12/246<br>(4,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 13/239<br>(5,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,89<br>[0,40; 1,95]<br>0,7638 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 49/246<br>(19,9) | NA<br>[NA; NA]                | 44/239<br>(18,4) | NA<br>[NA; NA]                | 1,08<br>[0,72; 1,63]<br>0,7033 |
| <b>PT Hypertonie</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| mITT  | 24/246<br>(9,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0) | NA<br>[NA; NA]                | 0,91<br>[0,51; 1,61]<br>0,7437 |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-<br>Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; PT: Bevorzugter Begriff;<br>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                  |                               |                  |                               |                                |

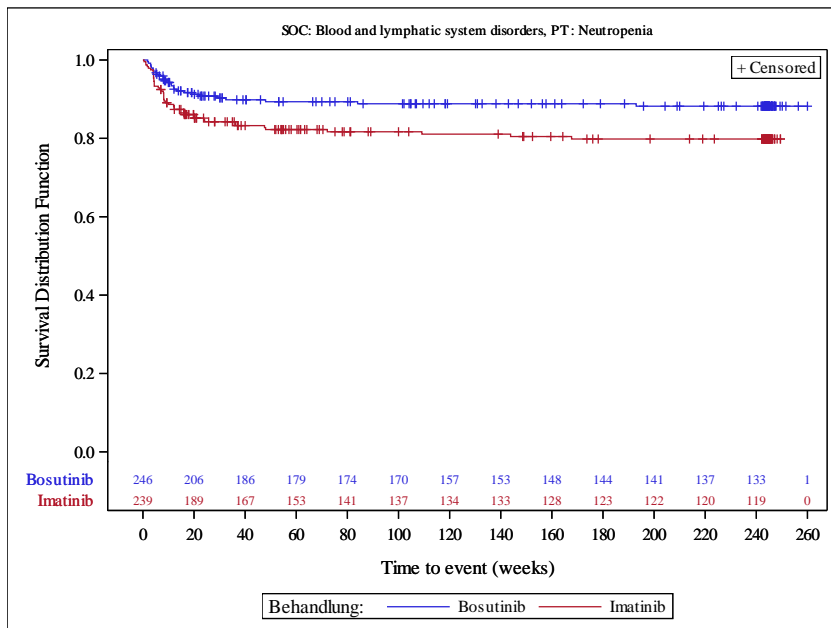


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Neutropenie (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

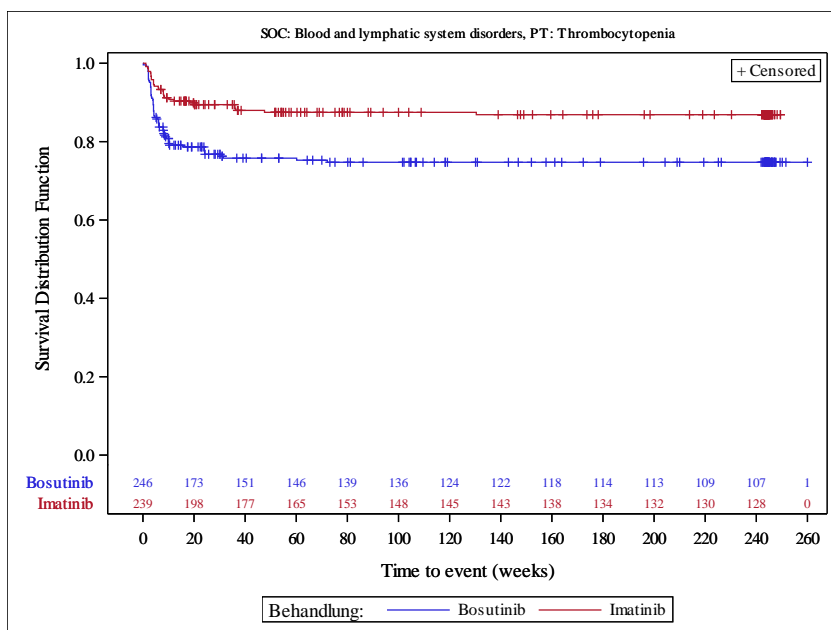


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Thrombozytopenie (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

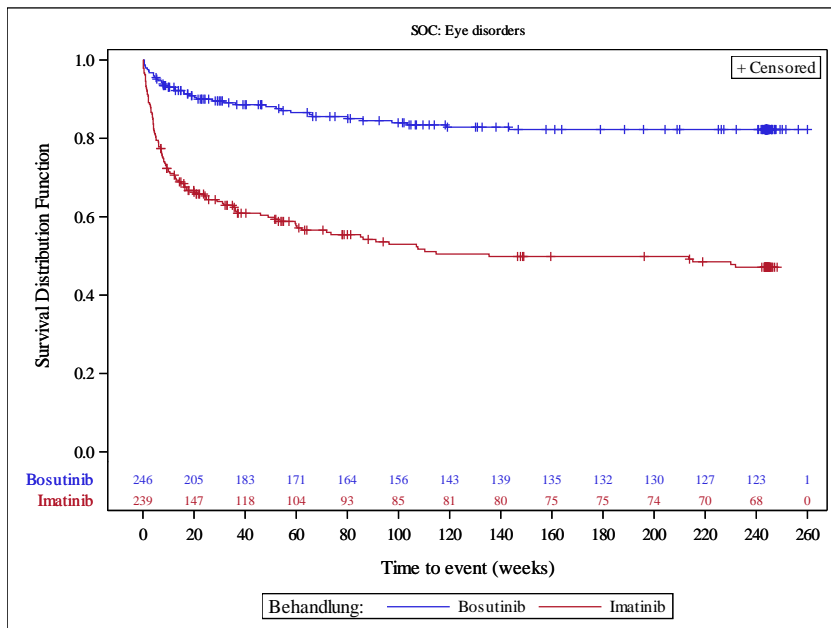


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Augenerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

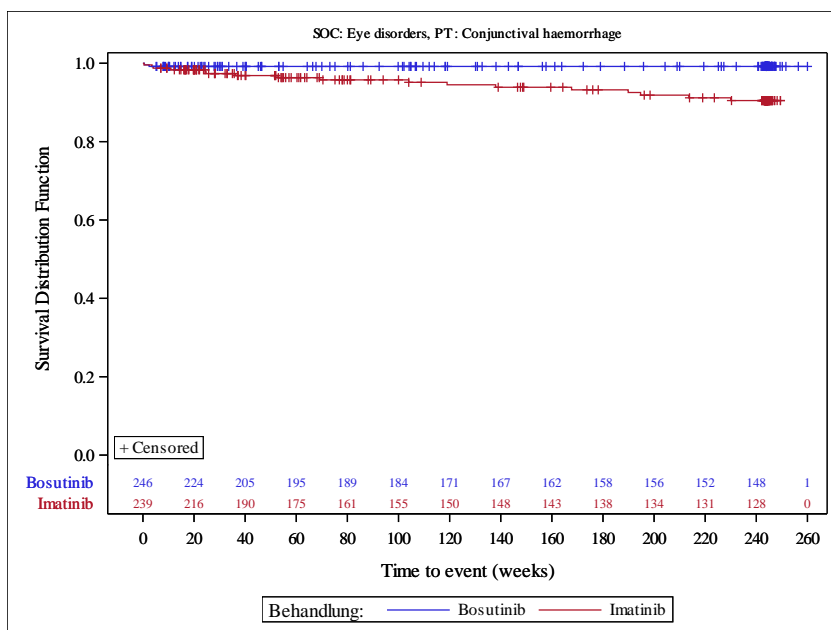


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Bindehautblutung (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

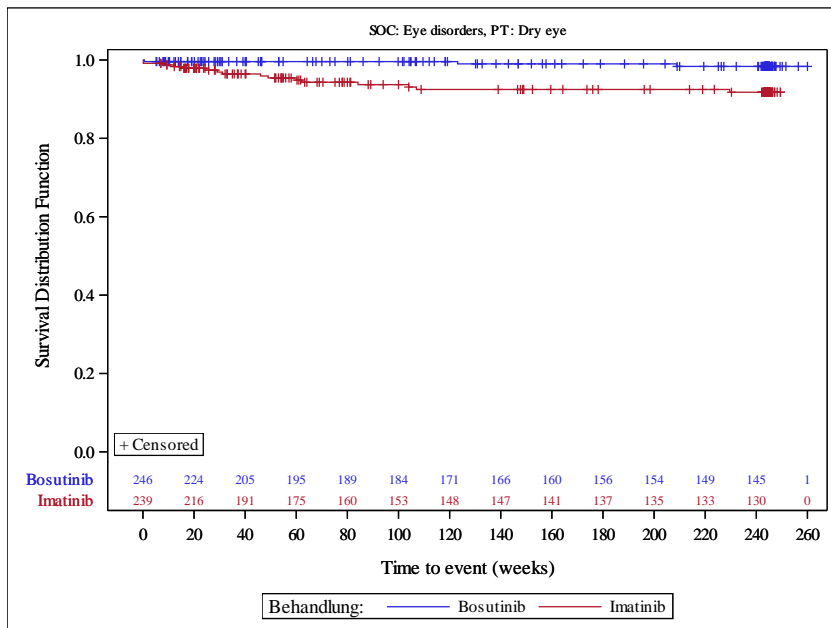


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Trockenes Auge (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

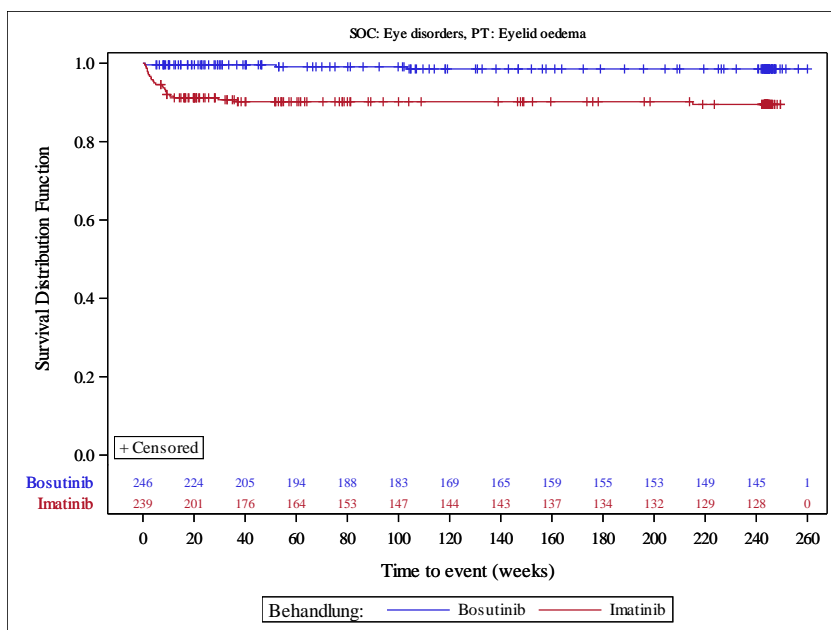


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Augenlidödem (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

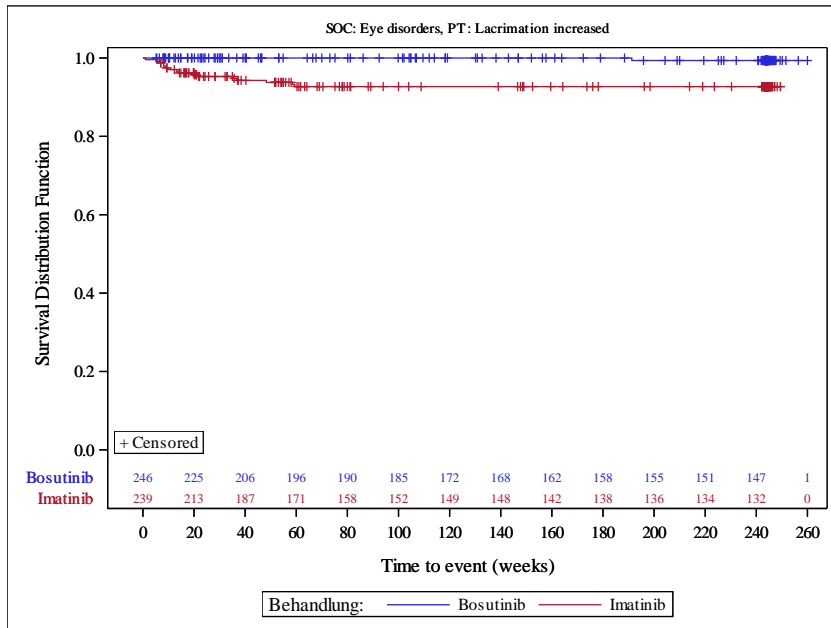


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Tränensekretion verstärkt (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

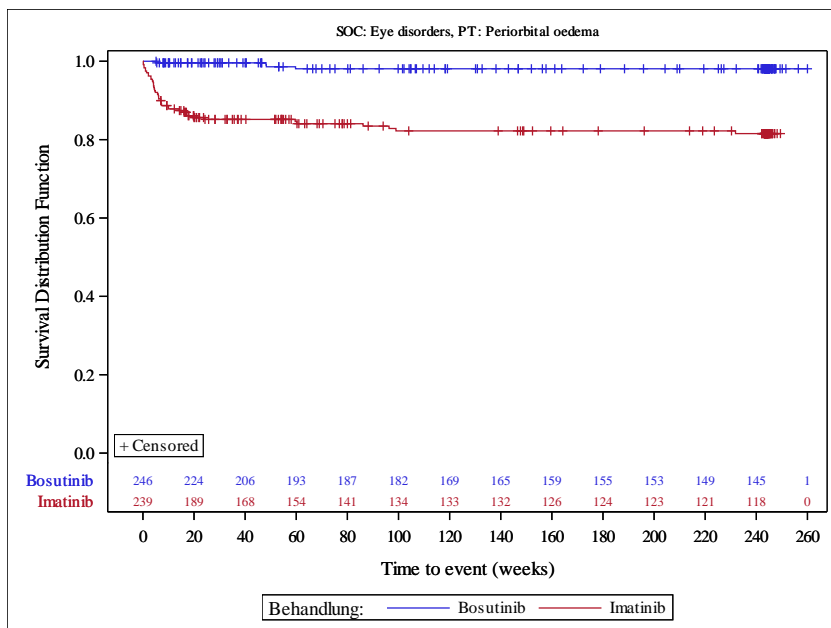


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Periorbitalödem (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis



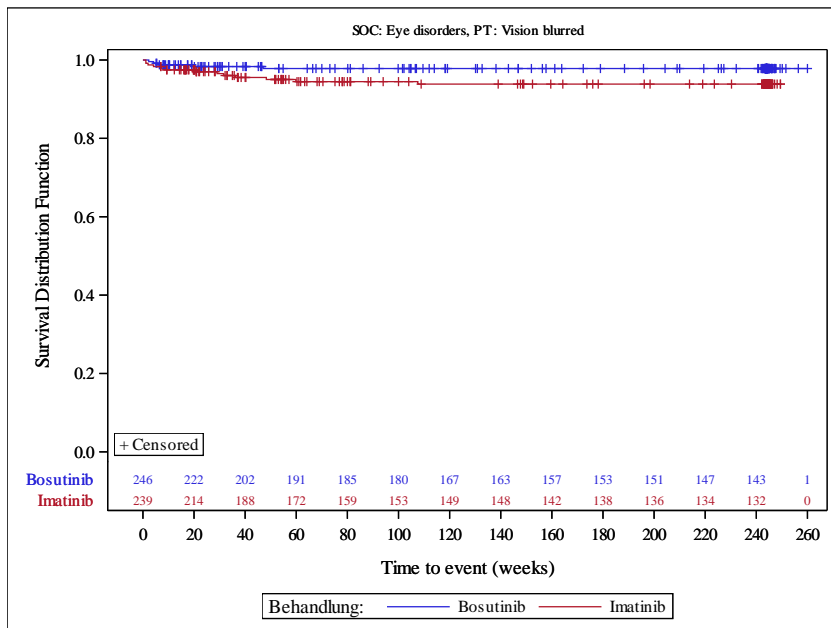


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Sehen verschwommen (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

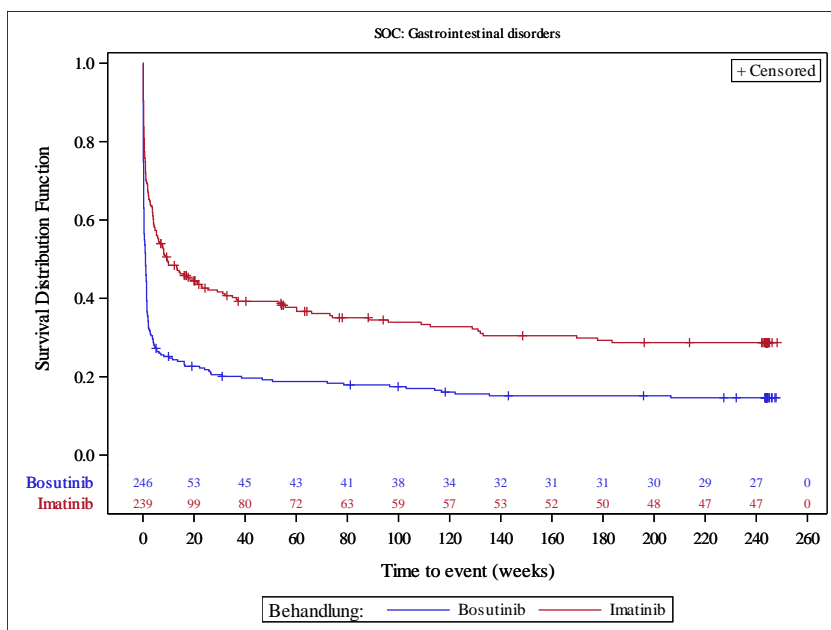


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

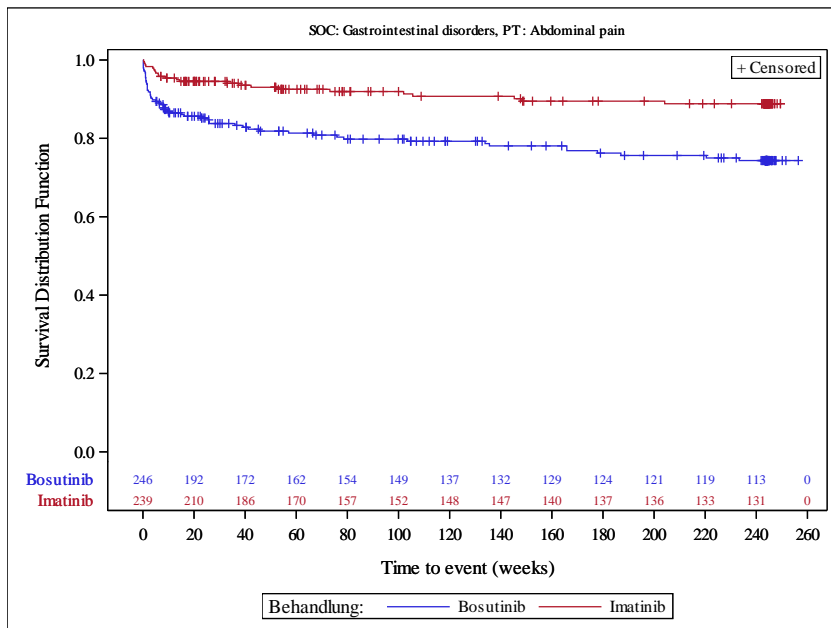


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Abdominalschmerz (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

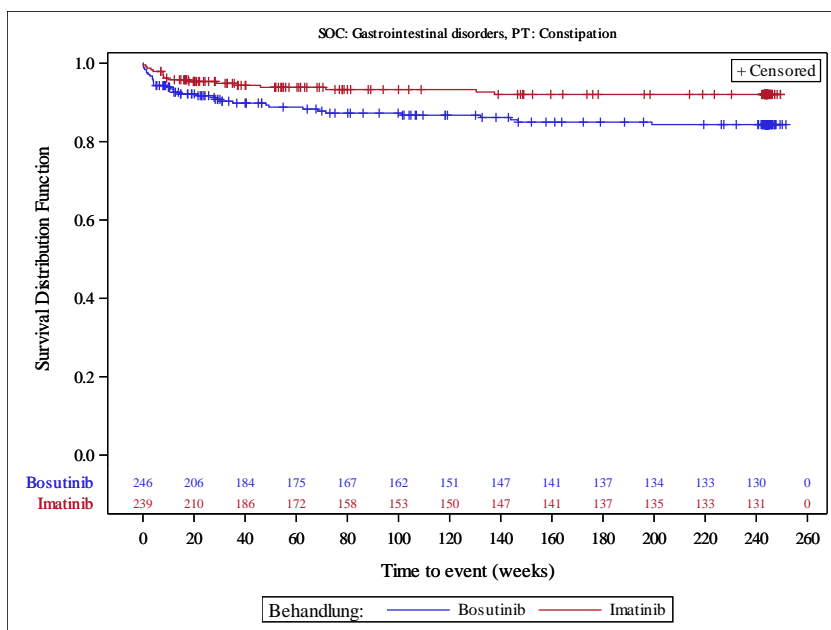


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Obstipation (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

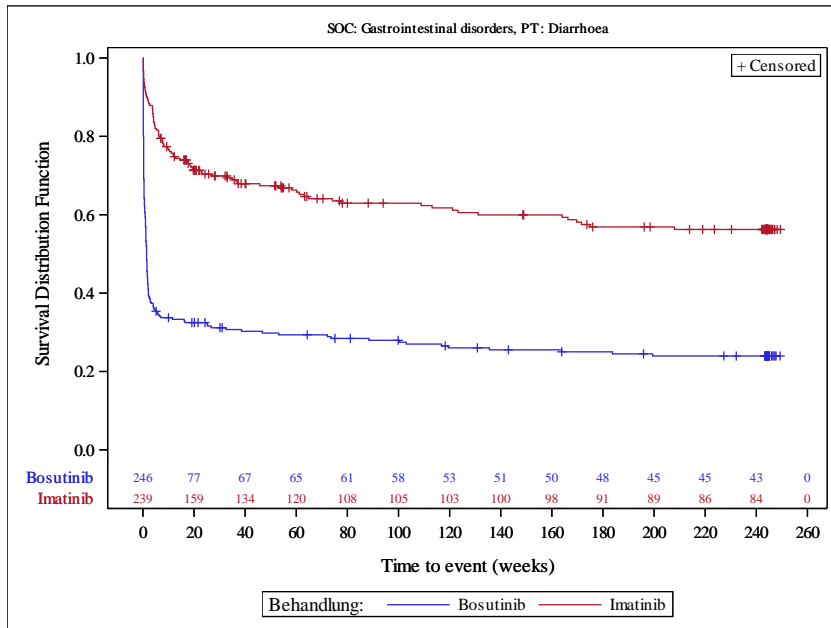


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Diarrhö (Studie BFORE, mITT-Population)  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

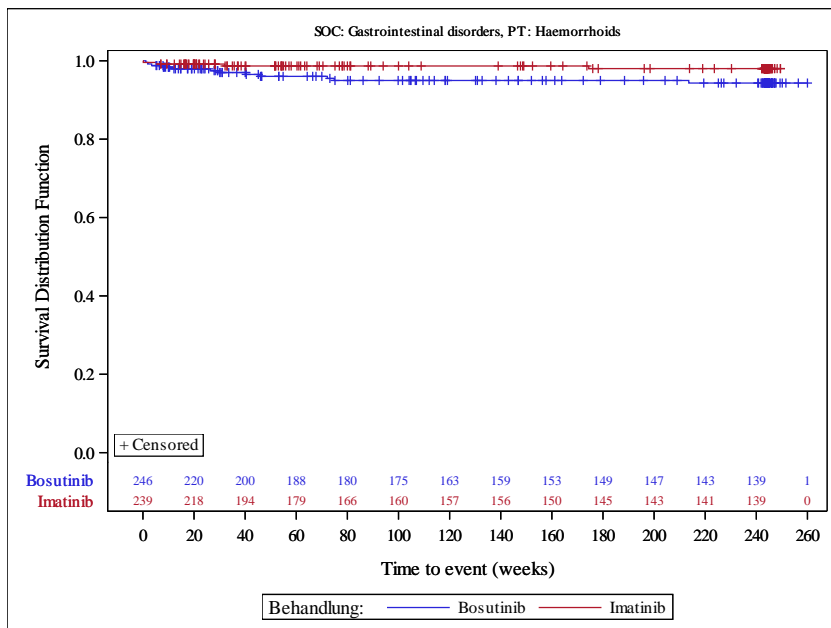


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Hämorrhoiden (Studie BFORE, mITT-Population)  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

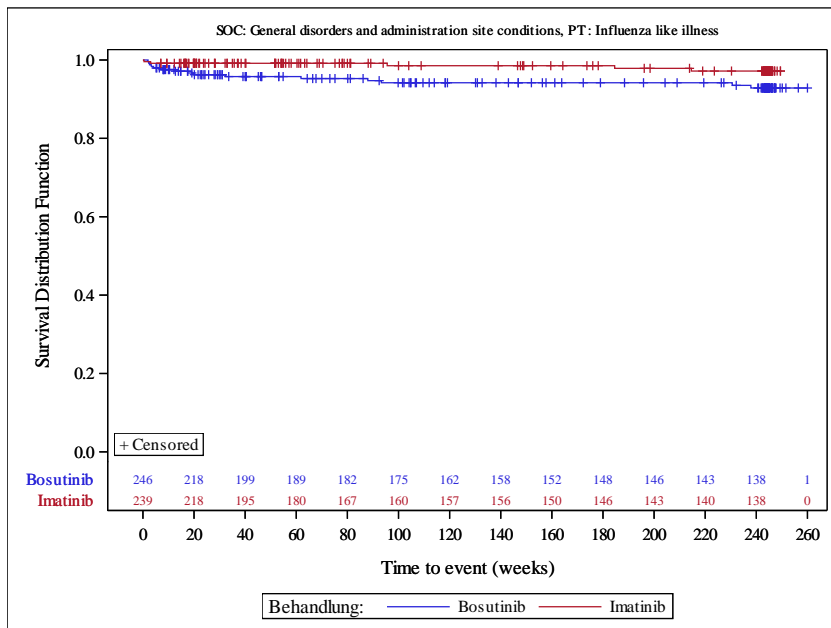


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Grippeähnliche Erkrankung (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

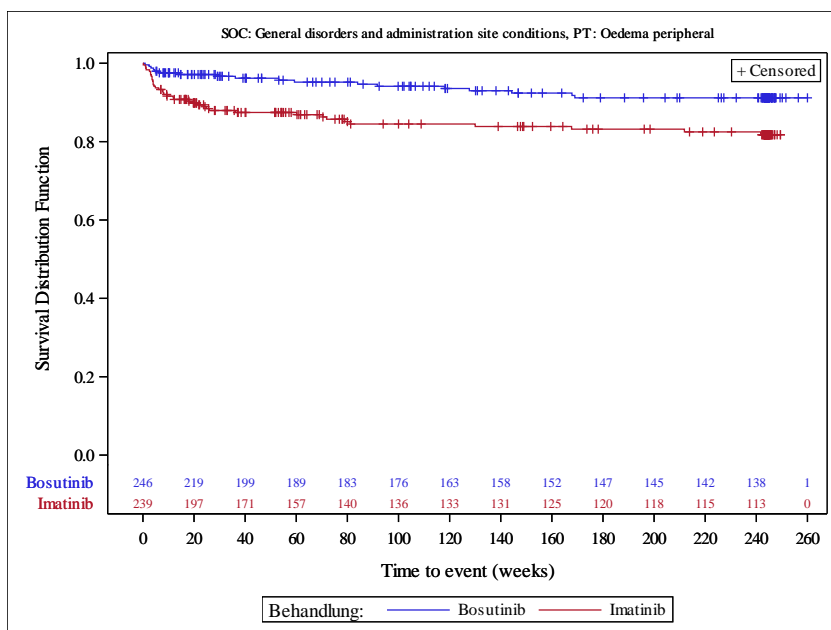


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Ödem peripher (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

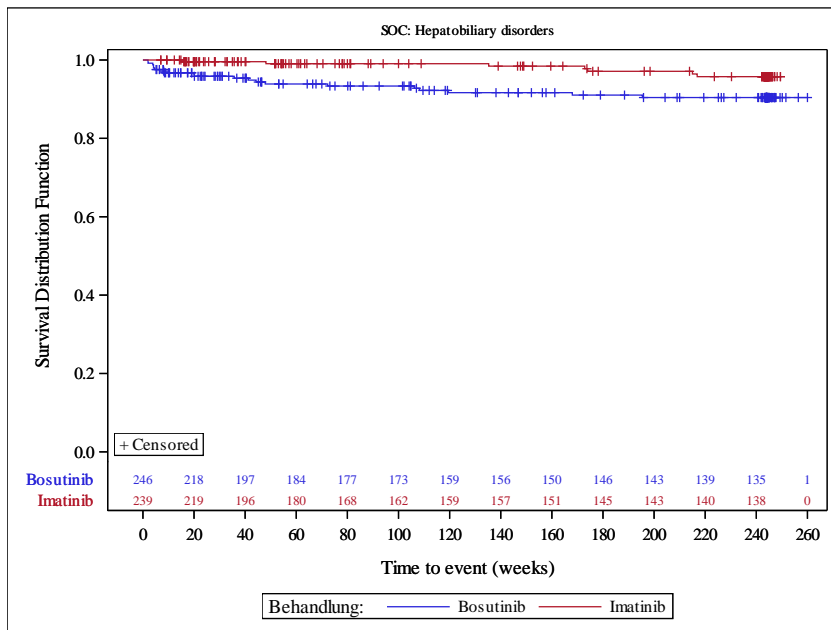


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

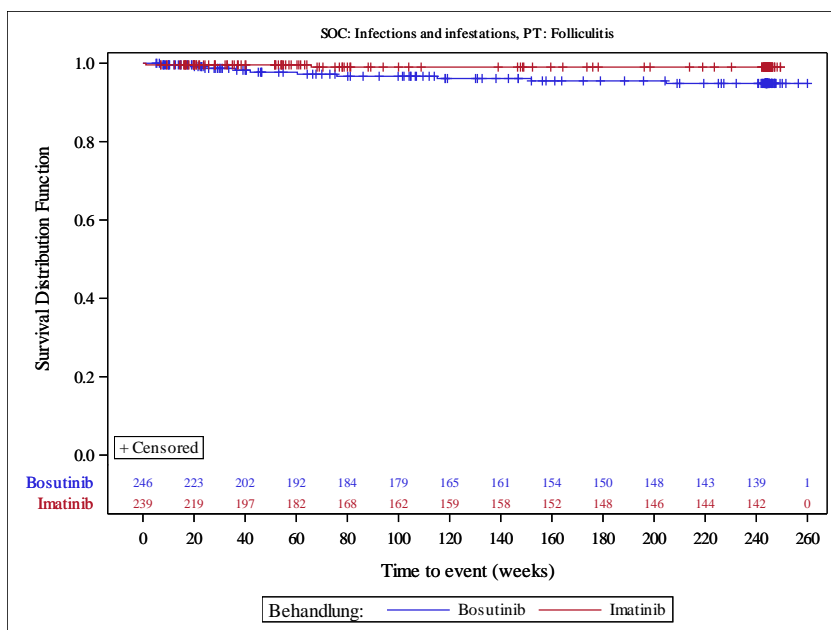


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Follikulitis (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

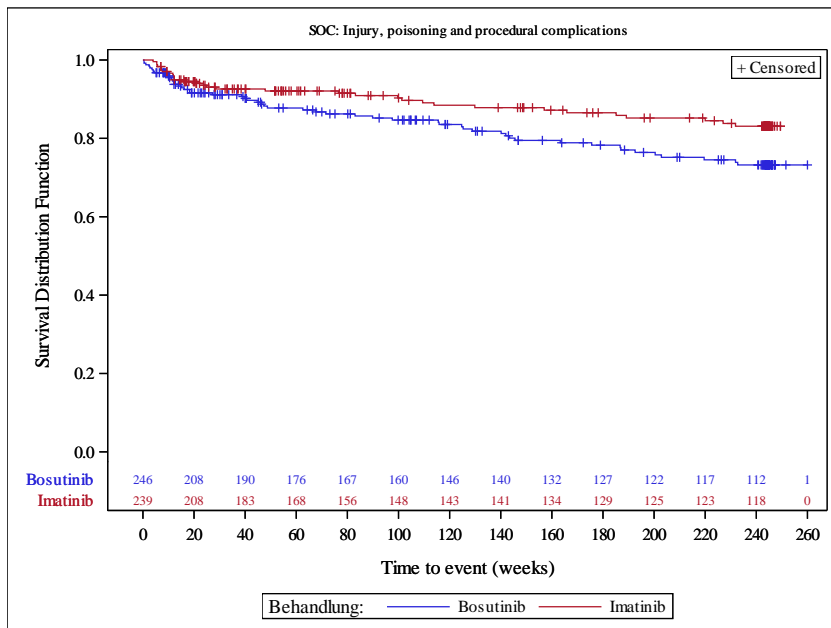


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

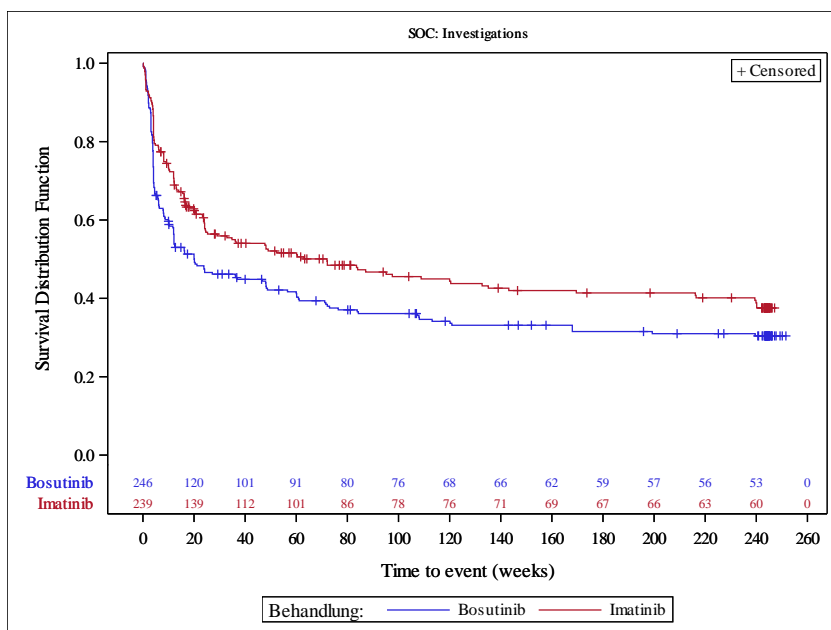


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Untersuchungen (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

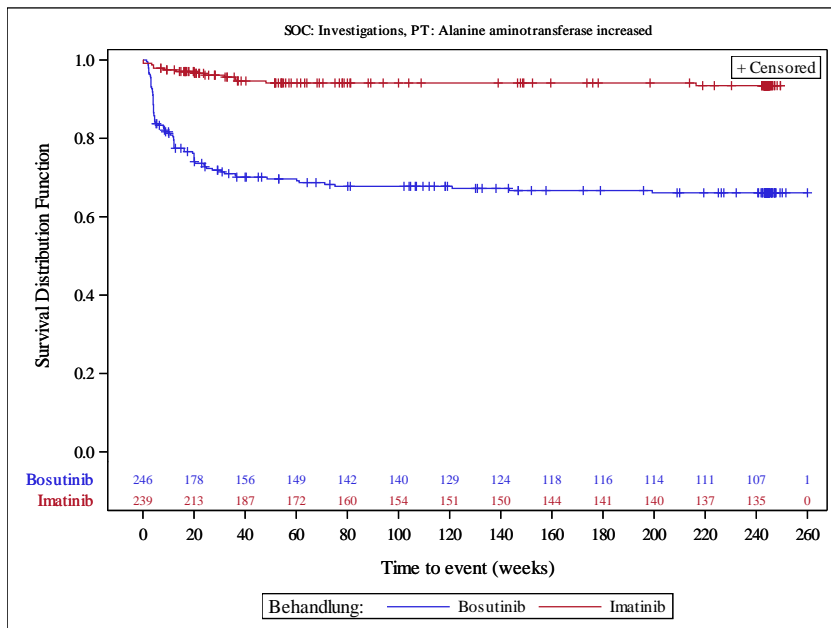


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Alaninaminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

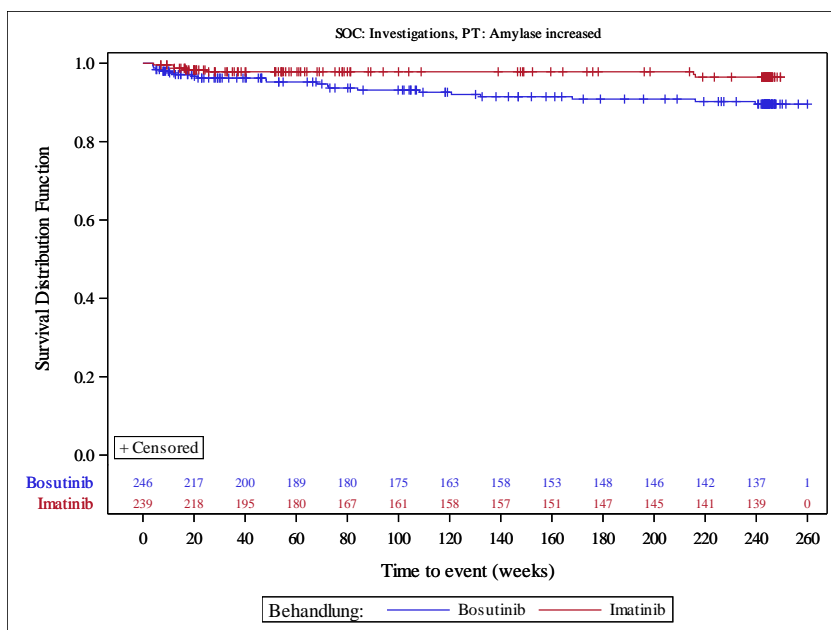


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Amylase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

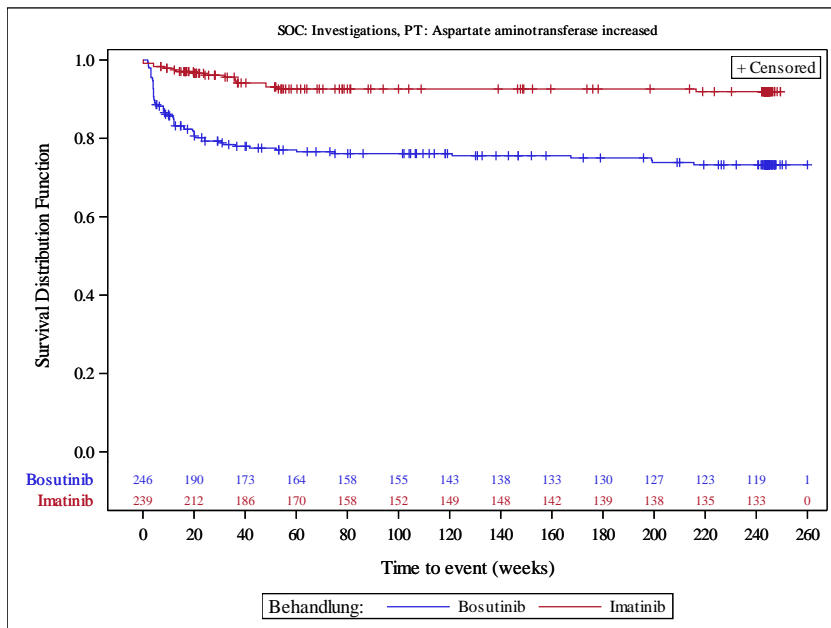


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Aspartataminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

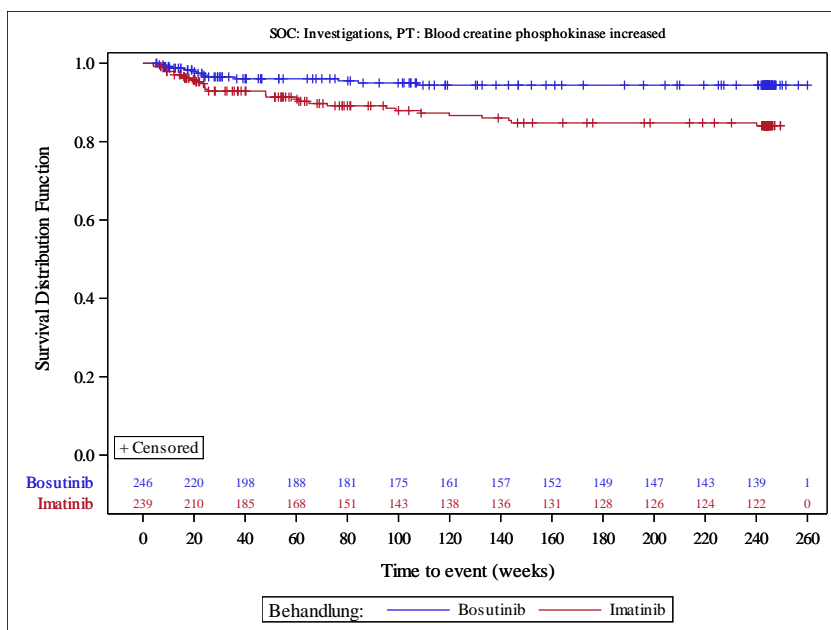


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis



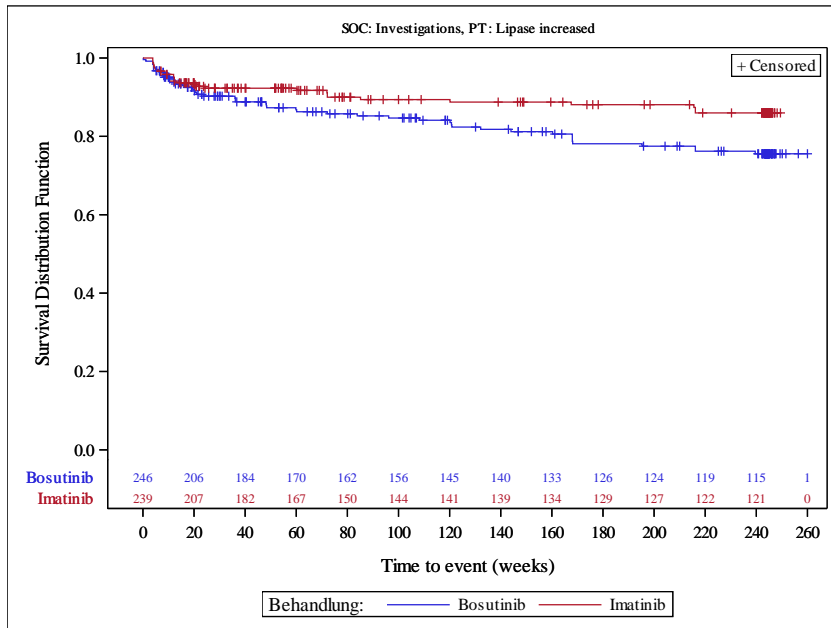


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Lipase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

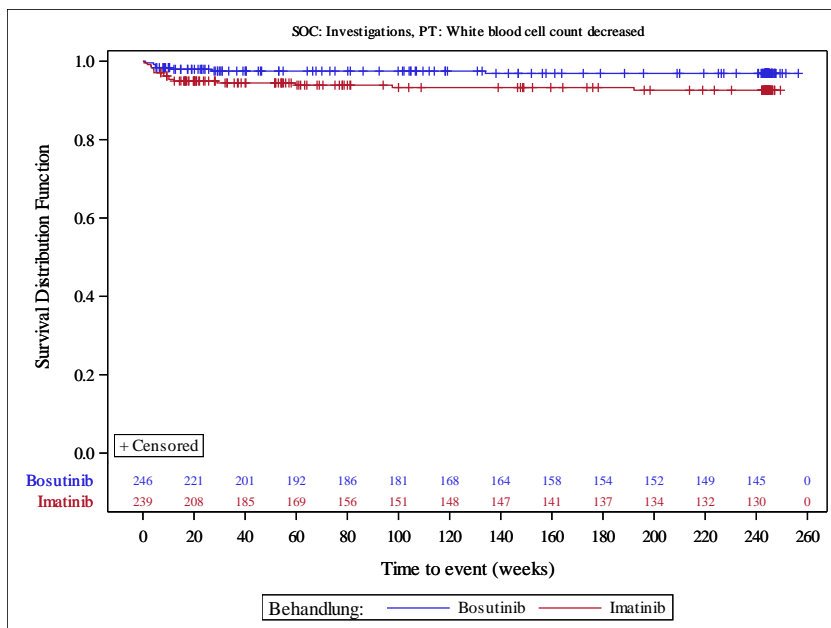


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Leukozytenzahl erniedrigt (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

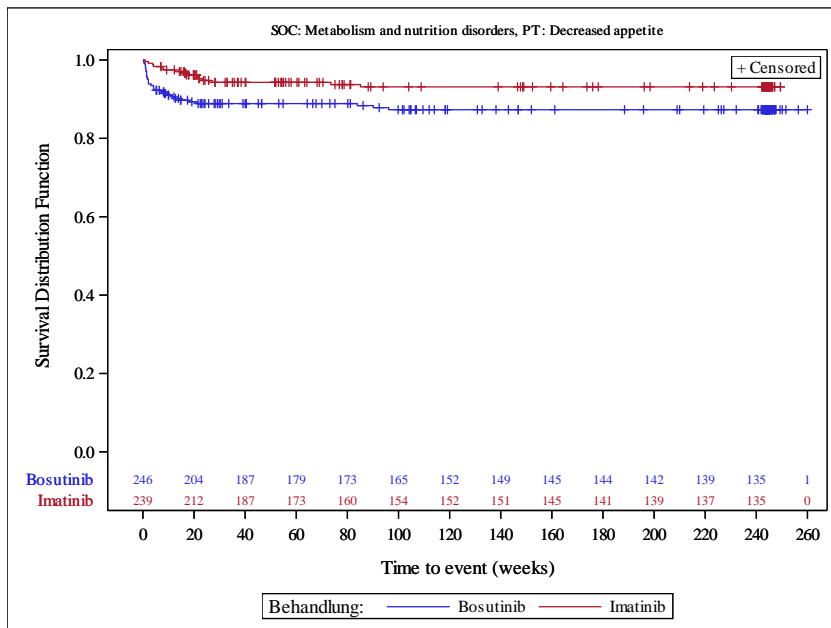


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Appetit vermindert (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

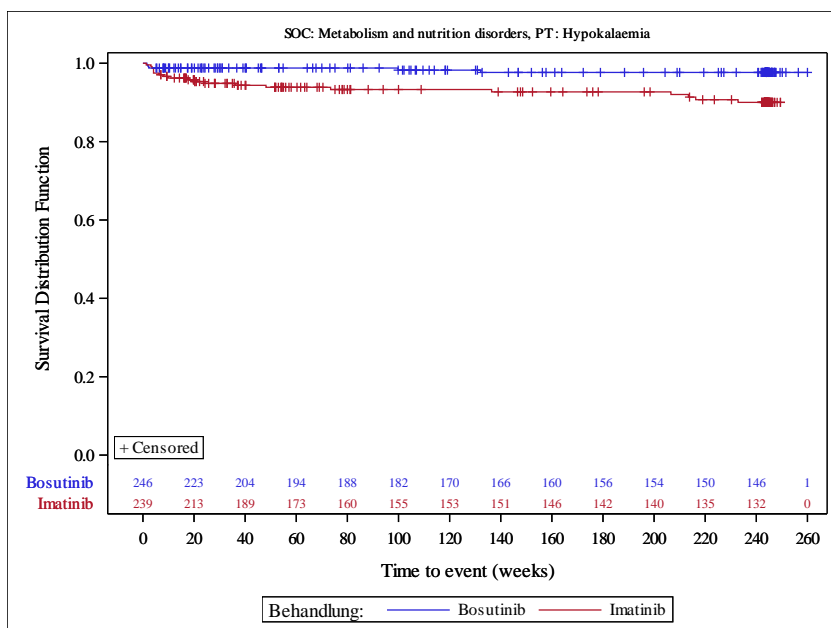


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Hypokaliämie (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

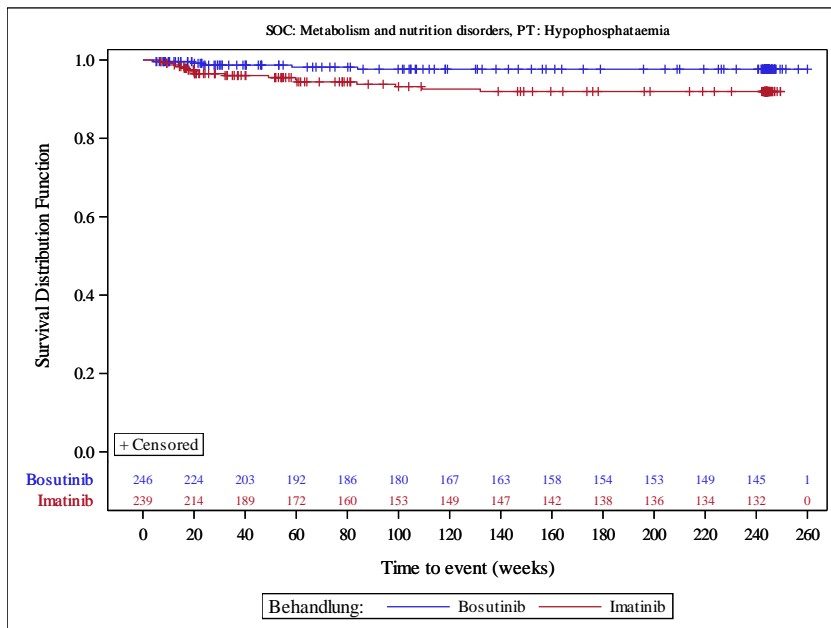


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Hypophosphatämie (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

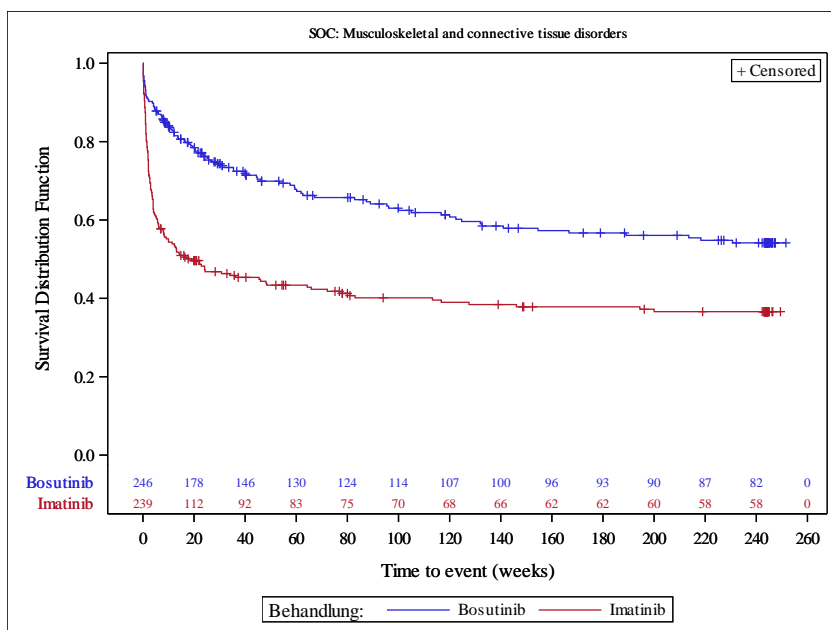


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

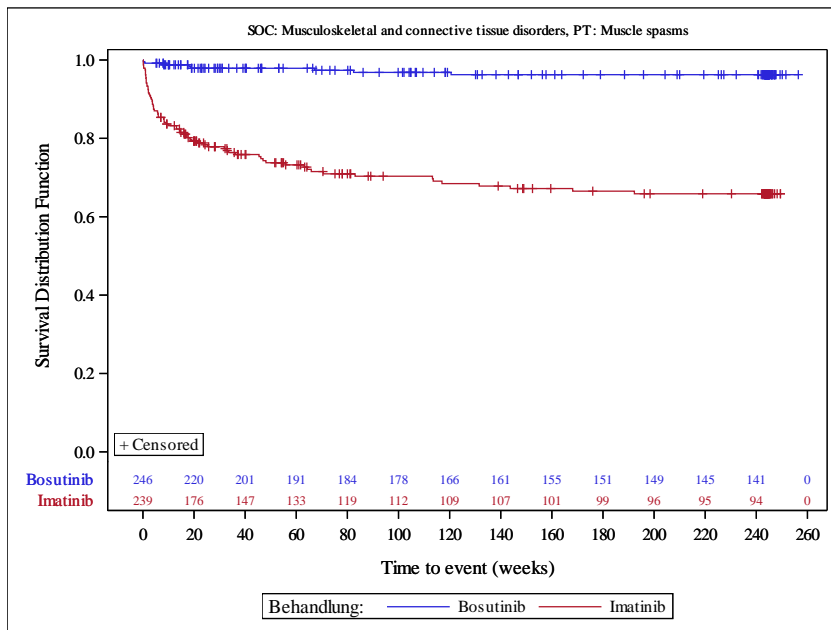


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Muskelspasmen (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

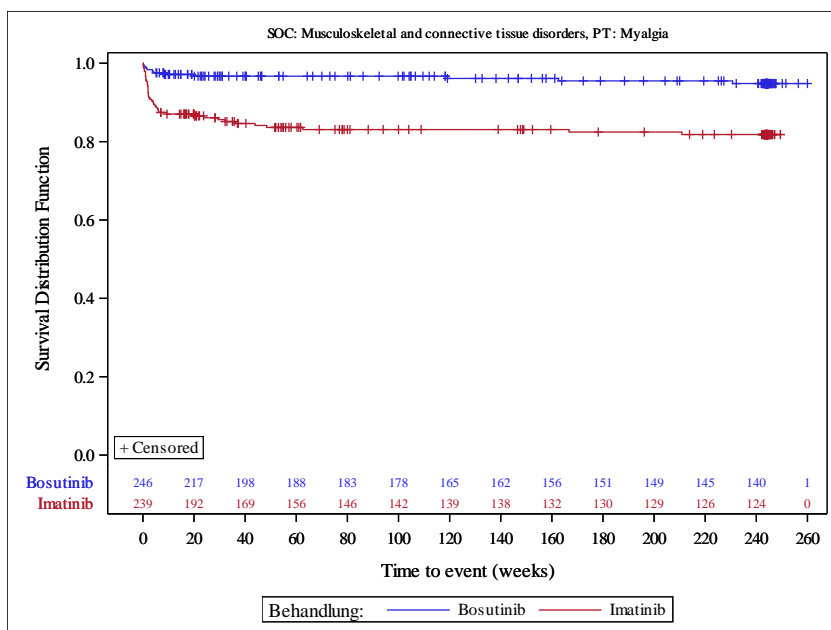


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Myalgie (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

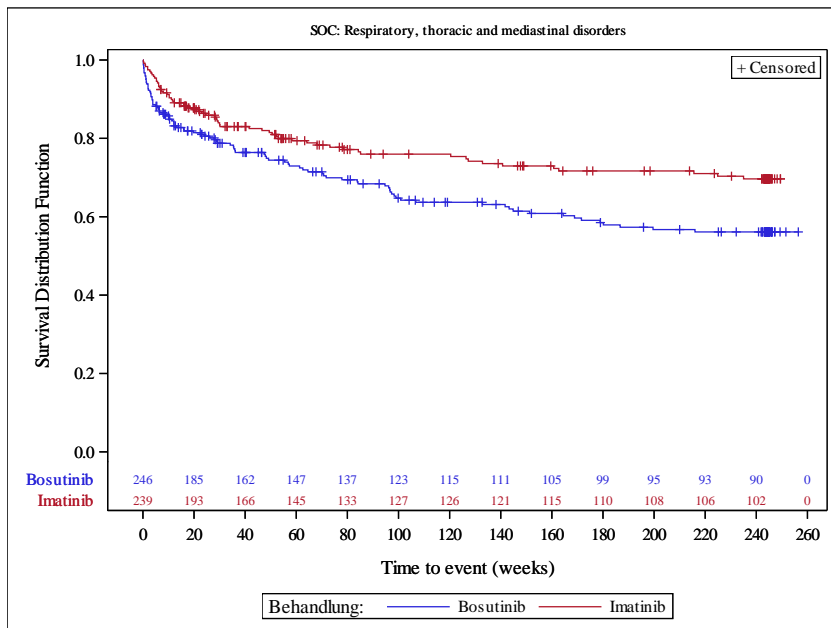


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

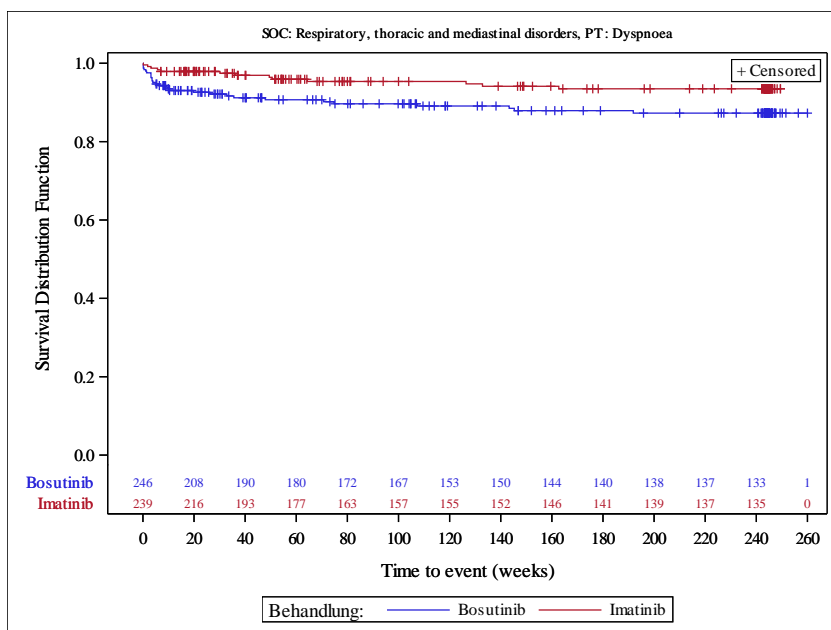


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Dyspnoe (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

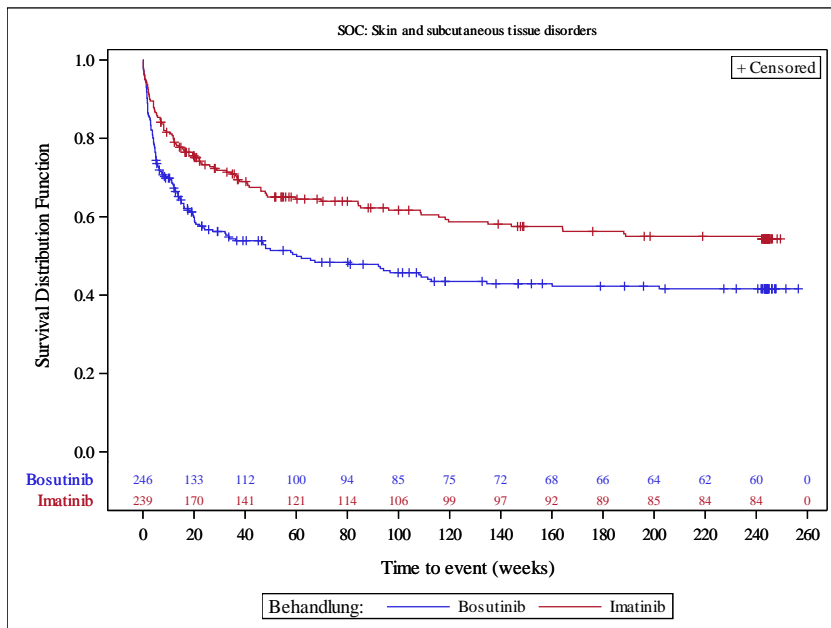


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

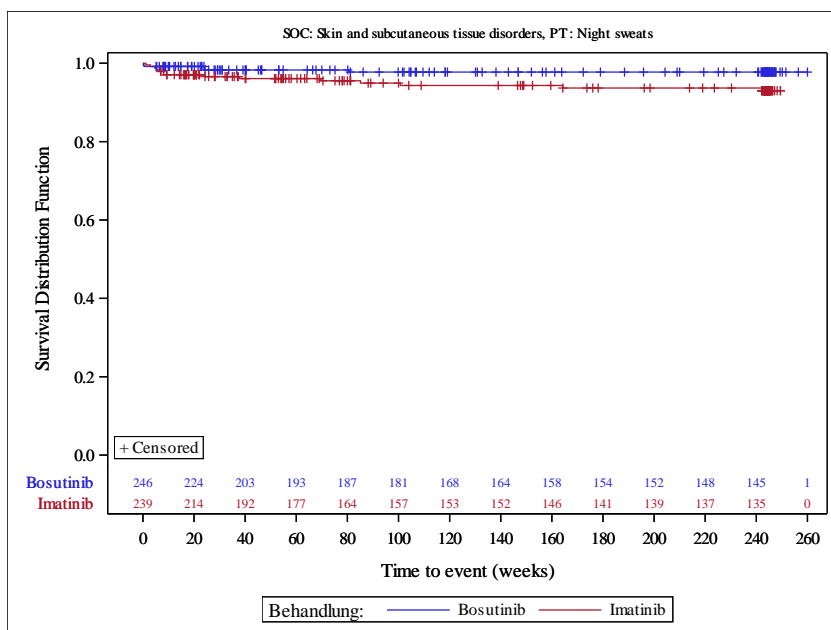


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Nächtliche Schweißausbrüche (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

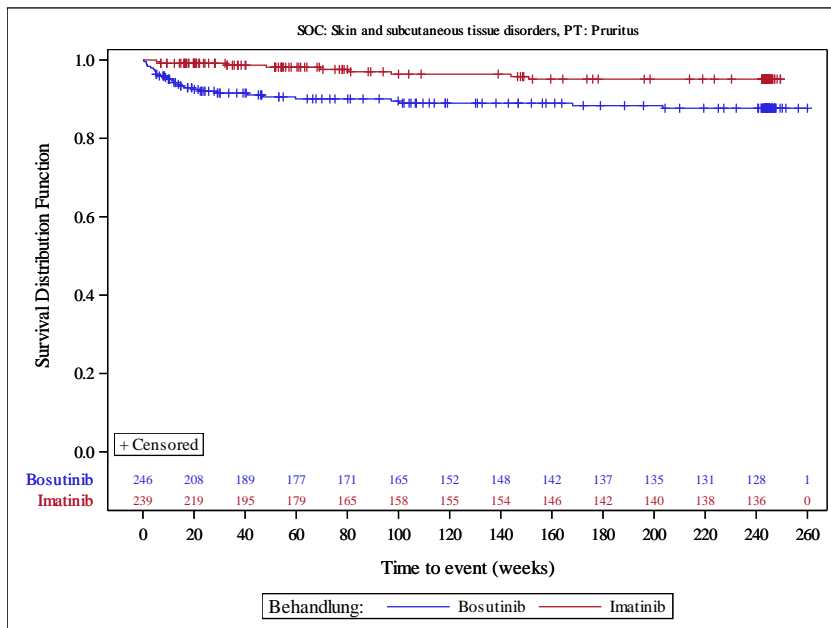


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Pruritus (Studie BFORE, mITT-Population)  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

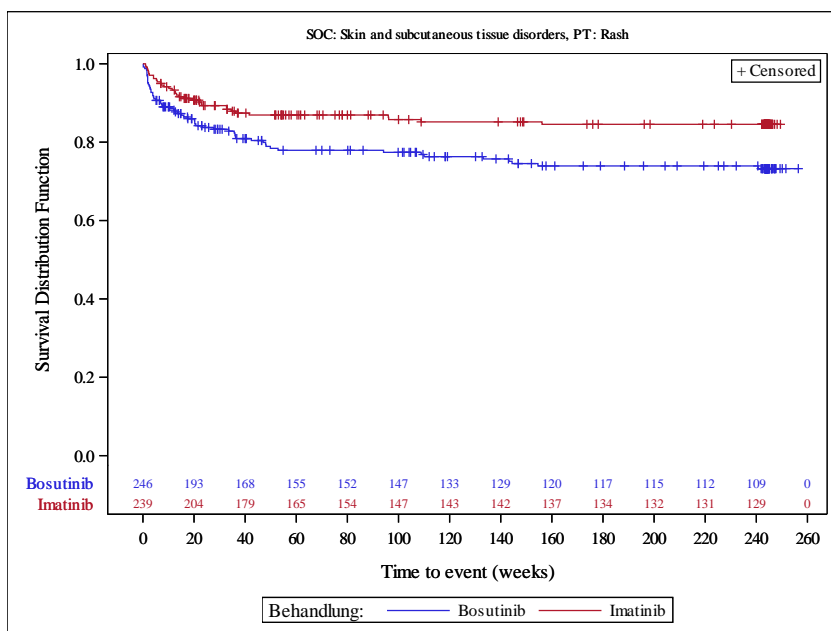


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Ausschlag (Studie BFORE, mITT-Population)  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Folgenden werden die häufigen UE jeglichen CTCAE-Grades nach SOC/PT mit signifikantem Behandlungseffekt dargestellt und die Relevanz des Behandlungseffektes eingeordnet:

**SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigen sich in der Gesamtbetrachtung keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Neutropenien traten im Bosutinib-Arm seltener auf als im Imatinib-Arm, Thrombozytopenien traten im Bosutinib-Arm häufiger auf als im Imatinib-Arm. Da diese Ereignisse mit geringem Schweregrad nicht unmittelbar patientenrelevant sind, bleiben sie ohne Relevanz für die Nutzenbewertung.

**SOC Augenerkrankungen:** In der SOC Augenerkrankungen zeigen sich im Bosutinib-Arm weniger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,17; 0,36];  $p < 0,0001$ ). Bei Betrachtung der einzelnen PT sind positive Behandlungseffekte vergleichbarer Größe bei Bindehautentzündungen, trockenem Auge, Augenlidödem, Tränensekretion verstärkt, Periorbitalödem und Sehen verschwommen zu verzeichnen. Da diese Ereignisse für Patienten deutlich wahrnehmbar sind, ist der Effekt bewertungsrelevant.

**SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,54; 2,35];  $p < 0,0001$ ). Bei Betrachtung der einzelnen PT sind Behandlungseffekte bei Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhö und Hämorrhoiden zu verzeichnen. Da diese Ereignisse für Patienten deutlich wahrnehmbar sind, ist der Effekt bewertungsrelevant.

**SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigen sich in der Gesamtbetrachtung keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Für den PT Grippeähnliche Erkrankung zeigt sich ein nachteiliger Effekt der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,03; 7,86];  $p = 0,0346$ ). Da auch nicht-schwere UE eingehen und das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant. Für den PT Ödem peripher zeigt sich ein vorteilhafter Behandlungseffekt der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,24; 0,73];  $p = 0,0017$ ). Da diese für den Patienten wahrnehmbar sind, ist der Effekt bewertungsrelevant.

**SOC Leber- und Gallenerkrankungen:** In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 2,93 [1,24; 6,93];  $p = 0,0104$ ). Ein Großteil der Ereignisse sind Hyperbilirubinämien. Diese sind für den Patienten bei geringem Schweregrad nicht spürbar und daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Daher ist der Effekt nicht bewertungsrelevant.

**SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen:** In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigen sich in der Gesamtbetrachtung keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Lediglich bei dem PT Follikulitis zeigt sich häufiger Ereignisse im



Bosutinib-Arm als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 5,07 [1,11; 23,17];  $p = 0,0198$ ). Unter Berücksichtigung des ungerundeten Konfidenzintervalles liegt dieses Ergebnis allerdings außerhalb bewertungsrelevanter Schwellenwerte.

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,66 [1,07; 2,58];  $p = 0,0224$ ). Da auch nicht-schwere UE in die Analyse eingehen und das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet, ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant.

SOC Untersuchungen: In der SOC Untersuchungen zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,07; 1,70];  $p = 0,0095$ ). Da auch nicht-schwere UE und für den Patienten nicht spürbare UE eingehen sowie das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet, ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant. Das gleiche gilt analog für die zugehörigen PT mit statisch signifikantem Behandlungseffekt.

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigen sich in der Gesamtbetrachtung keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Für den PT Appetit vermindert zeigt sich ein nachteiliger Effekt der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI]: 2,04 [1,10; 3,80];  $p = 0,0209$ ). Da auch nicht-schwere UE in die Analyse eingehen und das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet, ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant. Die PT Hypokaliämie und Hypophosphatämie sind für den Patienten bei geringem Schweregrad nicht spürbar und daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Daher ist der Effekt nicht bewertungsrelevant.

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigen sich im Bosutinib-Arm weniger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,0001$ ). Bei Betrachtung der einzelnen PT sind positive Behandlungseffekte bei Muskelspasmen und Myalgie zu verzeichnen. Da diese Ereignisse für Patienten deutlich wahrnehmbar sind, ist der Effekt bewertungsrelevant.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,15; 2,18];  $p = 0,0049$ ). Bei Betrachtung der einzelnen PT ist ein Behandlungseffekt bei Dyspnoe zu verzeichnen. Da dieses Ereignis für Patienten deutlich wahrnehmbar ist, ist der Effekt bewertungsrelevant.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,60 [1,23; 2,09];  $p = 0,0004$ ). Bei Betrachtung der einzelnen PT ist ein Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Bosutinib bei Pruritus und Ausschlag und

ein Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Bosutinib bei nächtlichen Schweissausbrüchen zu verzeichnen. Da diese Ereignisse für Patienten deutlich wahrnehmbar sind und die Effekte zuungunsten der Behandlung mit Bosutinib überwiegen, ist ein bewertungsrelevanter Effekt zuungunsten von Bosutinib abzuleiten.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert         |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                 |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                  |                               |                  |                               |                                 |
| mITT  | 38/246<br>(15,4) | NA<br>[NA; NA]                | 52/239<br>(21,8) | NA<br>[NA; NA]                | 0,70<br>[0,46; 1,06]<br>0,0868  |
| <b>PT Anämie</b>  |                  |                               |                  |                               |                                 |
| mITT  | 11/246<br>(4,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,74<br>[0,34; 1,64]<br>0,4575  |
| <b>PT Neutropenie</b>                                   |                  |                               |                  |                               |                                 |
| mITT  | 16/246<br>(6,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 28/239<br>(11,7) | NA<br>[NA; NA]                | 0,54<br>[0,29; 1,01]<br>0,0485  |
| <b>PT Thrombozytopenie</b>                              |                  |                               |                  |                               |                                 |
| mITT  | 23/246<br>(9,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,31<br>[1,10; 4,86]<br>0,0232  |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                             |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                             |                  |                               |                  |                               |                                 |
| mITT  | 15/246<br>(6,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 4/239<br>(1,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 3,66<br>[1,21; 11,04]<br>0,0136 |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>      |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>      |                  |                               |                  |                               |                                 |
| mITT  | 36/246<br>(14,6) | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,62<br>[1,41; 4,87]<br>0,0015  |
| <b>PT Diarrhö</b>                                       |                  |                               |                  |                               |                                 |

| Studie<br>BFORE                                    | Bosutinib         |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert            |
|--|-------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                    |
| mITT   | 22/246<br>(8,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 3/239<br>(1,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 7,35<br>[2,20; 24,56]<br>0,0001    |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                   |                               |                  |                               |                                    |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                   |                               |                  |                               |                                    |
| mITT   | 20/246<br>(8,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 25/239<br>(10,5) | NA<br>[NA; NA]                | 0,75<br>[0,41; 1,35]<br>0,3318     |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                          |                   |                               |                  |                               |                                    |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                          |                   |                               |                  |                               |                                    |
| mITT   | 104/246<br>(42,3) | NA<br>[195,3; NA]             | 53/239<br>(22,2) | NA<br>[NA; NA]                | 2,26<br>[1,62; 3,15]<br>< 0,0001   |
| <b>PT Alaninaminotransferase erhöht</b>            |                   |                               |                  |                               |                                    |
| mITT   | 51/246<br>(20,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 4/239<br>(1,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 13,33<br>[4,82; 36,88]<br>< 0,0001 |
| <b>PT Aspartataminotransferase erhöht</b>          |                   |                               |                  |                               |                                    |
| mITT   | 24/246<br>(9,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 5/239<br>(2,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 4,68<br>[1,78; 12,26]<br>0,0005    |
| <b>PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</b>      |                   |                               |                  |                               |                                    |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,48<br>[0,16; 1,42]<br>0,1747     |
| <b>PT Lipase erhöht</b>                            |                   |                               |                  |                               |                                    |
| mITT   | 32/246<br>(13,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 13/239<br>(5,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,44<br>[1,28; 4,65]<br>0,0052     |
| <b>PT Thrombozytenzahl vermindert</b>              |                   |                               |                  |                               |                                    |
| mITT   | 15/246<br>(6,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 5/239<br>(2,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 3,00<br>[1,09; 8,25]<br>0,0257     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib       |                               | Imatinib        |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  |                 |                               |                 |                               |                                |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  |                 |                               |                 |                               |                                |
| mITT  | 19/246<br>(7,7) | NA<br>[NA; NA]                | 14/239<br>(5,9) | NA<br>[NA; NA]                | 1,36<br>[0,68; 2,71]<br>0,3851 |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>   |                 |                               |                 |                               |                                |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>   |                 |                               |                 |                               |                                |
| mITT  | 11/246<br>(4,5) | NA<br>[NA; NA]                | 9/239<br>(3,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,20<br>[0,50; 2,90]<br>0,6845 |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>  |                 |                               |                 |                               |                                |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>  |                 |                               |                 |                               |                                |
| mITT  | 17/246<br>(6,9) | NA<br>[NA; NA]                | 12/239<br>(5,0) | NA<br>[NA; NA]                | 1,43<br>[0,68; 3,00]<br>0,3404 |
| <b>PT Hypertonie</b>  |                 |                               |                 |                               |                                |
| mITT  | 12/246<br>(4,9) | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2) | NA<br>[NA; NA]                | 1,19<br>[0,51; 2,76]<br>0,6851 |
| HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                 |                               |                 |                               |                                |

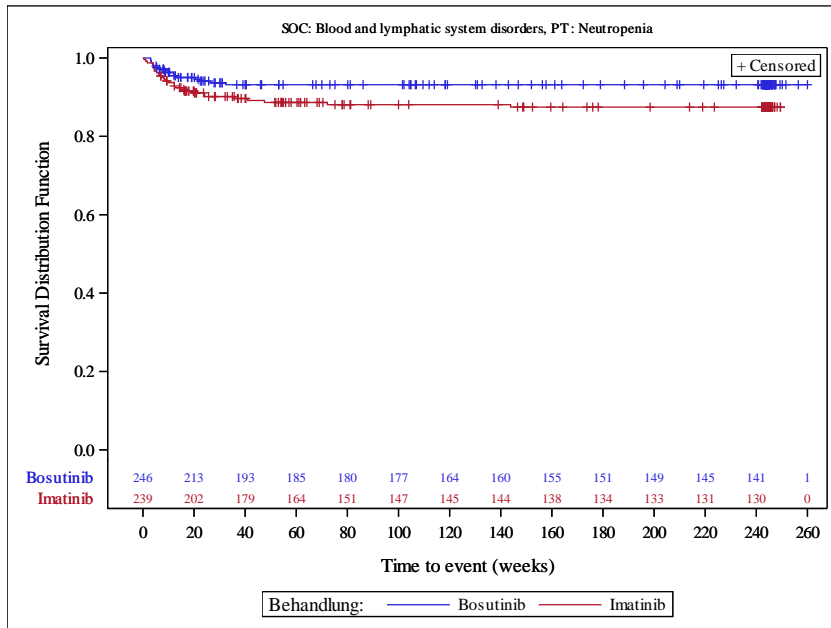


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Neutropenie (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: Unerwünschtes Ereignis

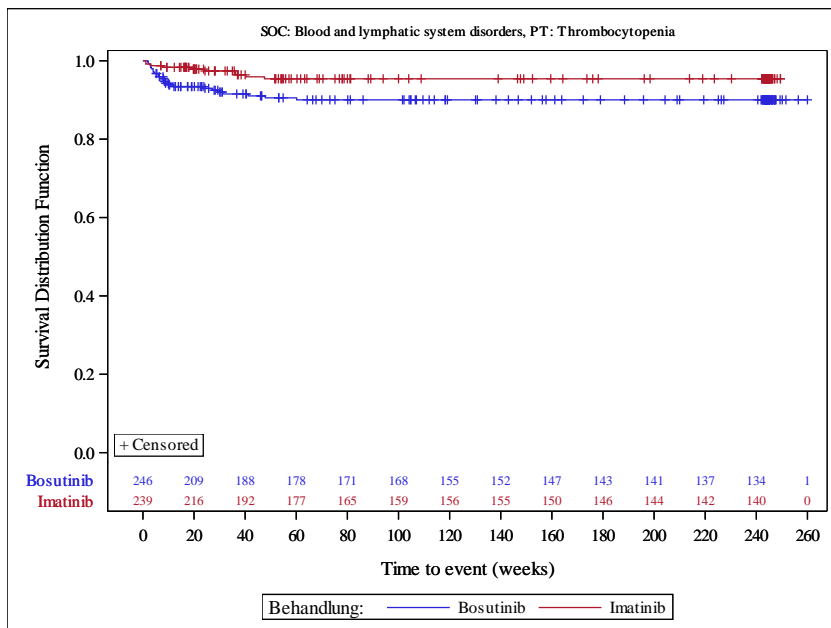


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Thrombozytopenie (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: Unerwünschtes Ereignis

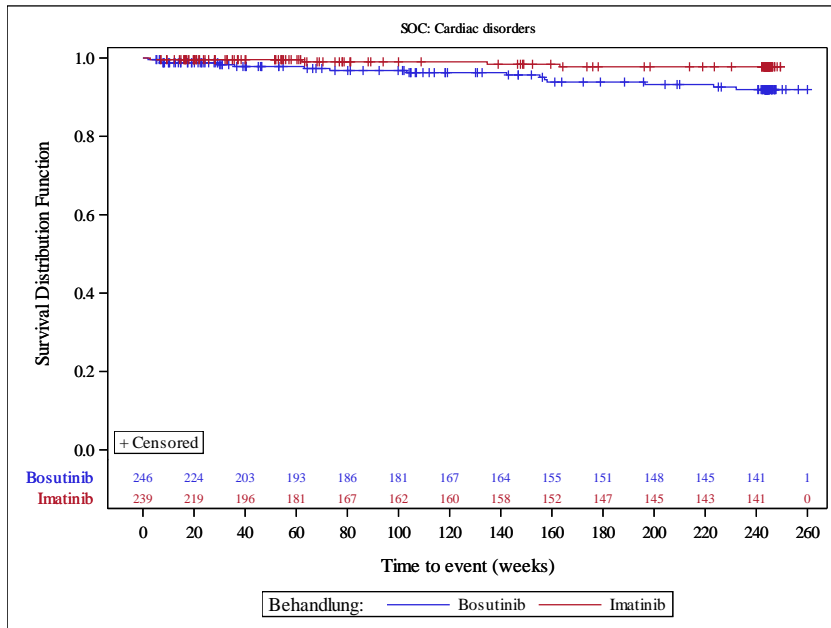


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Herzerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

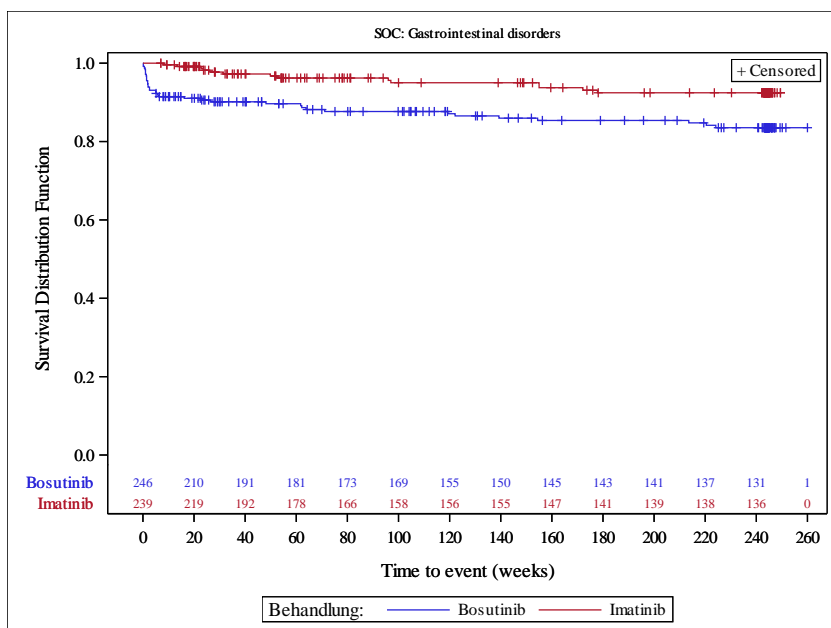


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

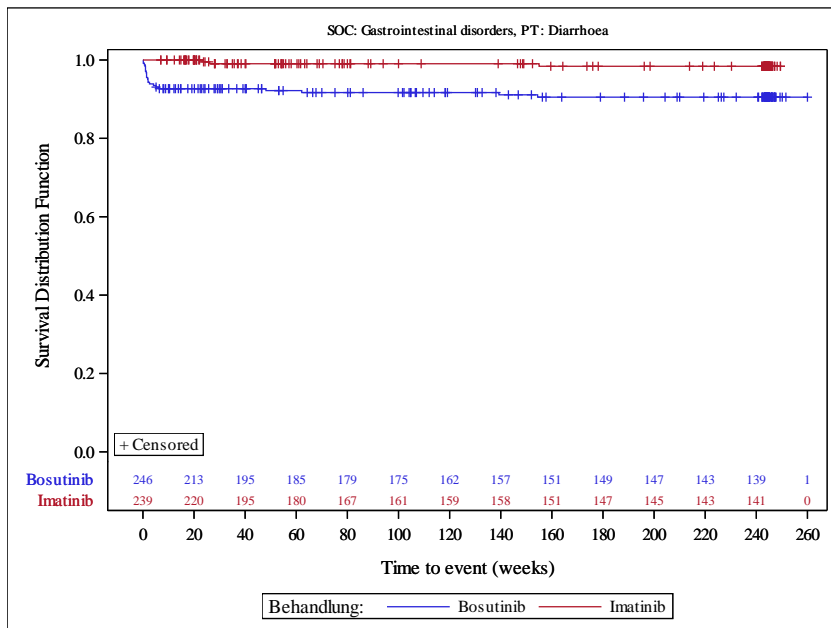


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Diarrhö (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

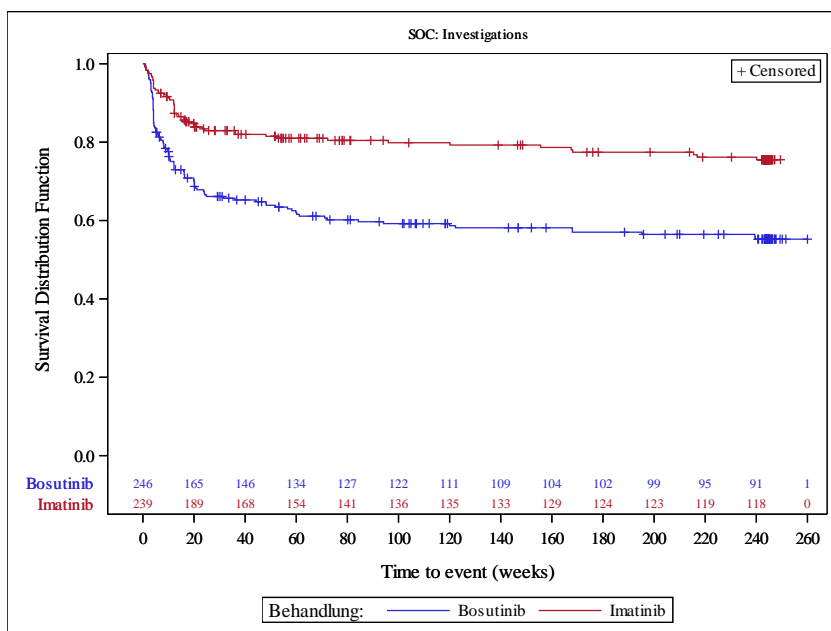


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Untersuchungen (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

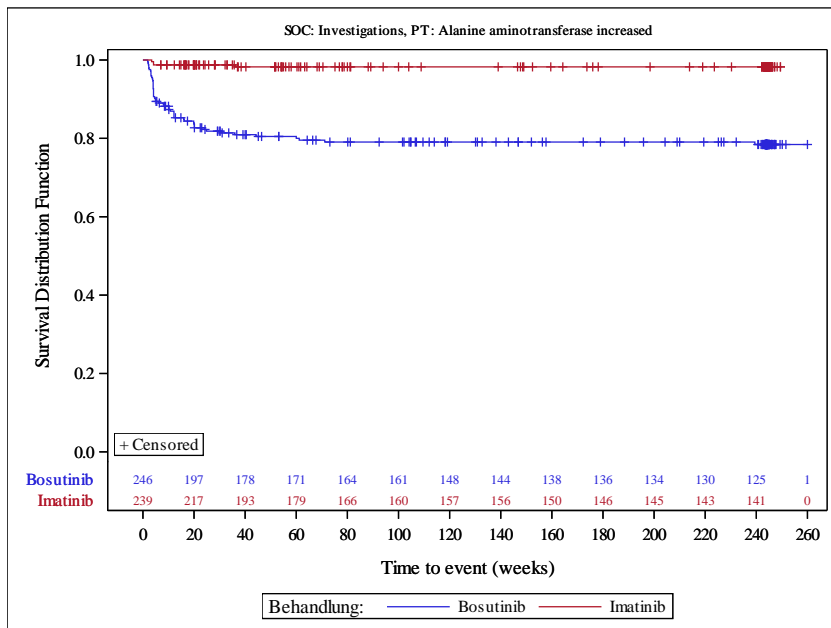


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Alaninaminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

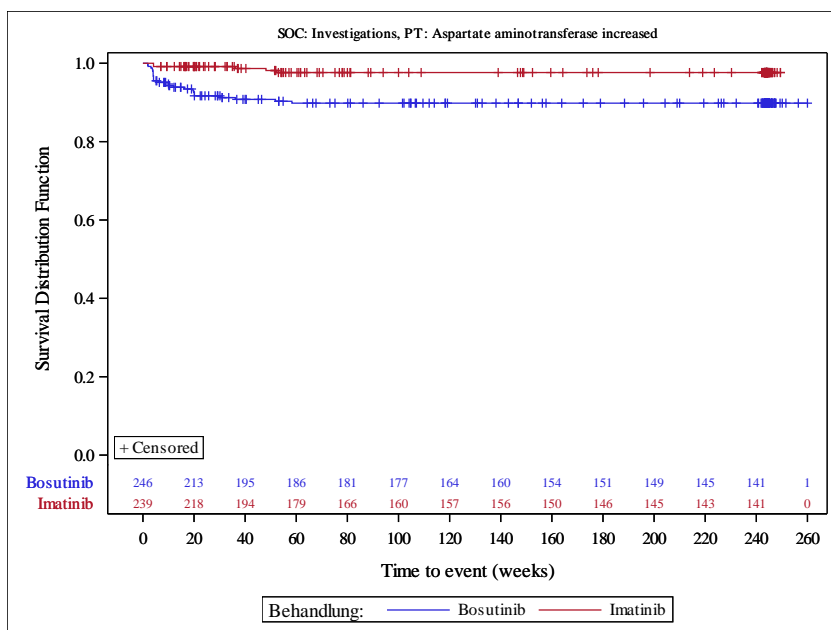


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Aspartataminotransferase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis



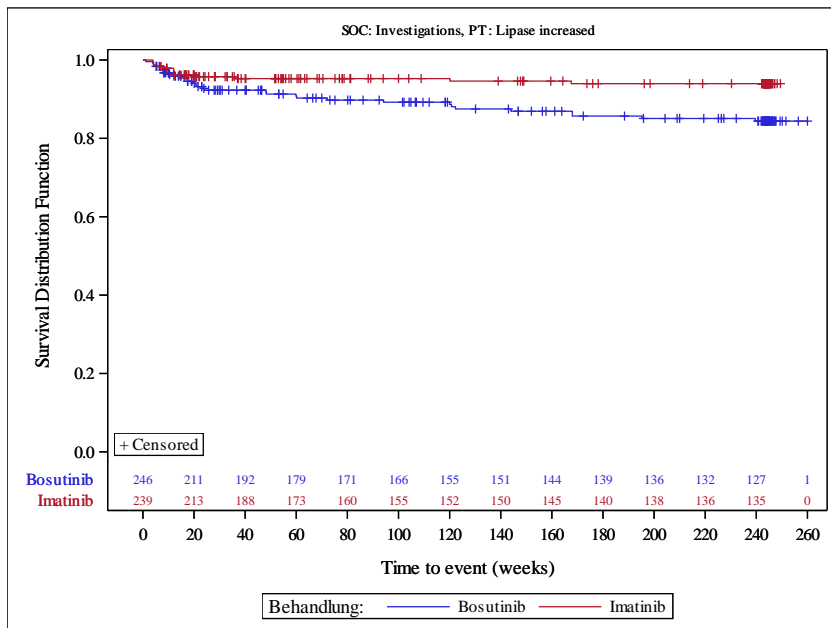


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Lipase erhöht (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: Unerwünschtes Ereignis

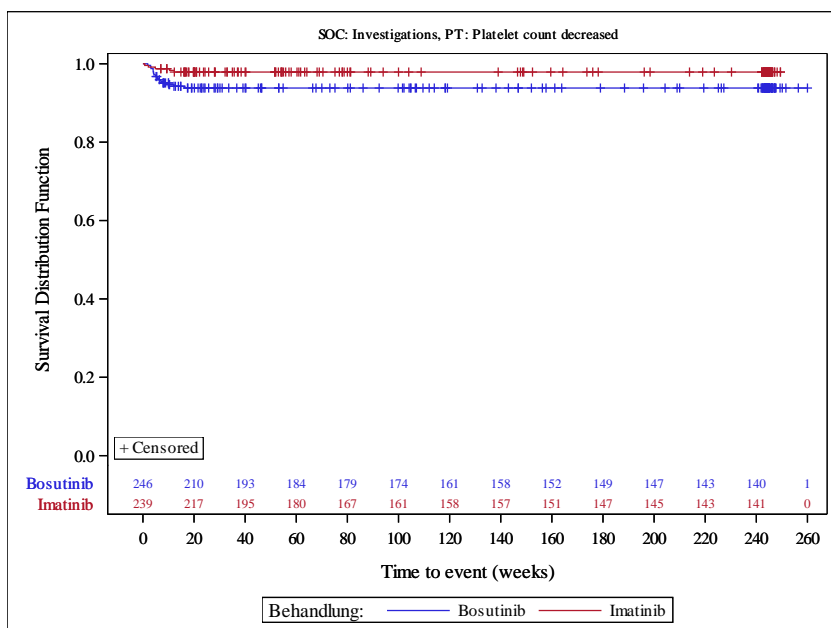


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für häufige schwere UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) in dem PT Thrombozytenzahl vermindert (Studie BFORE, mITT-Population)  
 mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse;  
 UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Folgenden werden die häufigen schweren UE nach SOC/PT mit signifikantem Behandlungseffekt dargestellt:

**SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigen sich in der Gesamtbetrachtung keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. Schwere Neutropenien traten im Bosutinib-Arm seltener auf als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,29; 1,01];  $p = 0,0485$ ), Thrombozytopenien traten im Bosutinib-Arm häufiger auf als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 2,31 [1,10; 4,86];  $p = 0,0232$ ).

**SOC Herzerkrankungen:** In der SOC Herzerkrankungen zeigt sich in der Gesamtbetrachtung ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (HR [95 %-KI]: 3,66 [1,21; 11,04];  $p = 0,0136$ ).

**SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 2,62 [1,41; 4,87];  $p = 0,0015$ ). Diarrhö trat im Bosutinib-Arm häufiger auf als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 7,35 [2,20; 24,56];  $p = 0,0001$ ).

**SOC Untersuchungen:** In der SOC Untersuchungen zeigen sich im Bosutinib-Arm häufiger Ereignisse als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,62; 3,15];  $p < 0,0001$ ). Die PT Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Lipase erhöht und Thrombozytenzahl vermindert traten im Bosutinib-Arm häufiger auf als im Imatinib-Arm.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für häufige schwerwiegende UE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE                                    | Bosutinib       |                               | Imatinib       |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert           |
|--|-----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)     | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                   |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                        |                 |                               |                |                               |                                   |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                        |                 |                               |                |                               |                                   |
| mITT   | 17/246<br>(6,9) | NA<br>[NA; NA]                | 1/239<br>(0,4) | NA<br>[NA; NA]                | 16,53<br>[2,20; 124,30]<br>0,0002 |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                 |                               |                |                               |                                   |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                 |                               |                |                               |                                   |
| mITT   | 20/246<br>(8,1) | NA<br>[NA; NA]                | 9/239<br>(3,8) | NA<br>[NA; NA]                | 2,17<br>[0,99; 4,78]<br>0,0477    |

| Studie<br>BFORE                                    | Bosutinib       |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|-----------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                 |                               |                  |                               |                                |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                 |                               |                  |                               |                                |
| mITT   | 23/246<br>(9,3) | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0) | NA<br>[NA; NA]                | 0,91<br>[0,51; 1,62]<br>0,7480 |

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

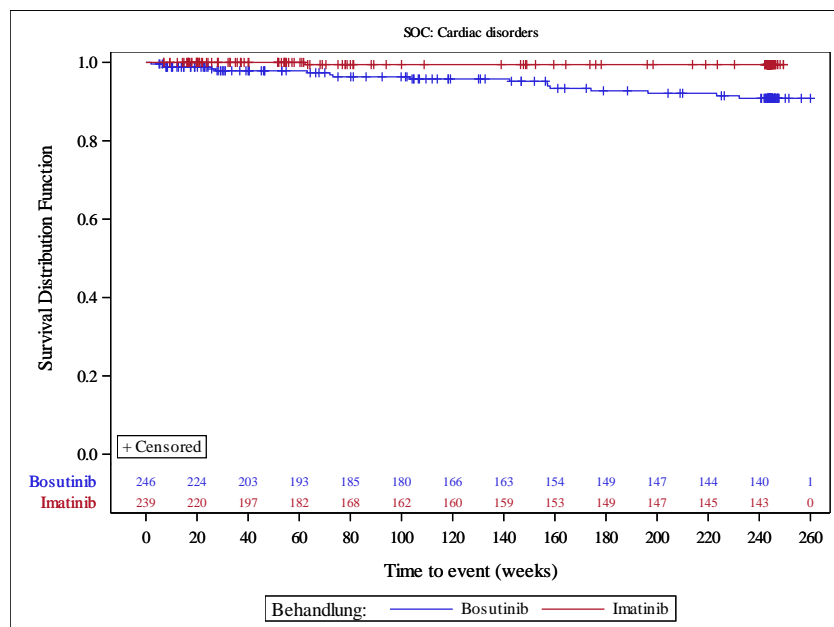


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für häufige SUE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Herzerkrankungen (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

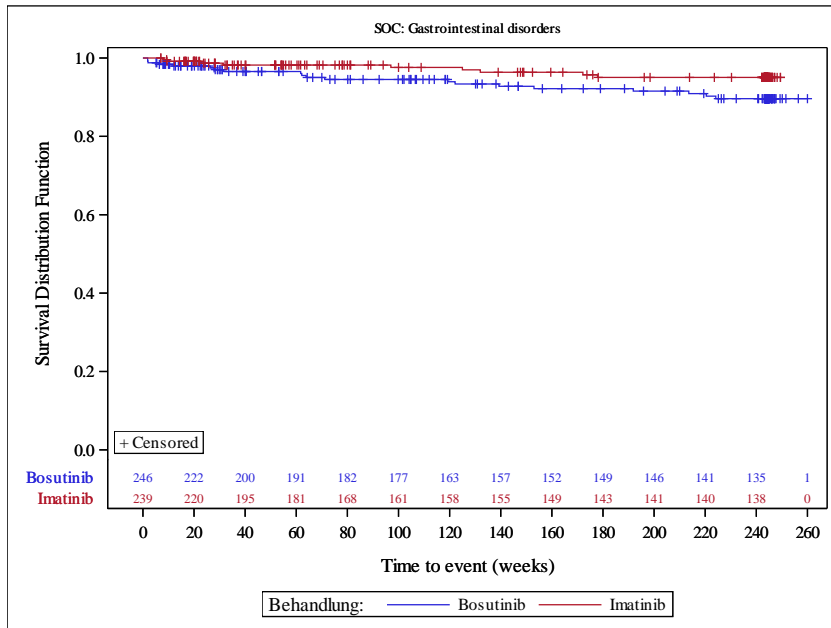


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für häufige SUE (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Häufige schwerwiegende UE nach SOC/PT mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt treten in der SOC Herzerkrankungen (HR [95 %-KI]: 16,53 [2,20; 124,30]; p = 0,0002) und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 2,17 [0,99; 4,78]; p = 0,0477) auf.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE                                       | Bosutinib        |                               | Imatinib        |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>Kardiales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b> |                  |                               |                 |                               |                                |
| mITT  | 28/246<br>(11,4) | NA<br>[NA; NA]                | 23/239<br>(9,6) | NA<br>[NA; NA]                | 1,19<br>[0,69; 2,07]<br>0,5289 |
| <b>Kardiales Ereignis (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>         |                  |                               |                 |                               |                                |
| mITT  | 10/246<br>(4,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 4/239<br>(1,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 2,35<br>[0,74; 7,51]<br>0,1374 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>Kardiales Ereignis (SUE)</b>                                |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 10/246<br>(4,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 1/239<br>(0,4)    | NA<br>[NA; NA]                | 9,63<br>[1,23; 75,30]<br>0,0081  |
| <b>Ödem (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                        |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 39/246<br>(15,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 104/239<br>(43,5) | NA<br>[96,3; NA]              | 0,26<br>[0,18; 0,37]<br>< 0,0001 |
| <b>Ödem (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>                                |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 3/246<br>(1,2)    | NA<br>[NA; NA]                | 2/239<br>(0,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 1,38<br>[0,23; 8,33]<br>0,7217   |
| <b>Ödem (SUE)</b>  |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 2/246<br>(0,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 1/239<br>(0,4)    | NA<br>[NA; NA]                | 1,69<br>[0,15; 18,81]<br>0,6642  |
| <b>Erguss (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                      |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 14/246<br>(5,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 6/239<br>(2,5)    | NA<br>[NA; NA]                | 2,27<br>[0,87; 5,92]<br>0,0851   |
| <b>Erguss (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>                              |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 3/246<br>(1,2)    | NA<br>[NA; NA]                | 1/239<br>(0,4)    | NA<br>[NA; NA]                | 2,93<br>[0,30; 28,28]<br>0,3287  |
| <b>Erguss (SUE)</b>  |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 4/246<br>(1,6)    | NA<br>[NA; NA]                | 1/239<br>(0,4)    | NA<br>[NA; NA]                | 3,86<br>[0,43; 34,57]<br>0,1938  |
| <b>Gastrointestinales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b> |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 196/246<br>(79,7) | 1,1<br>[0,9; 1,4]             | 145/239<br>(60,7) | 29,1<br>[9,4; 74,1]           | 2,16<br>[1,73; 2,70]<br>< 0,0001 |
| <b>Gastrointestinales Ereignis (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>         |                   |                               |                   |                               |                                  |
| mITT   | 22/246<br>(8,9)   | NA<br>[NA; NA]                | 3/239<br>(1,3)    | NA<br>[NA; NA]                | 7,35<br>[2,20; 24,56]<br>0,0001  |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE                                      | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|--|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>Gastrointestinales Ereignis (SUE)</b>             |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 1/239<br>(0,4)   | NA<br>[NA; NA]                | 4,64<br>[0,54; 39,77]<br>0,1239  |
| <b>Hämorrhagie (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>       |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 55/246<br>(22,4) | NA<br>[NA; NA]                | 59/239<br>(24,7) | NA<br>[NA; NA]                | 0,90<br>[0,62; 1,30]<br>0,5801   |
| <b>Hämorrhagie (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>               |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 3/239<br>(1,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,66<br>[0,40; 6,95]<br>0,4840   |
| <b>Hämorrhagie (SUE)</b>                             |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 10/246<br>(4,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 3/239<br>(1,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 3,36<br>[0,92; 12,24]<br>0,0510  |
| <b>Hypersensitivität (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b> |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 7/246<br>(2,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 9/239<br>(3,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,70<br>[0,26; 1,89]<br>0,4820   |
| <b>Hypersensitivität (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>         |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 0/246<br>(0,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 0/239<br>(0,0)   | NA<br>[NA; NA]                | n. b.<br>[n. b.; n. b.]<br>n. b. |
| <b>Hypersensitivität (SUE)</b>                       |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 1/246<br>(0,4)   | NA<br>[NA; NA]                | 0/239<br>(0,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,91<br>[0,12; 71,20]<br>0,5117  |
| <b>Hypertonie (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>        |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 26/246<br>(10,6) | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0) | NA<br>[NA; NA]                | 1,00<br>[0,57; 1,75]<br>0,9964   |
| <b>Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>                |                  |                               |                  |                               |                                  |
| mITT   | 13/246<br>(5,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,30<br>[0,57; 2,98]<br>0,5267   |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert           |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|   | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                   |
| <b>Hypertonie (SUE)</b>   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 2/246<br>(0,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 0/239<br>(0,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 4,86<br>[0,23; 100,67]<br>0,3067  |
| <b>Infektion (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                          |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 149/246<br>(60,6) | 70,7<br>[48,0; 99,6]          | 137/239<br>(57,3) | 72,9<br>[44,6; 108,1]         | 1,06<br>[0,84; 1,34]<br>0,6249    |
| <b>Infektion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>                                  |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 20/246<br>(8,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 25/239<br>(10,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,75<br>[0,41; 1,35]<br>0,3318    |
| <b>Infektion (SUE)</b>  |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 23/246<br>(9,3)   | NA<br>[NA; NA]                | 24/239<br>(10,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,91<br>[0,51; 1,62]<br>0,7480    |
| <b>Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b> |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 107/246<br>(43,5) | NA<br>[108,1; NA]             | 35/239<br>(14,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 3,63<br>[2,48; 5,33]<br>< 0,0001  |
| <b>Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>         |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 66/246<br>(26,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 10/239<br>(4,2)   | NA<br>[NA; NA]                | 7,08<br>[3,64; 13,77]<br>< 0,0001 |
| <b>Beeinträchtigung der Leberfunktion (SUE)</b>                       |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 10/246<br>(4,1)   | NA<br>[NA; NA]                | 0/239<br>(0,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 20,40<br>[1,20; 346,28]<br>0,0368 |
| <b>Myelosuppression (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                   |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 122/246<br>(49,6) | 72,1<br>[14,1; NA]            | 114/239<br>(47,7) | 240,3<br>[59,3; NA]           | 1,16<br>[0,89; 1,50]<br>0,2685    |
| <b>Myelosuppression (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>                           |                   |                               |                   |                               |                                   |
| mITT  | 46/246<br>(18,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 54/239<br>(22,6)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,84<br>[0,57; 1,25]<br>0,3910    |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert           |
|--|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                   |
| <b>Myelosuppression (SUE)</b>  |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 3/246<br>(1,2)   | NA<br>[NA; NA]                | 6/239<br>(2,5)   | NA<br>[NA; NA]                | 0,48<br>[0,12; 1,92]<br>0,2902    |
| <b>Ausschlag (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                                   |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 98/246<br>(39,8) | NA<br>[154,6; NA]             | 62/239<br>(25,9) | NA<br>[NA; NA]                | 1,73<br>[1,25; 2,37]<br>0,0007    |
| <b>Ausschlag (UE CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3)</b>                           |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 5/246<br>(2,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 4/239<br>(1,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,17<br>[0,32; 4,38]<br>0,8101    |
| <b>Ausschlag (SUE)</b>   |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 2/246<br>(0,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 0/239<br>(0,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 4,86<br>[0,23; 100,67]<br>0,3067  |
| <b>Beeinträchtigung der Nierenfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>         |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 27/246<br>(11,0) | NA<br>[NA; NA]                | 26/239<br>(10,9) | NA<br>[NA; NA]                | 0,97<br>[0,57; 1,67]<br>0,9151    |
| <b>Beeinträchtigung der Nierenfunktion (UE CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3)</b> |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 7/246<br>(2,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 2/239<br>(0,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 3,16<br>[0,66; 15,24]<br>0,1302   |
| <b>Beeinträchtigung der Nierenfunktion (SUE)</b>                               |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 7/246<br>(2,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 0/239<br>(0,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 14,57<br>[0,84; 253,79]<br>0,0661 |
| <b>Vaskuläres Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                         |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 18/246<br>(7,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 9/239<br>(3,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,97<br>[0,88; 4,39]<br>0,0918    |
| <b>Vaskuläres Ereignis (UE CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3)</b>                 |                  |                               |                  |                               |                                   |
| mITT   | 9/246<br>(3,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 2/239<br>(0,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 4,56<br>[0,98; 21,12]<br>0,0335   |



| Studie<br>BFORE                  | Bosutinib       |                               | Imatinib       |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert         |
|----------------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                                  | n/N<br>(%)      | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)     | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                 |
| <b>Vaskuläres Ereignis (SUE)</b> |                 |                               |                |                               |                                 |
| mITT                             | 11/246<br>(4,5) | NA<br>[NA; NA]                | 3/239<br>(1,3) | NA<br>[NA; NA]                | 3,67<br>[1,02; 13,17]<br>0,0327 |

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; NA: Nicht zutreffend; n. b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

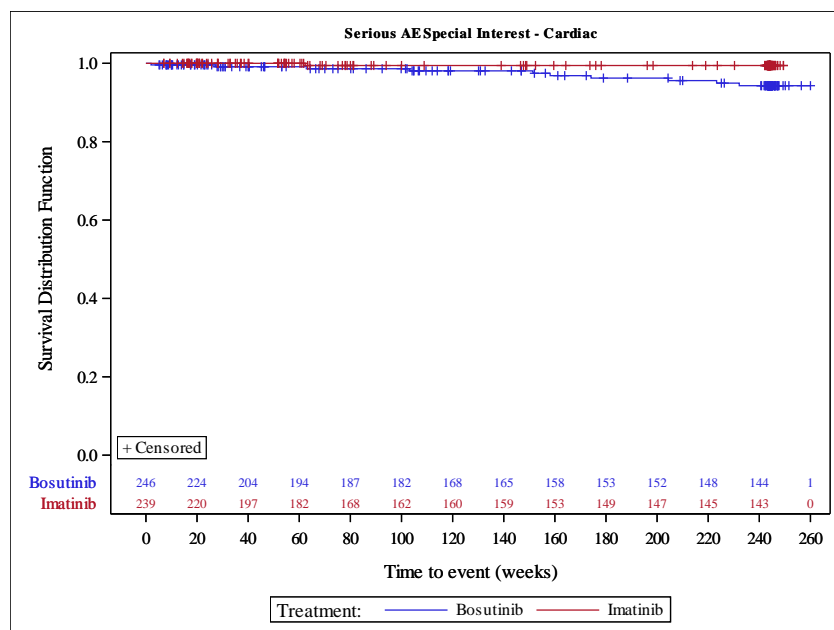


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Kardiales Ereignis (SUE) (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

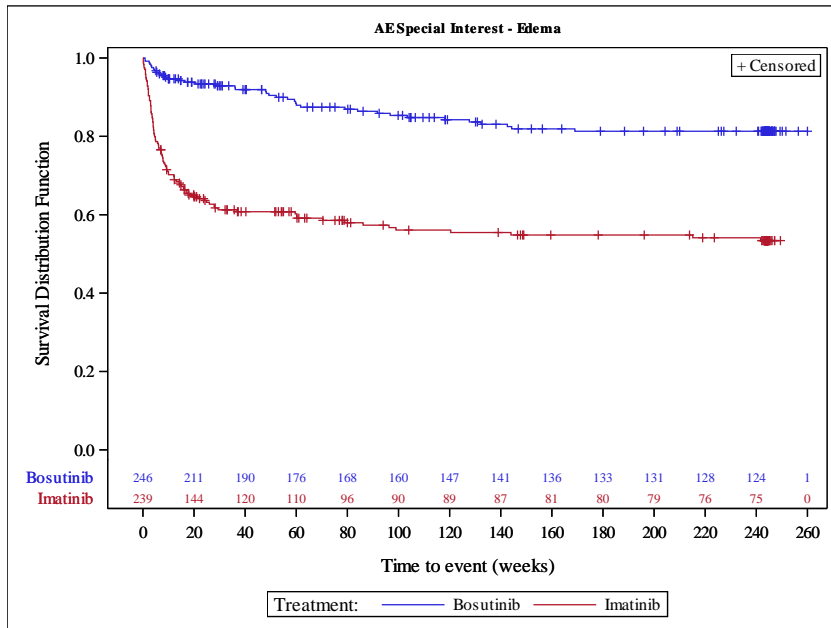


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Ödem (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

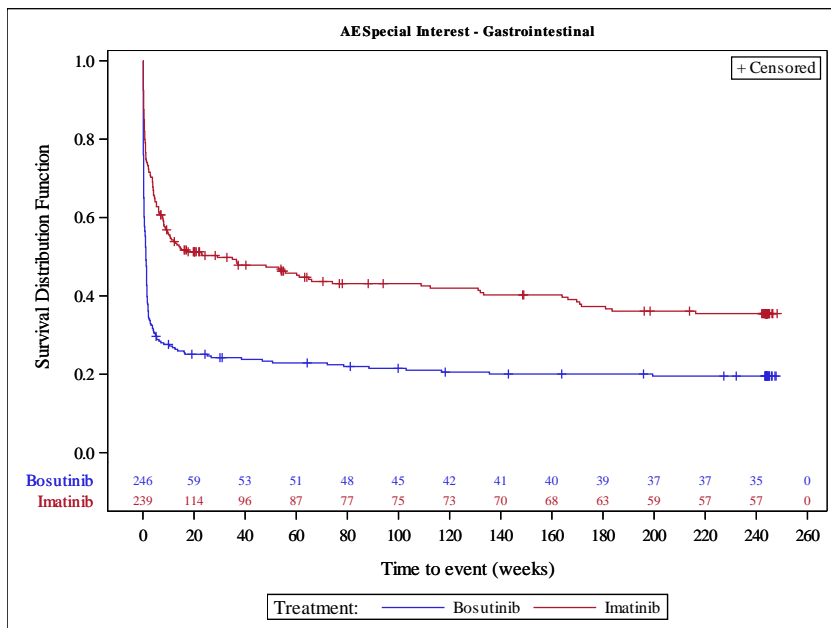


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Gastrointestinales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

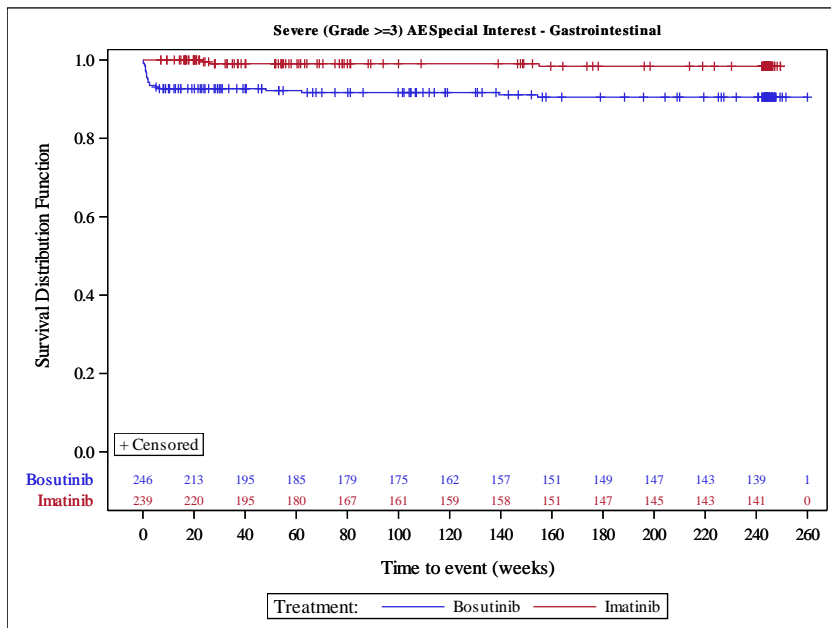


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Gastrointestinales Ereignis (UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

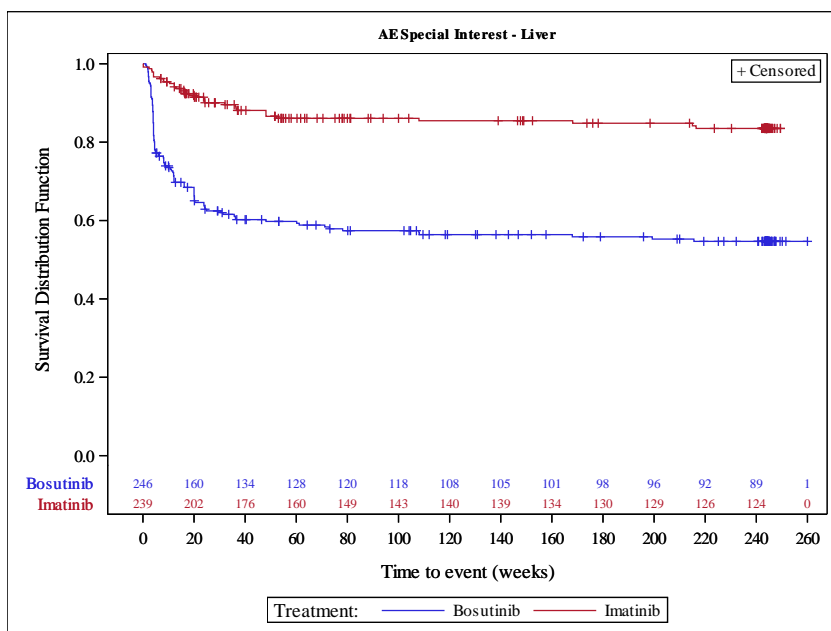


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

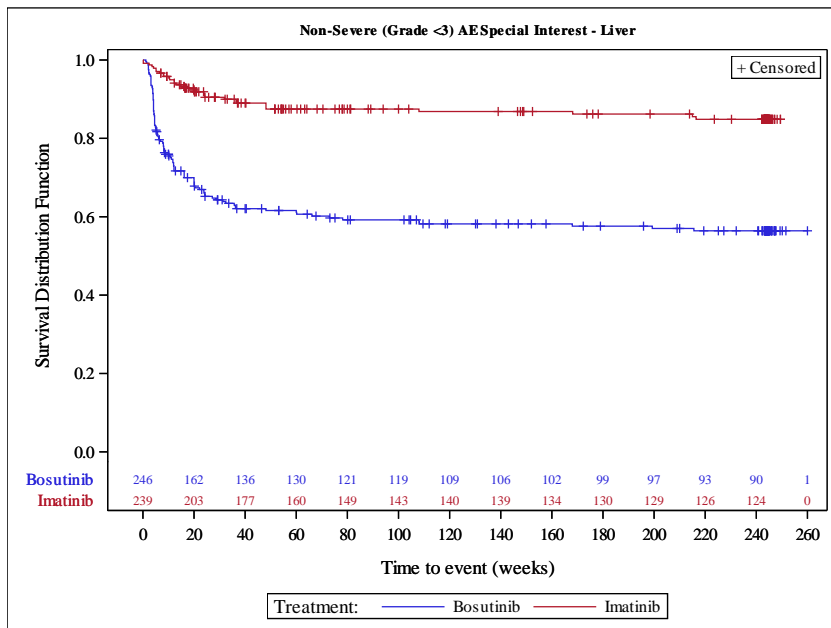


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

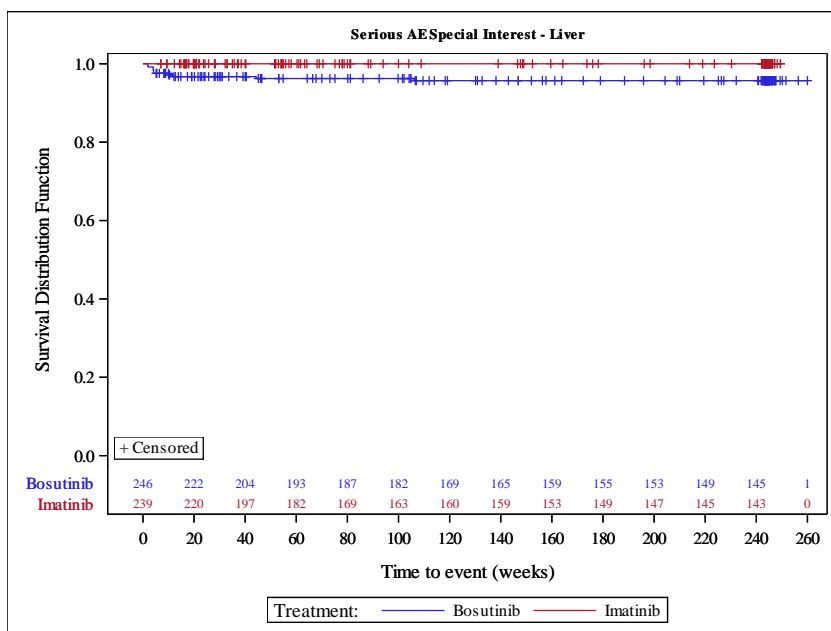


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (SUE) (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

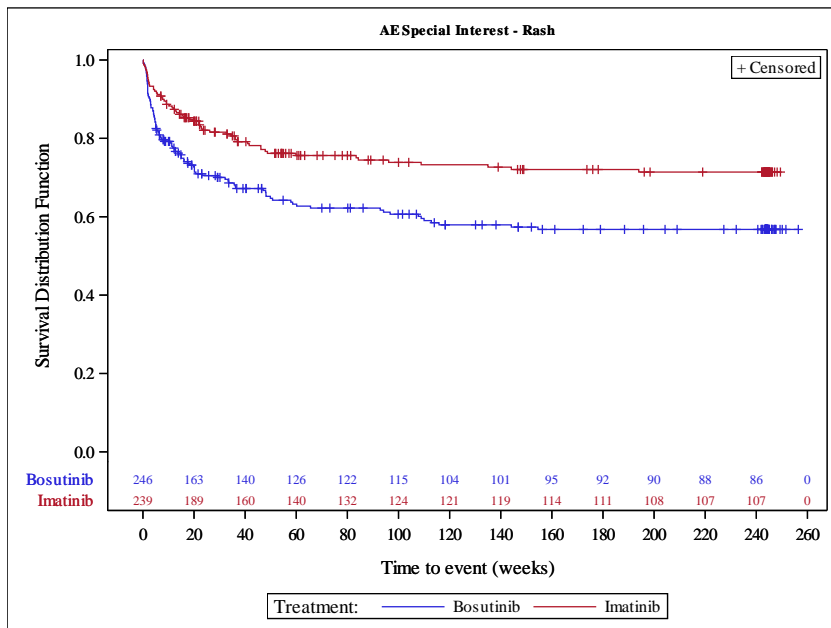


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Ausschlag (UE jeglichen CTCAE-Grades) (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

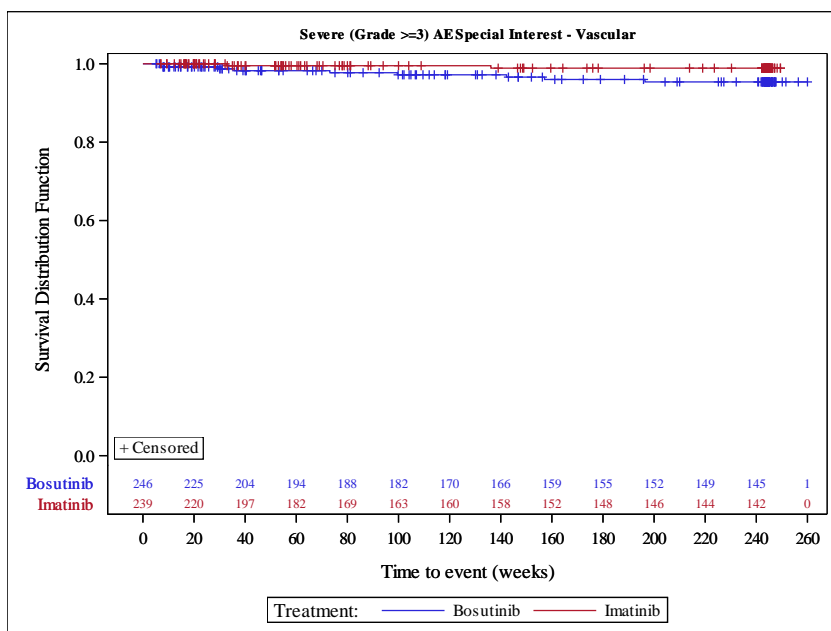


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Vaskuläres Ereignis (UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (Studie BFORE, mITT-Population)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis

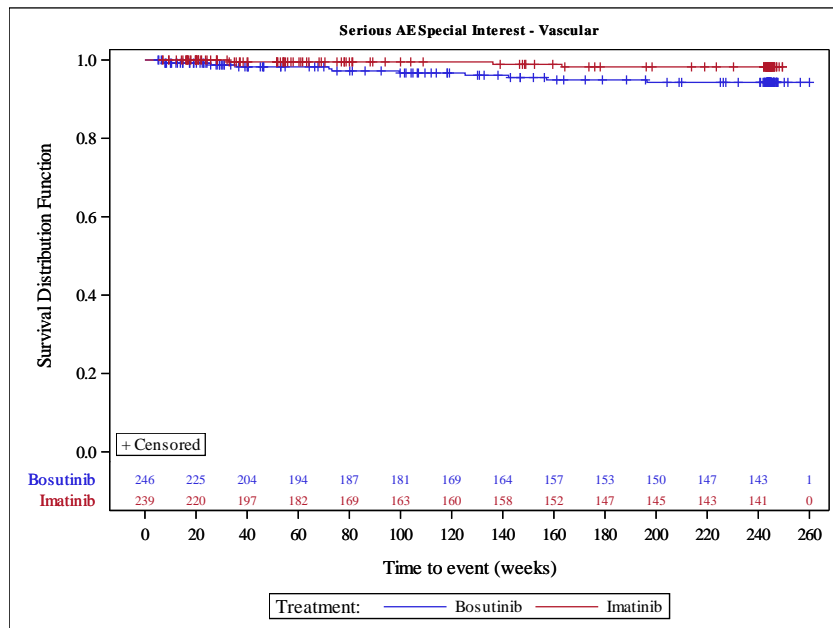


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für UE von besonderem Interesse: Vaskuläres Ereignis (SUE) (Studie BFORE, mITT-Population)

mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Folgenden werden die UE von besonderem Interesse nach SOC/PT mit signifikantem Behandlungseffekt dargestellt und die Relevanz des Behandlungseffektes eingeordnet:

- Kardiales Ereignis (SUE): Hier besteht eine Überschneidung mit der SOC Herzerkrankungen. Um Doppelzählungen zu vermeiden, wird der dortige gleichgerichtete und vom Ausmaß vergleichbare Effekt bewertet.
- Gastrointestinales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades und UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): Hier besteht eine Überschneidung mit der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Um Doppelzählungen zu vermeiden, werden die dortigen gleichgerichteten Effekte, insbesondere der schweren UE, bewertet.
- Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades, UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ , SUE): Bewertungsrelevant sind hier insbesondere die schweren UE und SUE, diese traten im Bosutinib-Arm häufiger auf als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 7,08 [3,64; 13,77];  $p < 0,0001$  [UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]; HR [95 %-KI]: 20,40 [1,20; 346,28];  $p = 0,0368$  [SUE]).
- Ausschlag (UE jeglichen CTCAE-Grades): Hier besteht eine Überschneidung mit der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Um Doppelzählungen zu vermeiden, wird der dortige gleichgerichtete und vom Ausmaß vergleichbare Effekt bewertet.

- Vaskuläres Ereignis (UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  und SUE): Bewertungsrelevant sind hier insbesondere die schweren UE und SUE, diese traten im Bosutinib-Arm häufiger auf als im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 4,56 [0,98; 21,12];  $p = 0,0335$  [UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]; HR [95 %-KI]: 3,67 [1,02; 13,17];  $p = 0,0327$  [SUE]).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Die Überwachung der Patienten auf unerwünschte Ereignisse stellt im klinischen Alltag in Deutschland einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Betreuung und Therapiesteuerung dar. Aufgrund der standardisierten und objektiven Erfassbarkeit der unerwünschten Ereignisse ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.

<sup>16</sup> unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*



Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Studie<br>BFORE   | Durchgeführte Subgruppenanalysen |                       |                                  |                                  |                       |                       |
|---|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|   | Alter                            | Geschlecht            | Region                           | Sokal-Score                      | ECOG-PS               | Abstammung            |
| <b>Endpunktkategorie</b>  |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| <b>Endpunkt</b>   |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| <b>Gesamtüberleben</b>  |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| OS  | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Ansprechen</b>   |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| MMR   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| MR <sup>4</sup>   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| MR <sup>4,5</sup>   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase</b> |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| Zeit bis zur Transformation in die AP/BK                              | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Zeit bis zur Transformation in die BK                                 | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Ereignisfreies Überleben</b>                                       |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| EFS   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>EQ-5D VAS</b>  |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| EQ-5D VAS   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>FACT-Leu</b>   |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| FACT-Leu  | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |                                  |                       |                                  |                                  |                       |                       |
| Gesamtraten   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Häufige UE/schwere UE/schwerwiegende UE nach SOC/PT                   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| UE von besonderem Interesse   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| Studie<br>BFORE   | Durchgeführte Subgruppenanalysen |            |        |             |         |            |
|---|----------------------------------|------------|--------|-------------|---------|------------|
| Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | Alter                            | Geschlecht | Region | Sokal-Score | ECOG-PS | Abstammung |
| <p>● A priori geplante Subgruppenanalyse/ ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>Laut SAP war für MMR nach 12 Monaten eine Subgruppenanalyse nach Region und Sokal-Score spezifiziert</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;<br/> EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; MMR: Gutes molekulares Ansprechen;<br/> MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4.5</sup>: Tiefes molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |                                  |            |        |             |         |            |

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-59 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

| Studie<br><b>BFORE</b>   | Interaktion, p-Wert |               |         |        |             |            |
|--|---------------------|---------------|---------|--------|-------------|------------|
|  | Alter               | Geschlecht    | ECOG-PS | Region | Sokal-Score | Abstammung |
| Gesamtüberleben  |                     |               |         |        |             |            |
| OS   | 0,0879              | ND            | ND      | 0,3170 | ND          | 0,4952     |
| Ansprechen   |                     |               |         |        |             |            |
| Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)               | 0,5468              | 0,0588        | 0,9116  | 0,7098 | 0,8640      | 0,7630     |
| Zeit bis zum MR <sup>4</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)   | 0,0725              | <b>0,0308</b> | 0,9264  | 0,6780 | 0,3223      | 0,7400     |
| Zeit bis zum MR <sup>4,5</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod) | 0,1496              | <b>0,0066</b> | 0,8900  | 0,7610 | 0,2634      | 0,9216     |
| MMR nach 60 Monaten  | 0,4352              | 0,3677        | 0,4251  | 0,4306 | 0,3836      | 0,5023     |
| MMR nach 12 Monaten  | 0,3463              | 0,1446        | 0,6276  | 0,4995 | 0,7078      | 0,8154     |
| MMR nach 6 Monaten   | <b>0,0369</b>       | 0,2684        | 0,6668  | 0,3129 | 0,8842      | 0,7914     |
| MMR nach 3 Monaten   | ND                  | ND            | ND      | ND     | ND          | ND         |
| MR <sup>4</sup> nach 60 Monaten  | <b>0,0392</b>       | <b>0,0374</b> | 0,7554  | 0,5129 | 0,7839      | 0,6747     |
| MR <sup>4</sup> nach 12 Monaten  | 0,0885              | 0,4882        | 0,3740  | 0,2538 | 0,9288      | 0,3553     |
| MR <sup>4</sup> nach 6 Monaten   | 0,0721              | 0,1721        | 0,3583  | 0,7779 | 0,5595      | 0,7608     |
| MR <sup>4,5</sup> nach 60 Monaten  | 0,2871              | <b>0,0080</b> | 0,9394  | 0,1210 | 0,6010      | 0,2937     |
| MR <sup>4,5</sup> nach 12 Monaten  | 0,5426              | 0,4436        | 0,9101  | 0,3687 | 0,3830      | 0,8575     |
| MR <sup>4,5</sup> nach 6 Monaten   | ND                  | ND            | ND      | ND     | ND          | ND         |
| Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase   |                     |               |         |        |             |            |
| Zeit bis zur Transformation in die AP/BK   | ND                  | ND            | ND      | ND     | ND          | ND         |
| Zeit bis zur Transformation in die BK  | ND                  | ND            | ND      | ND     | ND          | ND         |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Interaktion, p-Wert |               |               |        |               |            |
|---|---------------------|---------------|---------------|--------|---------------|------------|
| Endpunkt  | Alter               | Geschlecht    | ECOG-PS       | Region | Sokal-Score   | Abstammung |
| Ereignisfreies Überleben  |                     |               |               |        |               |            |
| EFS (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)                         | 0,6234              | 0,5597        | 0,8145        | 0,5687 | 0,4029        | 0,3976     |
| EQ-5D VAS   |                     |               |               |        |               |            |
| EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ Punkte   | 0,6600              | 0,6584        | 0,1496        | 0,6410 | 0,4967        | 0,2828     |
| FACT-Leu  |                     |               |               |        |               |            |
| FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 0,7933              | 0,2519        | 0,5428        | 0,7383 | 0,1312        | 0,9247     |
| FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 0,1759              | 0,3639        | 0,2597        | 0,4428 | 0,7412        | 0,4061     |
| FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 0,8078              | 0,6946        | 0,2889        | 0,9503 | <b>0,0368</b> | 0,2406     |
| FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 0,1648              | <b>0,0276</b> | 0,9117        | 0,4746 | 0,4306        | 0,1668     |
| FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte   | 0,0910              | 0,8853        | 0,2050        | 0,3006 | 0,2799        | 0,9450     |
| FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte  | 0,5933              | 0,3195        | 0,8487        | 0,3909 | 0,1033        | 0,9937     |
| FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 6$ Punkte  | 0,2769              | 0,5048        | 0,9760        | 0,6924 | <b>0,0331</b> | 0,5532     |
| FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte  | 0,3162              | 0,4007        | 0,6320        | 0,4121 | 0,3781        | 0,7640     |
| Unerwünschte Ereignisse   |                     |               |               |        |               |            |
| UE jeglichen CTCAE-Grades   | 0,4956              | 0,2232        | 0,8184        | 0,1106 | 0,3639        | 0,2072     |
| UE CTCAE-Grad $\geq 3$  | <b>0,0106</b>       | 0,0949        | <b>0,0354</b> | 0,1551 | 0,6062        | 0,6915     |
| SUE   | 0,7411              | 0,1831        | 0,6303        | 0,9784 | 0,9316        | 0,6844     |
| Zum Therapieabbruch führende UE   | 0,2111              | 0,7117        | 0,3401        | 0,3501 | 0,9948        | 0,0585     |
| UE jeglichen CTCAE-Grades, UE CTCAE-Grad $\geq 3$ ; SUE nach SOC/PT (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) |                     |               |               |        |               |            |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie (UE jeglichen CTCAE-Grades)                           | 0,8779              | 0,6711        | 0,7535        | 0,1773 | 0,1299        | 0,2577     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE  | Interaktion, p-Wert |            |         |        |               |            |
|--|---------------------|------------|---------|--------|---------------|------------|
|  | Alter               | Geschlecht | ECOG-PS | Region | Sokal-Score   | Abstammung |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )        | 0,6360              | 0,4732     | 0,6360  | 0,5026 | 0,4024        | 0,4894     |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie (UE jeglichen CTCAE-Grades) | 0,9574              | 0,9012     | 0,0952  | 0,4666 | 0,4044        | 0,4749     |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | 0,7982              | 0,2474     | 0,0886  | 0,4206 | 0,3759        | 0,7296     |
| SOC Herzerkrankungen (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | 0,7131              | 0,9878     | 0,4452  | 0,1481 | 0,6346        | 0,5467     |
| SOC Herzerkrankungen (SUE)   | 0,9919              | 0,9900     | 0,9922  | 0,9999 | 1,0000        | 0,9939     |
| SOC Augenerkrankungen (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,6468              | 0,4675     | 0,2293  | 0,2855 | 0,1525        | 0,2795     |
| SOC Augenerkrankungen PT Bindehautblutung (UE jeglichen CTCAE-Grades)                            | 0,9929              | 0,9899     | 0,9929  | 0,3363 | 0,9095        | 0,9893     |
| SOC Augenerkrankungen PT Trockenes Auge (UE jeglichen CTCAE-Grades)                              | 0,1297              | 0,9913     | 0,6262  | 0,9800 | 0,8804        | 0,9899     |
| SOC Augenerkrankungen PT Augenlidödem (UE jeglichen CTCAE-Grades)                                | 0,8343              | 0,4645     | 0,2367  | 0,4683 | 0,4472        | 0,1836     |
| SOC Augenerkrankungen PT Tränensekretion verstärkt (UE jeglichen CTCAE-Grades)                   | 0,9919              | 0,9905     | 0,9918  | 1,0000 | 0,9999        | 0,9937     |
| SOC Augenerkrankungen PT Periorbitalödem (UE jeglichen CTCAE-Grades)                             | 0,9865              | 0,5718     | 0,9938  | 0,6988 | 0,8383        | 0,8450     |
| SOC Augenerkrankungen PT Sehen verschwommen (UE jeglichen CTCAE-Grades)                          | 0,9918              | 0,6690     | 0,8403  | 0,9999 | 0,9417        | 0,9911     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE jeglichen CTCAE-Grades)                          | 0,9818              | 0,6094     | 0,8145  | 0,0881 | 0,9416        | 0,7773     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )                            | 0,9870              | 0,4405     | 0,8770  | 0,7309 | 0,9179        | 0,5980     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)  | 0,2890              | 0,8157     | 0,9898  | 0,9742 | 0,5820        | 0,9154     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Abdominalschmerz (UE jeglichen CTCAE-Grades)      | 0,1602              | 0,3594     | 0,3931  | 0,3063 | 0,6653        | 0,3932     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Obstipation (UE jeglichen CTCAE-Grades)           | 0,4284              | 0,1063     | 0,4156  | 0,4219 | <b>0,0341</b> | 0,8654     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhö (UE jeglichen CTCAE-Grades)               | 0,2219              | 0,8554     | 0,2304  | 0,1261 | 0,9820        | 0,9006     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhö (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )                 | 0,9896              | 0,2160     | 0,9901  | 0,8992 | 0,9092        | 0,8146     |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Hämorrhoiden (UE jeglichen CTCAE-Grades)          | 0,1821              | 0,9165     | 0,7988  | 0,9999 | 0,9827        | 0,5720     |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Interaktion, p-Wert |            |               |        |             |               |
|---|---------------------|------------|---------------|--------|-------------|---------------|
|   | Alter               | Geschlecht | ECOG-PS       | Region | Sokal-Score | Abstammung    |
| Endpunkt  |                     |            |               |        |             |               |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Grippeähnliche Erkrankung (UE jeglichen CTCAE-Grades) | 0,4199              | 0,6792     | 0,9904        | 0,9999 | 0,9695      | 0,6683        |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Ödem peripher (UE jeglichen CTCAE-Grades)             | 0,5472              | 0,6686     | 0,0535        | 0,4847 | 0,4781      | 0,3414        |
| SOC Leber- und Gallenerkrankungen (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,3996              | 0,8414     | 0,6550        | 0,8625 | 0,7008      | 0,9907        |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT Follikulitis (UE jeglichen CTCAE-Grades)                                   | 0,9941              | 0,9907     | 0,9938        | 1,0000 | 1,0000      | 0,9926        |
| SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE jeglichen CTCAE-Grades)                        | 0,5815              | 0,3087     | 0,9527        | 0,2437 | 0,9667      | <b>0,0397</b> |
| SOC Untersuchungen (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,1209              | 0,8267     | 0,4828        | 0,3991 | 0,7671      | 0,1485        |
| SOC Untersuchungen (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )  | 0,1263              | 0,3621     | 0,6649        | 0,4701 | 0,2977      | 0,1773        |
| SOC Untersuchungen PT Alaninaminotransferase erhöht (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,4686              | 0,3432     | <b>0,0086</b> | 0,9959 | 0,9803      | 0,9819        |
| SOC Untersuchungen PT Alaninaminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | 0,8933              | 0,9183     | 0,0779        | 0,6381 | 0,9947      | 0,9878        |
| SOC Untersuchungen PT Amylase erhöht (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,9847              | 0,1954     | 0,2169        | 0,6884 | 0,7993      | 0,6901        |
| SOC Untersuchungen PT Aspartataminotransferase erhöht (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,8522              | 0,2950     | <b>0,0054</b> | 0,3443 | 0,7935      | 0,9823        |
| SOC Untersuchungen PT Aspartataminotransferase erhöht (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | 0,9863              | 0,3884     | 0,9878        | 0,0538 | 0,5543      | 0,9898        |
| SOC Untersuchungen PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (UE jeglichen CTCAE-Grades)                                     | 0,9875              | 0,1347     | 0,6176        | 0,2877 | 0,4352      | 0,2167        |
| SOC Untersuchungen PT Lipase erhöht (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,6257              | 0,5285     | 0,5014        | 0,9809 | 0,2392      | 0,8445        |
| SOC Untersuchungen PT Lipase erhöht (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | 0,7882              | 0,9188     | 0,0871        | 0,9916 | 0,3944      | 0,7475        |
| SOC Untersuchungen PT Thrombozytenzahl vermindert (UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )   | 0,2333              | 0,9343     | 0,9676        | 0,5643 | 0,6222      | 0,5664        |
| SOC Untersuchungen PT Leukozytenzahl erniedrigt (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,2807              | 0,5964     | 0,5348        | 0,9397 | 0,5059      | 0,1730        |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Appetit vermindert (UE jeglichen CTCAE-Grades)                               | 0,1404              | 0,1292     | 0,7405        | 0,2159 | 0,3008      | 0,2508        |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Hypokaliaemie (UE jeglichen CTCAE-Grades)                                    | 0,6227              | 0,4603     | 0,3542        | 0,5112 | 0,8683      | 0,9196        |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Interaktion, p-Wert |               |               |               |             |               |
|---|---------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|---------------|
|   | Alter               | Geschlecht    | ECOG-PS       | Region        | Sokal-Score | Abstammung    |
| Endpunkt  |                     |               |               |               |             |               |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT Hypophosphatämie (UE jeglichen CTCAE-Grades)                     | 0,9924              | 0,9875        | 0,5696        | 0,5338        | 0,7615      | 0,9905        |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UE jeglichen CTCAE-Grades)                      | 0,5047              | 0,3130        | <b>0,0480</b> | 0,1401        | 0,1378      | 0,3145        |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT Muskelspasmen (UE jeglichen CTCAE-Grades)     | 0,4733              | 0,1416        | 0,0536        | 0,8511        | 0,2587      | 0,7654        |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT Myalgie (UE jeglichen CTCAE-Grades)           | 0,8814              | 0,6043        | 0,1045        | 0,7382        | 0,9984      | 0,1818        |
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE jeglichen CTCAE-Grades)                    | 0,8161              | 0,4846        | 0,8900        | 0,1126        | 0,8956      | <b>0,0109</b> |
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT Dyspnoe (UE jeglichen CTCAE-Grades)         | 0,5818              | 0,7891        | 0,9894        | 0,8406        | 0,0923      | 0,4693        |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE jeglichen CTCAE-Grades)                                | 0,4448              | 0,7529        | 0,3717        | 0,2211        | 0,8864      | 0,3444        |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT Nächtliche Schweißausbrüche (UE jeglichen CTCAE-Grades) | 0,9916              | 0,7997        | 0,9899        | 0,7533        | 0,7678      | 0,9910        |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT Pruritus (UE jeglichen CTCAE-Grades)                    | 0,3123              | 0,6586        | 0,9861        | 0,7484        | 0,7537      | 0,2252        |
| SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT Ausschlag (UE jeglichen CTCAE-Grades)                   | 0,2081              | 0,6290        | 0,0574        | 0,7937        | 0,7364      | 0,4704        |
| UE von besonderem Interesse jeglichen CTCAE-Grades/ CTCAE-Grad $\geq$ 3/ SUE                                  |                     |               |               |               |             |               |
| Kardiales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,7231              | 0,6761        | 0,9499        | 0,3416        | 0,8237      | 0,5777        |
| Ödem (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,8614              | <b>0,0343</b> | 0,2362        | 0,6934        | 0,1726      | 0,5890        |
| Gastrointestinales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,8357              | 0,7457        | 0,5489        | <b>0,0201</b> | 0,9624      | 0,7657        |
| Gastrointestinales Ereignis (UE CTCAE-Grad $\geq$ 3)  | 0,9896              | 0,2161        | 0,9901        | 0,8992        | 0,9091      | 0,8147        |
| Hämorrhagie (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,1795              | 0,6439        | 0,7981        | 0,3850        | 0,3177      | 0,7036        |
| Hypertonie (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,9459              | 0,3823        | <b>0,0056</b> | 0,9332        | 0,2731      | 0,1738        |
| Infektion (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,4007              | 0,5177        | 0,3029        | 0,0558        | 0,4151      | 0,0741        |
| Infektion (UE CTCAE-Grad $\geq$ 3)  | 0,9463              | 0,1839        | 0,6807        | 0,3042        | 0,2381      | 0,9721        |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Interaktion, p-Wert |            |               |        |             |            |
|---|---------------------|------------|---------------|--------|-------------|------------|
| Endpunkt  | Alter               | Geschlecht | ECOG-PS       | Region | Sokal-Score | Abstammung |
| Infektion (SUE)   | 0,8095              | 0,9050     | 0,8039        | 0,3160 | 0,5093      | 0,7487     |
| Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,5353              | 0,1627     | <b>0,0101</b> | 0,9937 | 0,6825      | 0,7366     |
| Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)  | 0,3536              | 0,9427     | <b>0,0053</b> | 0,8457 | 0,6755      | 0,6237     |
| Myelosuppression (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | 0,9339              | 0,1012     | 0,1457        | 0,7622 | 0,1823      | 0,6680     |
| Myelosuppression (UE CTCAE-Grad ≥ 3)  | 0,1126              | 0,1777     | 0,3603        | 0,6187 | 0,3122      | 0,8505     |
| Ausschlag (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,4082              | 0,8325     | 0,5955        | 0,7087 | 0,1517      | 0,9023     |
| Beeinträchtigung der Nierenfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,1127              | 0,3757     | 0,9261        | 0,2459 | 0,8828      | 0,5544     |
| Vaskuläres Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)   | 0,7452              | 0,0747     | <b>0,0435</b> | 0,8747 | ND          | 0,0709     |
| Erguss (UE jeglichen CTCAE-Grades)  | ND                  | ND         | ND            | 0,5195 | ND          | 0,5275     |
| Hypertonie (UE CTCAE-Grad ≥ 3)  | ND                  | ND         | ND            | ND     | ND          | 0,6182     |
| Vaskuläres Ereignis (SUE)   | ND                  | ND         | ND            | ND     | ND          | 0,9936     |
| ND: p-Wert wird nicht dargestellt, da weniger als zehn Ereignisse in den Subgruppen aufgetreten sind.   |                     |            |               |        |             |            |
| AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status;<br>EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; LeuS: Leukämiespezifische Subskala;<br>MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4.5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PT: Bevorzugter Begriff; PWB: Physisches Wohlbefinden;<br>SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendse unerwünschtes Ereignis; SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis |                     |            |               |        |             |            |



Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben (OS)

Für das OS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

#### 4.3.1.3.2.2 Ansprechen

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib        |   | Imatinib         |   | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|------------------|---|------------------|---|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] |                                |
| <b>Zeit bis zum MR<sup>4</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)</b> |                  |   |                  |   |                                |
| <b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0308</b>  |                  |   |                  |   |                                |
| Männlich   | 91/142<br>(64,1) | 84,1<br>[23,9; 244,3]                         | 63/135<br>(46,7) | 96,0<br>[24,0; 241,9]                         | 1,68<br>[1,22; 2,31]<br>0,0020 |
| Weiblich   | 54/104<br>(51,9) | 71,6<br>[12,4; 240,1]                         | 57/106<br>(53,8) | 84,3<br>[23,6; 239,3]                         | 0,97<br>[0,67; 1,41]<br>0,8816 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib        |   | Imatinib         |   | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|--|------------------|---|------------------|---|--------------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Wochen)<br>[Min; Max] |                                |
| <b>Zeit bis zum MR<sup>4,5</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)</b>   |                  |   |                  |   |                                |
| <b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0066</b>  |                  |   |                  |   |                                |
| Männlich   | 79/142<br>(55,6) | 119,4<br>[24,1; 241,1]                        | 46/135<br>(34,1) | 120,4<br>[24,6; 240,7]                        | 1,91<br>[1,33; 2,75]<br>0,0004 |
| Weiblich   | 40/104<br>(38,5) | 90,2<br>[24,3; 242,1]                         | 47/106<br>(44,3) | 120,4<br>[24,7; 240,6]                        | 0,88<br>[0,58; 1,34]<br>0,5481 |
| a: Mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Patienten, die ein Ansprechen erreichten.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MR <sup>4</sup> / MR <sup>4,5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                  |   |                  |   |                                |

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für MMR (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib        | Imatinib         | RR [95 %-KI]<br>p-Wert        |
|--|------------------|------------------|-------------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       |                               |
| <b>MMR nach 6 Monaten</b>  |                  |                  |                               |
| <b>Alter: p-Wert der Interaktion: 0,0369</b>   |                  |                  |                               |
| Alter < 65 Jahre   | 72/198<br>(36,4) | 32/199<br>(16,1) | 2,26 [1,57; 3,26]<br>< 0,0001 |
| Alter ≥ 65 Jahre   | 14/48<br>(29,2)  | 12/42<br>(28,6)  | 1,02 [0,53; 1,96]<br>0,9505   |
| KI: Konfidenzintervall; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko |                  |                  |                               |

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für MR<sup>4</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib        | Imatinib         | RR [95 %-KI]<br>p-Wert      |
|--|------------------|------------------|-----------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       |                             |
| <b>MR<sup>4</sup> nach 60 Monaten</b>  |                  |                  |                             |
| <b>Alter: p-Wert der Interaktion: 0,0392</b>   |                  |                  |                             |
| Alter < 65 Jahre   | 81/198<br>(40,9) | 65/199<br>(32,7) | 1,25 [0,97; 1,63]<br>0,0902 |
| Alter ≥ 65 Jahre   | 11/48<br>(22,9)  | 16/42<br>(38,1)  | 0,60 [0,32; 1,15]<br>0,1233 |
| <b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0374</b>  |                  |                  |                             |
| Männlich   | 62/142<br>(43,7) | 43/135<br>(31,9) | 1,37 [1,01; 1,87]<br>0,0458 |
| Weiblich   | 30/104<br>(28,8) | 38/106<br>(35,8) | 0,80 [0,54; 1,19]<br>0,2807 |
| KI: Konfidenzintervall; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4,5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;<br>RR: Relatives Risiko |                  |                  |                             |

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für MR<sup>4,5</sup> (Responder-Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib        | Imatinib         | RR [95 %-KI]<br>p-Wert      |
|--|------------------|------------------|-----------------------------|
|  | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       |                             |
| <b>MR<sup>4,5</sup> nach 60 Monaten</b>  |                  |                  |                             |
| <b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0080</b>  |                  |                  |                             |
| Männlich   | 45/142<br>(31,7) | 25/135<br>(18,5) | 1,71 [1,11; 2,63]<br>0,0140 |
| Weiblich   | 18/104<br>(17,3) | 27/106<br>(25,5) | 0,68 [0,40; 1,16]<br>0,1542 |
| KI: Konfidenzintervall; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4,5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;<br>RR: Relatives Risiko |                  |                  |                             |

Für das Ansprechen zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen (MR<sup>4</sup> (p = 0,0308); MR<sup>4,5</sup> (p = 0,0066)) und den Responder-Analysen (MR<sup>4</sup> nach 60 Monaten (p = 0,0374) und MR<sup>4,5</sup> nach 60 Monaten (p = 0,0080)) ein vermeintlicher Subgruppeneffekt für die Subgruppe männliches Geschlecht. Demnach zeigen männliche Patienten im Bosutinib-Arm ein früheres Ansprechen als im Imatinib-Arm; MR<sup>4</sup>: (HR [95 %-KI: 1,68 [1,22; 2,31]; p = 0,0020); MR<sup>4,5</sup>:

(HR [95 %-KI: 1,91 [1,33; 2,75];  $p = 0,0004$ ). Auch zeigen Männer zum Zeitpunkt 60 Monate nach Therapiebeginn im Bosutinib-Arm ein häufigeres Ansprechen als im Imatinib-Arm (MR<sup>4</sup>: HR [95 %-KI]: 1,37 [1,01; 1,87];  $p = 0,0458$ ; MR<sup>4,5</sup>: HR [95 %-KI: 1,71 [1,11; 2,63];  $p = 0,0140$ ). Um diese mögliche Effektmodifikation zu begründen wurden die Baseline-Charakteristika beider Geschlechter auf das Vorliegen potenziell beeinflussender Faktoren untersucht. Es stellten sich hierbei jedoch keine relevanten Unterschiede heraus – beide Geschlechter zeigten eine ausgeglichene Verteilung (siehe Anhang 4-G). Da es für die Erklärung dieses Sachverhalts keine allgemeine medizinische Rationale gibt, wird davon ausgegangen, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt.

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich ein Subgruppeneffekt für das MMR nach 6 Monaten ( $p = 0,0369$ ) und für das MR<sup>4</sup> nach 60 Monaten ( $p = 0,0392$ ). Bei Betrachtung des MR<sup>4</sup> nach 60 Monaten zeigt sich kein signifikanter Unterschied für die beiden Altersgruppen. Für das MMR nach 6 Monaten zeigt sich ein statistisch signifikant häufigeres Ansprechen bei Patienten < 65 Jahren im Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI: 2,26 [1,57; 3,26];  $p < 0,0001$ ). Da diese Effektmodifikation in keiner weiteren Analyse auftritt, ist es nicht auszuschließen, dass es sich um einen zufälligen Effekt handelt.

Im Weiteren werden die für das Ansprechen beschriebenen Effektmodifikationen nicht weiter berücksichtigt.

#### **4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase**

Für die Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

#### **4.3.1.3.2.4 Ereignisfreies Überleben (EFS)**

Für das EFS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

#### **4.3.1.3.2.5 EQ-5D VAS**

Für die EQ-5D VAS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

## 4.3.1.3.2.6 FACT-Leu

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert        |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                |
| <b>FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 2 Punkte</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>Sokal-Score: p-Wert der Interaktion: 0,0368</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| Geringes Risiko<br>(Sokal-Score<br>< 0,8)   | 54/94<br>(57,4)  | 83,4<br>[48,0; 144,3]         | 43/95<br>(45,3)  | 172,6<br>[84,3; NA]           | 1,44<br>[0,97; 2,15]<br>0,0707 |
| Mittleres Risiko<br>(Sokal-Score<br>0,8-1,2)  | 56/101<br>(55,4) | 84,0<br>[48,1; 121,0]         | 59/95<br>(62,1)  | 48,1<br>[35,7; 72,1]          | 0,77<br>[0,53; 1,11]<br>0,1534 |
| Hohes Risiko<br>(Sokal-Score<br>> 1,2)  | 25/51<br>(49,0)  | 84,0<br>[36,1; NA]            | 32/51<br>(62,7)  | 36,0<br>[24,1; 72,1]          | 0,68<br>[0,40; 1,14]<br>0,1314 |
| <b>FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 2 Punkte</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0276</b>   |                  |                               |                  |                               |                                |
| Männlich  | 87/142<br>(61,3) | 78,6<br>[48,1; 96,6]          | 80/135<br>(59,3) | 48,1<br>[24,9; 73,1]          | 0,89<br>[0,65; 1,20]<br>0,4307 |
| Weiblich  | 73/104<br>(70,2) | 36,0<br>[24,3; 40,6]          | 62/106<br>(58,5) | 59,6<br>[25,3; 96,1]          | 1,46<br>[1,04; 2,05]<br>0,0269 |
| <b>FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq</math> 6 Punkte</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| <b>Sokal-Score: p-Wert der Interaktion: 0,0331</b>  |                  |                               |                  |                               |                                |
| Geringes Risiko<br>(Sokal-Score<br>< 0,8)   | 66/94<br>(70,2)  | 36,3<br>[24,6; 72,1]          | 49/95<br>(51,6)  | 96,3<br>[37,4; NA]            | 1,53<br>[1,06; 2,22]<br>0,0220 |
| Mittleres Risiko<br>(Sokal-Score<br>0,8-1,2)  | 64/101<br>(63,4) | 60,4<br>[36,6; 98,9]          | 58/95<br>(61,1)  | 36,6<br>[24,3; 84,1]          | 0,98<br>[0,69; 1,40]<br>0,9118 |
| Hohes Risiko<br>(Sokal-Score<br>> 1,2)  | 25/51<br>(49,0)  | 60,0<br>[36,1; NA]            | 32/51<br>(62,7)  | 48,0<br>[24,1; 120,1]         | 0,69<br>[0,41; 1,17]<br>0,1633 |
| EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia;<br>FWB: Funktionelles Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend;<br>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie |                  |                               |                  |                               |                                |

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu wurde in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um die jeweilige MID für die Subskala EWB und FACT-Leu-Gesamtscore eine Effektmodifikation durch den Sokal-Score ( $p = 0,0368$  bzw.  $p = 0,0331$ ) und für die Subskala FWB eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ( $p = 0,0276$ ) festgestellt.

Da es für die Erklärung dieses Sachverhalts keine allgemeine medizinische Rationale gibt, wird davon ausgegangen, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt.

Bei Betrachtung der Subgruppen nach Sokal-Score für den FACT-Leu-Gesamtscore zeigte sich bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Bei Patienten mit geringem Risiko bestand ein signifikanter Behandlungseffekt von geringer Größe zuungunsten der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI: 1,53 [1,06; 2,22];  $p = 0,0220$ ). Zudem ist in Betracht zu ziehen, dass es sich um einen zufälligen Effekt handelt. Im Weiteren wird diese Effektmodifikation daher nicht mehr berücksichtigt.

#### 4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| <b>Alter: p-Wert der Interaktion: 0,0106</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| Alter < 65 Jahre   | 139/198<br>(70,2) | 24,9<br>[19,4; 61,1]          | 116/198<br>(58,6) | 83,3<br>[41,0; 168,1]         | 1,34<br>[1,04; 1,71]<br>0,0204   |
| Alter $\geq 65$ Jahre  | 43/48<br>(89,6)   | 7,6<br>[3,7; 12,1]            | 23/41<br>(56,1)   | 163,1<br>[23,6; NA]           | 2,80<br>[1,67; 4,69]<br>< 0,0001 |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0354</b>   |                   |                               |                   |                               |                                  |
| 0  | 130/174<br>(74,7) | 21,1<br>[12,0; 48,1]          | 90/169<br>(53,3)  | 143,9<br>[73,7; 224,0]        | 1,79<br>[1,36; 2,34]<br>< 0,0001 |
| 1  | 52/72<br>(72,2)   | 21,6<br>[10,1; 103,0]         | 49/70<br>(70,0)   | 40,3<br>[16,6; 134,7]         | 1,07<br>[0,72; 1,58]<br>0,7329   |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, UE: Unerwünschtes Ereignis |                   |                               |                   |                               |                                  |

In Bezug auf die Zeit bis zum ersten schweren UE (ohne Einschränkung auf bestimmte SOC und PT) wurde eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter ( $p = 0,0106$ ) und durch den ECOG-PS zu Baseline ( $p = 0,0354$ ) identifiziert.

Für beide Effektmodifikationen zeigen sich gleichgerichtete Effekte, eine Einschränkung des Effektes auf eine der jeweiligen Subgruppenkategorien erscheint vor diesem Hintergrund als nicht gerechtfertigt. Im Weiteren wird diese Effektmodifikation daher nicht mehr berücksichtigt.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für häufige UE jeglichen CTCAE-Grades (bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm) nach SOC/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert         |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                 |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>PT Obstipation</b>   |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>Sokal-Score: p-Wert der Interaktion: 0,0341</b>                            |                  |                               |                  |                               |                                 |
| Geringes Risiko<br>(Sokal-Score < 0,8)  | 17/94<br>(18,1)  | NA<br>[NA; NA]                | 4/95<br>(4,2)    | NA<br>[NA; NA]                | 4,65<br>[1,56; 13,81]<br>0,0023 |
| Mittleres Risiko<br>(Sokal-Score 0,8-1,2)                                     | 10/101<br>(9,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 11/94<br>(11,7)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,83<br>[0,35; 1,96]<br>0,6784  |
| Hohes Risiko (Sokal-<br>Score > 1,2)  | 7/51<br>(13,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 2/50<br>(4,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 3,56<br>[0,74; 17,16]<br>0,0898 |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>Abstammung: p-Wert der Interaktion: 0,0397</b>                             |                  |                               |                  |                               |                                 |
| Weiß  | 44/192<br>(22,9) | NA<br>[NA; NA]                | 21/186<br>(11,3) | NA<br>[NA; NA]                | 2,14<br>[1,27; 3,60]<br>0,0033  |
| Andere  | 9/54<br>(16,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 11/52<br>(21,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,75<br>[0,31; 1,81]<br>0,5176  |
| <b>SOC Untersuchungen</b>   |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>PT Alaninaminotransferase erhöht</b>                                       |                  |                               |                  |                               |                                 |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0086</b>                |                  |                               |                  |                               |                                 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert            |
|---|------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                    |
| 0   | 57/174<br>(32,8) | NA<br>[NA; NA]                | 5/169<br>(3,0)    | NA<br>[NA; NA]                | 13,14<br>[5,27; 32,80]<br>< 0,0001 |
| 1   | 23/72<br>(31,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 9/70<br>(12,9)    | NA<br>[NA; NA]                | 2,66<br>[1,23; 5,74]<br>0,0094     |
| <b>PT Aspartataminotransferase erhöht</b>   |                  |                               |                   |                               |                                    |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0054</b>  |                  |                               |                   |                               |                                    |
| 0   | 44/174<br>(25,3) | NA<br>[NA; NA]                | 6/169<br>(3,6)    | NA<br>[NA; NA]                | 8,09<br>[3,45; 18,98]<br>< 0,0001  |
| 1   | 18/72<br>(25,0)  | NA<br>[NA; NA]                | 11/70<br>(15,7)   | NA<br>[NA; NA]                | 1,61<br>[0,76; 3,40]<br>0,2090     |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>   |                  |                               |                   |                               |                                    |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>   |                  |                               |                   |                               |                                    |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0480</b>  |                  |                               |                   |                               |                                    |
| 0   | 70/174<br>(40,2) | NA<br>[141,0; NA]             | 114/169<br>(67,5) | 9,1<br>[4,0; 24,1]            | 0,42<br>[0,31; 0,57]<br>< 0,0001   |
| 1   | 28/72<br>(38,9)  | NA<br>[87,4; NA]              | 31/70<br>(44,3)   | NA<br>[22,1; NA]              | 0,75<br>[0,45; 1,25]<br>0,2682     |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                  |                               |                   |                               |                                    |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                  |                               |                   |                               |                                    |
| <b>Abstammung: p-Wert der Interaktion: 0,0109</b>   |                  |                               |                   |                               |                                    |
| Weiß  | 73/192<br>(38,0) | NA<br>[180,1; NA]             | 40/186<br>(21,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,99<br>[1,35; 2,92]<br>0,0004     |
| Andere  | 21/54<br>(38,9)  | NA<br>[168,9; NA]             | 22/52<br>(42,3)   | 126,4<br>[53,0; NA]           | 0,78<br>[0,43; 1,43]<br>0,4199     |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis |                  |                               |                   |                               |                                    |

Es wurden unter den Häufigen UE (UE jeglichen CTCAE-Grades, UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ , SUE) 50 SOC oder PT identifiziert, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf



Ebene der Gesamtpopulation vorliegt. Für diese werden für 6 Subgruppenmerkmale Interaktionstests berechnet. Unter Unabhängigkeit würde man in jeder Subgruppenkategorie bei einem Signifikanzniveau von 5 % 2,5 falsch-positive Interaktionstests erwarten. Daher werden Subgruppen, in denen 2 oder weniger statistisch signifikante Interaktionstests vorliegen nicht weiter betrachtet, hier wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Dies ist für alle Subgruppen ausser der nach ECOG-PS der Fall. Die Interaktionen hinsichtlich ECOG-PS werden daher im Folgenden eingeordnet.

Hinsichtlich ECOG-PS zeigten sich statistisch signifikante Effektmodifikationen wie folgt:

- PT Alaninaminotransferase erhöht ( $p = 0,0086$ ): Hier zeigen sich gleichgerichtete Effekte für Patienten mit ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1. Diese sind nicht geeignet, den Effekt in der Gesamtpopulation in Frage zu stellen.
- PT Aspartataminotransferase erhöht ( $p = 0,0054$ ): Hier zeigen sich gleichgerichtete Effekte für Patienten mit ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1. Diese sind nicht geeignet, den Effekt in der Gesamtpopulation in Frage zu stellen.
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ( $p = 0,0480$ ): Hier zeigen sich gleichgerichtete Effekte für Patienten mit ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1. Diese sind nicht geeignet, den Effekt in der Gesamtpopulation in Frage zu stellen.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib         |                               | Imatinib          |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert          |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|  | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)        | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                  |
| <b>Ödem (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                        |                   |                               |                   |                               |                                  |
| <b>Geschlecht: p-Wert der Interaktion: 0,0343</b>              |                   |                               |                   |                               |                                  |
| Männlich   | 24/142<br>(16,9)  | NA<br>[NA; NA]                | 45/133<br>(33,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 0,41<br>[0,25; 0,67]<br>0,0003   |
| Weiblich   | 15/104<br>(14,4)  | NA<br>[NA; NA]                | 59/106<br>(55,7)  | 27,9<br>[12,3; NA]            | 0,18<br>[0,10; 0,32]<br>< 0,0001 |
| <b>Gastrointestinales Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b> |                   |                               |                   |                               |                                  |
| <b>Region: p-Wert der Interaktion: 0,0201</b>                  |                   |                               |                   |                               |                                  |
| Region 1: USA,<br>Kanada und<br>Westeuropa                     | 127/137<br>(92,7) | 0,6<br>[0,3; 1,0]             | 109/134<br>(81,3) | 6,1<br>[3,9; 9,4]             | 2,07<br>[1,59; 2,69]<br>< 0,0001 |

| Studie<br>BFORE   | Bosutinib        |                               | Imatinib         |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert            |
|---|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|   | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%)       | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                                    |
| Region 2: Osteuropa,<br>Lateinamerika und<br>Südamerika               | 43/74<br>(58,1)  | 10,1<br>[1,6; NA]             | 15/73<br>(20,5)  | NA<br>[NA; NA]                | 3,81<br>[2,11; 6,88]<br>< 0,0001   |
| Region 3: Übrige<br>Regionen  | 26/35<br>(74,3)  | 1,7<br>[1,1; 5,4]             | 21/32<br>(65,6)  | 4,3<br>[1,0; NA]              | 1,29<br>[0,72; 2,29]<br>0,3799     |
| <b>Hypertonie (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                         |                  |                               |                  |                               |                                    |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0056</b>        |                  |                               |                  |                               |                                    |
| 0   | 11/174<br>(6,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 20/169<br>(11,8) | NA<br>[NA; NA]                | 0,53<br>[0,26; 1,11]<br>0,0889     |
| 1   | 15/72<br>(20,8)  | NA<br>[NA; NA]                | 4/70<br>(5,7)    | NA<br>[NA; NA]                | 3,43<br>[1,14; 10,35]<br>0,0197    |
| <b>Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b> |                  |                               |                  |                               |                                    |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0101</b>        |                  |                               |                  |                               |                                    |
| 0   | 77/174<br>(44,3) | NA<br>[61,1; NA]              | 18/169<br>(10,7) | NA<br>[NA; NA]                | 5,27<br>[3,15; 8,81]<br>< 0,0001   |
| 1   | 30/72<br>(41,7)  | NA<br>[108,0; NA]             | 17/70<br>(24,3)  | NA<br>[NA; NA]                | 1,88<br>[1,04; 3,41]<br>0,0335     |
| <b>Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)</b>         |                  |                               |                  |                               |                                    |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0053</b>        |                  |                               |                  |                               |                                    |
| 0   | 50/174<br>(28,7) | NA<br>[NA; NA]                | 3/169<br>(1,8)   | NA<br>[NA; NA]                | 18,49<br>[5,77; 59,26]<br>< 0,0001 |
| 1   | 16/72<br>(22,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 7/70<br>(10,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 2,31<br>[0,95; 5,61]<br>0,0568     |
| <b>Vaskuläres Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades)</b>                |                  |                               |                  |                               |                                    |
| <b>ECOG Performance Status: p-Wert der Interaktion: 0,0435</b>        |                  |                               |                  |                               |                                    |
| 0   | 16/174<br>(9,2)  | NA<br>[NA; NA]                | 5/169<br>(3,0)   | NA<br>[NA; NA]                | 3,24<br>[1,19; 8,84]<br>0,0152     |
| 1   | 2/72<br>(2,8)    | NA<br>[NA; NA]                | 4/70<br>(5,7)    | NA<br>[NA; NA]                | 0,42<br>[0,08; 2,31]<br>0,3058     |

| Studie<br>BFORE  | Bosutinib  |                               | Imatinib   |                               | HR<br>95 %-KI<br>p-Wert |
|--|------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|-------------------------|
|  | n/N<br>(%) | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI | n/N<br>(%) | Median<br>(Wochen)<br>95 %-KI |                         |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis |            |                               |            |                               |                         |

Es wurden unter den UE von besonderem Interesse (UE von besonderem Interesse jeglichen CTCAE-Grades, UE von besonderem Interesse CTCAE-Grad  $\geq 3$ , schwerwiegende UE von besonderem Interesse) 19 SOC oder PT identifiziert, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf Ebene der Gesamtpopulation vorliegt. Für diese werden für 6 Subgruppenmerkmale Interaktionstests berechnet. Unter Unabhängigkeit würde man in jeder Subgruppenkategorie bei einem Signifikanzniveau von 5 % etwa einen falsch-positiven Interaktionstest erwarten. Daher werden Subgruppen, in denen lediglich ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorliegt nicht weiter betrachtet, hier wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Dies ist für alle Subgruppen ausser der nach ECOG-PS der Fall. Die Interaktionen hinsichtlich ECOG-PS werden daher im Folgenden eingeordnet.

- Hypertonie (UE jeglichen CTCAE-Grades,  $p = 0,0056$ ): Der Behandlungseffekt für Patienten mit ECOG-PS 0 zeigt keine statistische Signifikanz (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,26; 1,11];  $p = 0,0889$ ). Der Effekt für Patienten mit ECOG-PS 1 zeigt statistische Signifikanz (HR [95 %-KI]: 3,43 [1,14; 10,35];  $p = 0,0197$ ). Da es für diesen Effekt keine medizinische Rationale gibt, wird dieser als irrelevant eingestuft und im Weiteren nicht berücksichtigt.
- Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE jeglichen CTCAE-Grades,  $p = 0,0101$ ; sowie UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ ,  $p = 0,0053$ ): Hier zeigen sich gleichgerichtete Effekte für Patienten mit ECOG-PS 0 und ECOG-PS 1. Diese sind nicht geeignet, den Effekt in der Gesamtpopulation in Frage zu stellen.
- Vaskuläres Ereignis (UE jeglichen CTCAE-Grades,  $p = 0,0435$ ): In Anbetracht der geringen Ereigniszahlen ist von einem zufälligen Effekt auszugehen. Die Effektmodifikation wird im Weiteren nicht berücksichtigt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studie                  | Quellen   |
|-------------------------|---|
| BFORE (AV001, B1871053) | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Studienbericht [33]</li> <li>– Zusatzauswertungen [46]</li> <li>– Studienpublikationen [34-37]</li> <li>– Studienregistereinträge [38-43]</li> <li>– Modul 4 A (2018-06-01-D-355) [44]</li> <li>– Nutzenbewertung (A18-33) [45]</li> </ul> |

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1              | <Studie 1> | •            |                         | •                       | •                       |
| 2              | <Studie 2> | •            |                         | •                       |                         |
|                | <Studie 3> | •            |                         | •                       |                         |
| 1              | <Studie 4> |              | •                       | •                       | •                       |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                    |                         |                         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-72: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> |  |
|            |  |
|            |  |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*



- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>   | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |  |                      |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |  |  |                            |
|            |                                |  |  |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse*

*die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

### **Evidenzstufe**

Mit der Studie BFORE liegt der Nutzenbewertung von Bosutinib eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Phase-III-Überlegenheitsstudie zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Bosutinib im Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> CML in der CP. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Imatinib.

Die gemäß SAP für die primäre Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogene Auswertungspopulation umfasst Patienten, für die das Ph-Chromosom und BCR-ABL-Transkripte nachweisbar waren (mITT-Population). Diese entspricht der Zielpopulation von Bosutinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Behandlung der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> CML in der CP.

Die Gabe von Bosutinib und Imatinib erfolgte innerhalb der Studie entsprechend den für Deutschland gültigen Fachinformationen.

### **Studienqualität**

Das Verzerrungspotenzial der Studie BFORE auf Studienebene ist als niedrig zu bewerten. Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in der Studie standardisiert erfasst und beurteilt. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 begründet.

Endpunkte zum Ansprechen wurden zentral durch ein hinsichtlich der Behandlungsgruppen verblindetes Personal bewertet, um der Möglichkeit einer Verzerrung durch das offene Studiendesign entgegenzuwirken. Für wenige objektive Endpunkte, wie z. B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Endpunkte zu UE konnte die Möglichkeit einer Verzerrung wegen der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegende UE wurde aufgrund der standardisierten Kriterien zu deren Erfassung als niedrig bewertet, wenngleich natürlich auch die Einteilung der UE als schwer oder schwerwiegend einer unverblindeten und möglicherweise subjektiven Einschätzung unterliegt.

Grundsätzlich wird die Validität der Studie als hinreichend erachtet, um auf Endpunktebene Zusatznutzenaussagen als **Hinweise** zu betrachten. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial wird die Ergebnissicherheit herabgestuft, sodass Zusatznutzenaussagen

in diesem Fall nur als **Anhaltspunkte** zu verstehen sind. In der Gesamtschau wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib unter Abwägung aller positiven und negativen Zusatznutzenaussagen auf Endpunktebene unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Aussagesicherheit bilanziert.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die CML ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems und gehört zu den seltenen Krebserkrankungen. Als chronische Leukämieform weist sie einen schleichenden Verlauf auf und bleibt anfangs oft unbemerkt. Die CML ist gekennzeichnet durch die starke Vermehrung unreifer myeloischer Zellen. Ursache hierfür ist die Bildung einer abnormen ABL-Tyrosinkinase (BCR-ABL-Fusionsprotein), die eine konstitutive Kinaseaktivität besitzt und unkontrollierte Zellvermehrung hervorruft. Unbehandelt führt die Erkrankung über eine längere CP, die AP und die BK nach einer medianen Zeit von etwa 6 Jahren zum Tod [13, 23].



Die Einführung spezifischer TKI hat die Behandlung der CML insbesondere in der CP revolutioniert und bei optimalem Ansprechen auf die Therapie zu einer guten Langzeitprognose geführt. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP stehen neben Bosutinib die TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib zur Verfügung. Gemäß Leitlinienempfehlung sollte die Auswahl des TKI entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden [6-8].

Von den restlichen TKI im Anwendungsgebiet unterscheidet sich Bosutinib durch sein differenziertes Wirk- und Sicherheitsprofil (siehe auch Modul 2 und Modul 3 A). Bosutinib hat sich als wirksame und verträgliche Therapieoption für CML-Patienten in der Erstlinie der CP etabliert und hilft somit, den Bedarf an verschiedenen TKI zu decken, die sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lassen.

Im Folgenden wird zunächst ein tabellarischer Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zVT Imatinib auf Endpunktebene gegeben (siehe Tabelle 4-79). Die vorliegende Evidenz stammt aus der randomisierten kontrollierten Studie BFORE. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden für alle Endpunkte die Ergebnisse der mITT-Population, d. h. aller Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen BCR-ABL-Transkripten (b2a2- und/ oder b3a2) herangezogen. Im Anschluss werden die Ergebnisse in Bezug auf die Bestimmung des Zusatznutzens von Bosutinib, einschließlich dessen Ausmaß und Aussagesicherheit, diskutiert.

Aus den Subgruppenanalysen gehen für die betrachteten Endpunkte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen hervor.

Tabelle 4-79: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Endpunkt   | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                            |
|--|--|--|
| <b>Mortalität</b>  |  |  |
| <b>Gesamtüberleben</b>   |  |  |
| OS   | 0,80 [0,37; 1,73]; 0,5644                      | Zusatznutzen nicht belegt  |
| <b>Morbidität</b>  |  |  |
| <b>Ansprechen</b>  |  |  |
| Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)               | 1,32 [1,08; 1,63]; 0,0123                      | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| Zeit bis zum MR <sup>4</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)   | 1,32 [1,04; 1,68]; 0,0268                      | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| Zeit bis zum MR <sup>4,5</sup> (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod) | 1,38 [1,06; 1,81]; 0,0225                      | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| MMR nach 60 Monaten  | RR: 1,06 [0,89; 1,25]; 0,5052                  | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MMR nach 12 Monaten  | RR: 1,28 [1,04; 1,58]; 0,0204                  | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| MMR nach 6 Monaten   | RR: 1,92 [1,40; 2,64]; < 0,0001                | <b>Zusatznutzen, Ausmaß erheblich<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>    |
| MMR nach 3 Monaten   | RR: 2,44 [0,77; 7,72]; 0,1291                  | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MR <sup>4</sup> nach 60 Monaten  | RR: 1,11 [0,87; 1,42]; 0,3925                  | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MR <sup>4</sup> nach 12 Monaten  | 1,72 [1,12; 2,63]; 0,0123                      | <b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b> |
| MR <sup>4</sup> nach 6 Monaten   | RR: 2,11 [1,06; 4,20]; 0,0334                  | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |
| MR <sup>4,5</sup> nach 60 Monaten  | RR: 1,19 [0,86; 1,64]; 0,3000                  | Zusatznutzen nicht belegt  |
| MR <sup>4,5</sup> nach 12 Monaten  | 2,43 [1,09; 5,44]; 0,0301                      | <b>Zusatznutzen, Ausmaß gering<br/>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>       |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b> |
|---|--|---|
| MR <sup>4,5</sup> nach 6 Monaten  | RR: 2,42 [0,46; 12,64]; 0,2936                         | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| <b>Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase</b>   |  |   |
| 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                             |
| <b>Ereignisfreies Überleben</b>   |  |   |
| EFS (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)                                       | 0,64 [0,35; 1,17]; 0,1497                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| <b>EQ-5D VAS</b>  |  |   |
| EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ Punkte   | 1,07 [0,82; 1,41]; 0,6096                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| <b>FACT-Leu</b>   |  |   |
| FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 1,00 [0,80; 1,25]; 0,9955                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 1,06 [0,84; 1,34]; 0,6021                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 0,91 [0,71; 1,16]; 0,4362                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte  | 1,11 [0,89; 1,40]; 0,3530                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 4$ Punkte   | 0,94 [0,74; 1,20]; 0,6254                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte  | 1,13 [0,90; 1,41]; 0,2740                              | Zusatznutzen nicht belegt                             |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>               |  |
|---|--|---|--|
| FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 6$ Punkte                                | 1,06 [0,84; 1,34]; 0,5922                              | Zusatznutzen nicht belegt   |  |
| FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte  | 0,96 [0,76; 1,22]; 0,7383                              | Zusatznutzen nicht belegt   |  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |  |   |  |
| 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 $\geq 3$  | 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 |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>   |  |   |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  | Zusatznutzen nicht belegt   |  |
| SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 1,05 [0,81; 1,37]; 0,7055                              |   |  |
| 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 <math>\geq 10</math> 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                              |   |  |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>   |  |   |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |  |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                                      |
|---|--|--|
| SOC Herzerkrankungen  | 1,38 [0,82; 2,33]; 0,2261                      | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT          |
| <i>Schwere UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>        |  |  |
| SOC Herzerkrankungen  | 3,66 [1,21; 11,04]; 0,0136                     |  |
| <i>Schwerwiegende UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |  |
| SOC Herzerkrankungen  | 16,53 [2,20; 124,30]; 0,0002                   |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>   |  |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Zusatznutzen nicht belegt  |
| SOC Erkrankungen des Ohrs<br>und des Labyrinths   | 1,35 [0,68; 2,67]; 0,3917                      |  |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>  |  |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | <b>Zusatznutzen, Ausmaß<br/>erheblich<br/>Wahrscheinlichkeit:<br/>Anhaltspunkt</b> |
| SOC Augenerkrankungen   | 0,25 [0,17; 0,36]; < 0,0001                    |  |
| PT Bindehautblutung   | 0,10 [0,02; 0,45]; 0,0002                      |  |
| PT Trockenes Auge   | 0,16 [0,05; 0,56]; 0,0011                      |  |
| 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                      |  |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  |  |  |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT          |
| SOC Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts  | 1,90 [1,54; 2,35]; < 0,0001                    |  |
| 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                      |  |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit   |
|---|--|---|
| PT Gastroösophageale Refluxerkrankung   | 0,53 [0,22; 1,28]; 0,1534                      | Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT                   |
| 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 2,17 [0,99; 4,78]; 0,0477                      |   |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                     |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | <b>Zusatznutzen, Ausmaß<br/>beträchtlich<br/>Wahrscheinlichkeit:<br/>Anhaltspunkt</b> |
| 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                      |   |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Zusatznutzen nicht belegt   |
| SOC Leber- und Gallenerkrankungen   | 2,93 [1,24; 6,93]; 0,0104                      |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|--|---|
| <b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>       |  | Zusatznutzen nicht belegt                     |
| SOC Erkrankungen des Immunsystems   | 0,63 [0,24; 1,65]; 0,3390                      |   |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| PT Nasopharyngitis  | 1,47 [0,85; 2,53]; 0,1634                      |   |
| 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 0,91 [0,51; 1,62]; 0,7480                      |   |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                               |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|--|---|
| <b>SOC Untersuchungen</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |
| SOC Untersuchungen  | 1,35 [1,07; 1,70]; 0,0095                      | Zusatznutzen nicht belegt                     |
| 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                      |   |
| PT Elektrokardiogramm QT verlängert   | 0,39 [0,12; 1,23]; 0,0948                      |   |
| 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 <math>\geq 10</math> 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                      |   |



| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                               |
|---|--|---|
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>  |  |   |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 1,36 [0,68; 2,71]; 0,3851                      |   |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  | Zusatznutzen, Ausmaß<br>beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit:<br>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 <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i>  |  |   |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  | 1,20 [0,50; 2,90]; 0,6845                      |   |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>    |  |   |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b> |
|---|--|---|
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                              |   |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                              |   |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                              |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                              |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>                                      |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                              |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                 |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm</i> |  |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit                       |
|---|--|---|
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums  | 1,58 [1,15; 2,18]; 0,0049                      | Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT |
| 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                      |   |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>   |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| PT Trockene Haut  | 1,37 [0,69; 2,72]; 0,3659                      |   |
| 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                      |   |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>  |  |   |
| <i>Jegliche UE mit <math>\geq 10</math> 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                      |   |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>  |  |   |
| <b>Kardiales Ereignis</b>   |  |   |
| 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                     |   |

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>                                 |
|--|--|---|
| Kardiales Ereignis (UE<br>CTCAE-Grad $\geq$ 3)             | 2,35 [0,74; 7,51]; 0,1374                              | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT             |
| <b>Ödem</b>  |  |   |
| Ödem (UE jeglichen CTCAE-<br>Grades)                       | 0,26 [0,18; 0,37]; < 0,0001                            | <b>Zusatznutzen, Ausmaß<br/>beträchtlich<br/>Wahrscheinlichkeit:<br/>Anhaltspunkt</b> |
| 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 $\geq$ 3)                              | 1,38 [0,23; 8,33]; 0,7217                              |   |
| <b>Erguss</b>  |  |   |
| Erguss (UE jeglichen CTCAE-<br>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 $\geq$ 3)                            | 2,93 [0,30; 28,28]; 0,3287                             |   |
| <b>Gastrointestinales Ereignis</b>                         |  |   |
| Gastrointestinales Ereignis (UE<br>jeglichen CTCAE-Grades) | 2,16 [1,73; 2,70]; < 0,0001                            | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT             |
| Gastrointestinales Ereignis (UE<br>CTCAE-Grad < 3)         | 2 [1,60; 2,50]; < 0,0001                               |   |
| Gastrointestinales Ereignis<br>(SUE)                       | 4,64 [0,54; 39,77]; 0,1239                             |   |
| Gastrointestinales Ereignis (UE<br>CTCAE-Grad $\geq$ 3)    | 7,35 [2,20; 24,56]; 0,0001                             |   |
| <b>Hämorrhagie</b>   |  |   |
| Hämorrhagie (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades)                 | 0,9 [0,62; 1,30]; 0,5801                               | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Hämorrhagie (UE CTCAE-<br>Grad < 3)                        | 0,9 [0,62; 1,30]; 0,5675                               |   |
| Hämorrhagie (SUE)  | 3,36 [0,92; 12,24]; 0,051                              |   |
| Hämorrhagie (UE CTCAE-<br>Grad $\geq$ 3)                   | 1,66 [0,40; 6,95]; 0,484                               |   |
| <b>Hypersensitivität</b>                                   |  |   |
| Hypersensitivität (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades)           | 0,7 [0,26; 1,89]; 0,482                                | Zusatznutzen nicht belegt   |

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>               |
|--|--|---|
| Hypersensitivität (UE CTCAE-Grad < 3)                          | 0,7 [0,26; 1,89]; 0,482                                | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Hypersensitivität (SUE)  | 2,91 [0,12; 71,20]; 0,5117                             |   |
| Hypersensitivität (UE CTCAE-Grad ≥ 3)                          | n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.                            |   |
| <b>Hypertonie</b>  |  |   |
| 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                               |   |
| <b>Infektion</b>   |  |   |
| Infektion (UE jeglichen CTCAE-Grades)                          | 1,06 [0,84; 1,34]; 0,6249                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Infektion (UE CTCAE-Grad < 3)                                  | 1,09 [0,85; 1,38]; 0,5061                              |   |
| Infektion (SUE)  | 0,91 [0,51; 1,62]; 0,748                               |   |
| Infektion (UE CTCAE-Grad ≥ 3)                                  | 0,75 [0,41; 1,35]; 0,3318                              |   |
| <b>Beeinträchtigung der Leberfunktion</b>                      |  |   |
| 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                           |   |
| <b>Myelosuppression</b>  |  |   |
| Myelosuppression (UE jeglichen CTCAE-Grades)                   | 1,16 [0,89; 1,50]; 0,2685                              | Zusatznutzen nicht belegt   |

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Bosutinib vs. Imatinib<br/>HR [95 %-KI]; p-Wert</b> | <b>Zusatznutzen<br/>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>                     |
|---|--|---|
| Myelosuppression (UE<br>CTCAE-Grad < 3)                               | 1,33 [1,01; 1,73]; 0,0366                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Myelosuppression (SUE)  | 0,48 [0,12; 1,92]; 0,2902                              |   |
| Myelosuppression (UE<br>CTCAE-Grad ≥ 3)                               | 0,84 [0,57; 1,25]; 0,391                               |   |
| <b>Ausschlag</b>  |  |   |
| Ausschlag (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades)                              | 1,73 [1,25; 2,37]; 0,0007                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Ausschlag (UE CTCAE-<br>Grad < 3)                                     | 1,76 [1,27; 2,42]; 0,0005                              |   |
| Ausschlag (SUE)   | 4,86 [0,23; 100,67]; 0,3067                            |   |
| Ausschlag (UE CTCAE-<br>Grad ≥ 3)                                     | 1,17 [0,32; 4,38]; 0,8101                              |   |
| <b>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</b>                            |  |   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (UE jeglichen<br>CTCAE-Grades) | 0,97 [0,57; 1,67]; 0,9151                              | Zusatznutzen nicht belegt   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (UE CTCAE-<br>Grad < 3)        | 0,98 [0,56; 1,71]; 0,9369                              |   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (SUE)                          | 14,57 [0,84; 253,79]; 0,0661                           |   |
| Beeinträchtigung der<br>Nierenfunktion (UE CTCAE-<br>Grad ≥ 3)        | 3,16 [0,66; 15,24]; 0,1302                             |   |
| <b>Vaskuläres Ereignis</b>  |  |   |
| Vaskuläres Ereignis (UE<br>jeglichen CTCAE-Grades)                    | 1,97 [0,88; 4,39]; 0,0918                              | Nutzen des zu bewertenden<br>Arzneimittels geringer als<br>Nutzen der zVT |
| Vaskuläres Ereignis (UE<br>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<br>CTCAE-Grad ≥ 3)                            | 4,56 [0,98; 21,12]; 0,0335                             |   |

| Endpunkt  | Bosutinib vs. Imatinib<br>HR [95 %-KI]; p-Wert | Zusatznutzen<br>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit |
|---|--|---|
| AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;<br>EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-<br>Fragebogens; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-<br>Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio;<br>KI: Konfidenzintervall; LeuS: Leukämiespezifische Subskala; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4.5</sup> : Tiefes<br>molekulares Ansprechen; n. b.: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PT: Bevorzugter Begriff; PWB: Physisches<br>Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;<br>SWB: Soziales Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige<br>Vergleichstherapie |  |   |

### Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben, operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache, zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den „harten“ klinischen Endpunkten. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist patientenrelevant.

Da bei der CML ein singuläres Onkogen krankheitsauslösend wirkt, zeigen zielgerichtete TKI eine hohe Wirksamkeit [23]. Im Zeitalter der TKI-Therapie werden für Patienten in der CP der CML somit inzwischen sehr gute Langzeitprognosen erreicht, einschließlich einer Lebenserwartung, die annähernd mit derjenigen der Normalbevölkerung vergleichbar ist [6, 7, 13]. Derzeit belegen klinische Studien im Anwendungsgebiet keinen Unterschied zwischen den zugelassenen TKI hinsichtlich des Gesamtüberlebens [6-8]. Die jährliche Mortalität unter TKI-Therapie beträgt nur 1,7 % [6]. 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: Ca. 56 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose eine Komorbidität auf, davon ca. 40 % eine kardiovaskuläre Komorbidität [9]. Somit zeigten sich in der Studie BFORE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen: Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren in der mITT-Population lediglich 12 Patienten (4,9 %) im Bosutinib-Arm und 14 Patienten (5,8 %) im Imatinib-Arm verstorben (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,37; 1,73]; p = 0,5644).

Seit der Etablierung der TKI-Therapie stellt das Gesamtüberleben somit keinen geeigneten Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Substanzen dar. Aktuelle Therapieziele der CML umfassen das möglichst schnelle Erreichen eines molekularen Ansprechens, sodass das Risiko für eine Progression in die AP/BK minimiert wird, und einen eventuellen Absetzversuch nach langjähriger Therapie [6-8]. Die Fachgesellschaften betonen, dass das molekulare Ansprechen derzeit den „entscheidenden Endpunkt“ der Therapie in der CP darstellt [10, 11].

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

## Morbidität

### *Ansprechen*

Die CML in der CP verläuft häufig symptomfrei und wird oft nur zufällig durch Routineblutbilduntersuchungen erkannt [8]. Zur Überwachung des Krankheitsverlaufes werden daher hämatologische, zytogenetische und molekulare Untersuchungen eingesetzt, die das Ansprechen auf der entsprechenden Ebene erfassen und eine Remission der Erkrankung widerspiegeln (siehe Tabelle 4-5) [6-8]. Hier hat sich vor allem das molekulare Ansprechen als Hauptparameter für die Verlaufskontrolle etabliert. In Abhängigkeit der Tiefe des molekularen Ansprechens zu spezifischen Zeitpunkten der TKI-Therapie kann ein optimales bzw. unzureichendes Ansprechen definiert werden und der Patient ggf. frühzeitig auf einen anderen TKI umgestellt werden (siehe Tabelle 4-6) [6-8].

Wissenschaftliche Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen von hohem prognostischem Wert ist und als therapeutischer Meilenstein gilt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2) [8, 13-15]. Auch der G-BA hat bereits in den Tragenden Gründen zum Beschluss für Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2018 festgehalten, dass das MMR in der klinischen Praxis einen relevanten Prognosefaktor darstellt [21]. Die Fachgesellschaften sprechen sogar von einem „entscheidenden Endpunkt“ [10, 11]: Ein MMR innerhalb des ersten Therapiejahres bildet eine solide Grundvoraussetzung für das Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) und einen späteren Absetzversuch [10]. Letzteres ermöglicht den Patienten die Rückkehr in ein annähernd normales Leben mit verbesserter Lebensqualität und einer Verringerung des Risikos für Langzeitkomplikationen; gleichzeitig wird das Gesundheitssystem hierdurch entlastet [8, 20]. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund relevant, dass 30-50 % der Patienten nach dem Absetzen der Therapie langfristig ihr unter TKI-Therapie erreichtes Ansprechen ohne weitere Einnahme der Medikation halten können [7]. Die CML-Behandlung befindet sich somit mitten in einem Umbruch – in der Fachliteratur wird sogar von Paradigmenwechsel gesprochen [51].

### *Zeit bis zum Ansprechen*

Die Zeit bis zum Ansprechen auf die TKI-Therapie gilt als wichtiger prognostischer Faktor für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Ein frühes Ansprechen ist mit einer günstigen Prognose assoziiert [8, 13-15]; es ermöglicht eine effektive Reduktion der Tumorlast und verringert die Wahrscheinlichkeit einer Transformation in die AP/ BK. Vor allem die Fachgesellschaften betonen den Stellenwert des frühen molekularen Ansprechens: Ein MMR innerhalb des ersten Therapiejahres bildet eine solide Grundvoraussetzung für das Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) und einen späteren Absetzversuch [10]. Für Patienten, die mit TKI der zweiten Generation therapiert werden, ist ein generell schnelleres Ansprechen als unter Imatinib-Behandlung beschrieben worden [24, 35, 52, 53]. Dies trifft auch auf die Behandlung mit Bosutinib zu: Sowohl das MMR (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,08; 1,63]; p = 0,0123) als auch das MR<sup>4</sup> (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,04; 1,68]; p = 0,0268) und MR<sup>4,5</sup> (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,06; 1,81]; p = 0,0225) wurden in der Studie BFORE unter Bosutinib-Behandlung signifikant schneller erreicht 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 MR<sup>4</sup> 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<sup>4,5</sup> wurde unter Behandlung mit Bosutinib von den Respondern im Median nach 108 Wochen erreicht und unter Behandlung mit Imatinib nach 120,4 Wochen. Ergänzend wurden die Zeit bis zum CCyR untersucht. Auch hier zeigte sich der klare Vorteil der Bosutinib-Behandlung gegenüber der Imatinib-Behandlung (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,11; 1,64]; p = 0,0047).

Ein tiefes, langanhaltendes Ansprechen ist darüber hinaus die Voraussetzung für das Absetzen der TKI-Therapie [6-8]. In verschiedenen Studien, in denen Patienten ihren TKI unter kontrollierten Bedingungen absetzen konnten, ein relevanter Anteil der Studienteilnehmer das ursprünglich erlangte Ansprechen über einen längeren Beobachtungszeitraum aufrechterhalten [54-59]. Generell kann unter jenen Patienten, bei denen nach Absetzen ein molekulares Rezidiv nachgewiesen wird, durch Wiederaufnahme der TKI-Therapie in 90-95 % der Fälle erneut die ursprüngliche Tiefe des molekularen Ansprechens erreicht werden und bei nur wenigen Patienten wurde bis dato ein negativer Ausgang des Versuchs beobachtet [7]. Es existieren allerdings noch weitere, derzeit laufende Studien, die das Absetzen der TKI-Therapie untersuchen. Demzufolge ist in den kommenden Jahren mit einem zunehmenden Gewinn an Erkenntnissen zu rechnen. Somit ist eine genaue Definition der Kriterien für einen Absetzversuch momentan noch nicht möglich, da die minimale zu empfehlende Therapiedauer vor einem Absetzversuch wahrscheinlich für die verschiedenen TKI unterschiedlich ist [6]. Derzeit empfiehlt die ELN-Leitlinie einen Absetzversuch in der Erstlinie, wenn:

- Die TKI-Therapie eine Dauer von mindestens 4 Jahren aufweist (mindestens 5 Jahre im Falle der Imatinib-Behandlung), **und**
- ein MR<sup>4</sup> anhaltend über mindestens 3 Jahre erreicht wurde, *oder*
- ein MR<sup>4,5</sup> anhaltend über mindestens 2 Jahre erreicht wurde [7].

Bei Einnahme der täglichen Medikation und gutem Ansprechen auf die Therapie ist die Dauer des Ansprechens bis zum eventuellen Auftritt einer TKI-Resistenz i. d. R. lang anhaltend [24]. Derzeit liegen keine Hinweise vor, dass sich bei gutem Ansprechen die Dauer des Ansprechens zwischen den TKI unterscheidet. Dies wurde im Rahmen ergänzender Analysen zur Dauer des Ansprechens für die Studie BFORE bestätigt: Bei Betrachtung der Dauer des MMR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, sowohl bei der reinen Betrachtung der Responder (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,49; 2,44]; p = 0,8348) als auch bei der Betrachtung aller Studienteilnehmer (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,59; 1,07]; p = 0,0767).

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Bosutinib zu einer rascheren Einstellung eines MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup>. Dieser Vorteil besteht auch für das CCyR. Die Dauer des Ansprechens war zwischen Bosutinib und Imatinib gleich, was zu erwarten war. Für die Patienten bedeutet anhaltendes Ansprechen eine deutliche Reduktion des Risikos für eine Progression in die AP/ BK. Des Weiteren setzt das frühe und rasche Ansprechen den Grundbaustein für einen möglichen Absetzversuch in der Zukunft.

Für die Endpunkte Zeit bis zum MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> liegt somit jeweils ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

#### *Anteil der Patienten mit einem Ansprechen*

TKI der ersten und zweiten Generation unterscheiden sich hauptsächlich in der Geschwindigkeit des Ansprechens [35, 52, 53]. Somit ist davon auszugehen, dass sich der Anteil an Patienten mit einem Ansprechen, bei fortschreitender Beobachtungsdauer, zunehmend zwischen beiden Studienarmen angleicht. Dies war auch in der Studie BFORE der Fall, wie nachfolgend erläutert wird.

Die kürzere Zeit bis zum Ansprechen unter der Bosutinib-Behandlung spiegelte sich in einem signifikant höheren Anteil an Patienten mit einem MMR zu den frühen Beobachtungszeitpunkten wider. Lagen nach 3 Monaten der TKI-Therapie noch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 2,44 [0,77; 7,72]; p = 0,1291), kristallisierte sich ab 6 Monaten Therapiedauer ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bosutinib-Behandlung heraus (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,40; 2,64]; p < 0,0001), der auch noch zu Monat 12 (RR [95 %-KI]: 1,28 [1,04; 1,58]; p = 0,0204) anhielt. Zu Monat 6 hatten 86 Patienten (35 %) im Bosutinib-Arm ein MMR erreicht; im Imatinib-Arm waren es 44 Patienten (18,3 %). Nach 9 Monaten hatten 104 Patienten (42,3 %) im Bosutinib-Arm ein MMR erreicht; im Imatinib-Arm waren es 71 Patienten (29,5 %). Zu Monat 12 hatten 116 Patienten (47,2 %) im Bosutinib-Arm ein MMR erreicht; im Imatinib-Arm waren es zu diesem Zeitpunkt 89 Patienten (36,9 %). Das Ansprechen auf molekularer Ebene gilt als geläufiger und bedeutsamer Endpunkt in CML-Studien und wichtiger prognostischer Faktor für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben von CML-Patienten [6-8]. Das molekulare Ansprechen bildet somit sowohl für behandelnde Ärzte, als auch für Patienten, den derzeit wichtigsten Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle. Auch die Fachgesellschaften betonen die Bedeutung eines frühen Ansprechens: Ein MMR innerhalb des ersten Therapiejahres bildet eine solide Grundvoraussetzung für das Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) und einen späteren Absetzversuch [10].

Für den Endpunkt MMR nach 3 Monaten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Für den Endpunkt MMR nach 6 Monaten liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor. Für den Endpunkt MMR nach 12 Monaten liegt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Bezüglich des Anteils an Patienten mit einem MR<sup>4</sup> ergab sich zu Monat 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung (RR [95 %-KI]: 2,11 [1,06; 4,20]; p = 0,0334), der auch noch zu Monat 12 vorlag (RR [95 %-KI]: 1,72 [1,12; 2,63]; p = 0,0123). Für das MR<sup>4,5</sup> ergab sich zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung (RR [95 %-KI]: 2,43 [1,09; 5,44]; p = 0,0301), nicht jedoch zu Monat 6. Der frühe Vorteil der Bosutinib-Behandlung in der Anzahl an Patienten mit einem MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> ist von hoher Relevanz für die Patienten. Ein frühes und langanhaltendes MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> ist Grundvoraussetzung für einen

Absetzversuch und schützt die Patienten effektiv gegenüber einer Transformation in die AP/ BK [7].

Für den Endpunkt MR<sup>4</sup> nach 6 Monaten liegt somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor, und für den Endpunkt MR<sup>4</sup> nach 12 Monaten ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Für den Endpunkt MR<sup>4,5</sup> nach 6 Monaten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Für den Endpunkt MR<sup>4,5</sup> nach 12 Monaten liegt allerdings ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Nach 18 bzw. 24 Monaten Nachbeobachtung hatten sich der Bosutinib- und Imatinib-Arm bzgl. des Anteils an Patienten mit einem Ansprechen angeglichen: Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied mehr vor, was den langsameren, aber dennoch wirksamen Verlauf der Imatinib-Behandlung widerspiegelt [44].

Nach 60 Monaten lag zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das MMR (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,89; 1,25]; p = 0,5052), das MR<sup>4</sup> (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,87; 1,42]; p = 0,3925) und MR<sup>4,5</sup> (RR [95 %-KI]: 1,19 [0,86; 1,64]; p = 0,3000) vor. Im Bosutinib-Arm hatten jeweils 132 (53,7 %), 92 (37,4 %) bzw. 63 (25,6 %) Patienten ein MMR, MR<sup>4</sup> bzw. MR<sup>4,5</sup> erreicht. Im Imatinib-Arm hatten jeweils 122 (50,6 %), 81 (33,6 %) bzw. 52 (21,6 %) Patienten ein MMR, MR<sup>4</sup> bzw. MR<sup>4,5</sup> erreicht.

Ergänzend wurde das kumulative Ansprechen für die Endpunkte MMR, MR<sup>4</sup>, MR<sup>4,5</sup> und CCyR dargestellt. Hier ergab sich ein konsistenter statistisch signifikanter Vorteil der Bosutinib-Behandlung gegenüber der Imatinib-Behandlung für das MMR (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,01; 1,27]; p = 0,0390), das MR<sup>4</sup> (RR [95 %-KI]: 1,19 [1,01; 1,40]; p = 0,0407) und das MR<sup>4,5</sup> (RR [95 %-KI]: 1,26 [1,02; 1,54]; p = 0,0282). Für das CCyR lag bei der kumulativen Betrachtung kein statistisch signifikanter Vorteil zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 1,09 [0,99; 1,19]; p = 0,0678).

Für die Endpunkte MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> nach 60 Monaten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase***

Die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK wurde in der Studie BFORE definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem ein Übergang in die AP oder BK festgestellt wurde. Diese fortgeschrittenen Stadien der CML sind mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert als die CP. Ohne Behandlung geht die AP nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die BK über. Die Symptome ähneln denen einer akuten Leukämie mit erhöhtem Infektionsaufkommen, Fatigue, Dyspnoe, Knochenschmerzen oder erhöhter Blutungsneigung. Unbehandelt beträgt die mediane Dauer von Eintritt in die BK bis zum Tod 6-9 Monate [13]. Ein möglichst langes Verweilen der Patienten in der CP und die Vermeidung der Transformation in die AP/ BK ist demnach ein patientenrelevantes Therapieziel. Eine mögliche Progression in die AP/ BK wird bei gutem Ansprechen auf die TKI-Therapie und

täglicher Einnahme der Medikation i. d. R. durch das Auftreten von Punktmutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne und damit assoziierten TKI-Resistenzen, oder aber durch die klonale Expansion zusätzlich entstehender Chromosomenanomalien bedingt [6-8].

Für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,29; 2,45];  $p = 0,7544$ ). Auch bei der spezifischen Betrachtung der Transformation in die BK zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,89 [0,30; 28,03];  $p = 0,3363$ ). Dies begründet sich in den insgesamt niedrigen Fallzahlen: nur 3 Patienten (1,2 %) im Bosutinib-Arm und 6 Patienten (2,5 %) im Imatinib-Arm progredierte in die AP; die Progression in die BK wurde bei 3 Patienten (1,2 %) im Bosutinib-Arm und einem Patient (0,4 %) im Imatinib-Arm beobachtet.

Für die Endpunkte Transformation in die AP/ BK und Transformation in die BK ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Ereignisfreies Überleben (EFS)***

In der Studie BFORE wurde das ereignisfreie Überleben definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund, der Transformation in die AP/ BK oder dem Verlust des CCyR oder CHR. Die Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten wurde bereits beschrieben (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und ergibt sich aus deren Konsequenzen in Bezug auf das Überleben der Patienten bzw. den weiteren Verlauf ihrer Therapie und ihrer Prognose.

Bis zum finalen Datenschnitt trat im Rahmen der Studie BFORE nur bei 17 Patienten (6,9 %) im Bosutinib-Arm und 25 Patienten (10,4 %) im Imatinib-Arm eines der oben angegebenen Zielereignisse ein. Somit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,35; 1,17];  $p = 0,1497$ ).

Für den Endpunkt ereignisfreies Überleben ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS***

Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustandes.

Es wurden keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung festgestellt, weder in Bezug auf die Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte, noch bei den betrachteten ergänzenden Analysen. Somit liegen keine Hinweise vor, dass die Behandlung mit Bosutinib gegenüber der Behandlung mit Imatinib einen negativen Einfluss auf die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten aufweist.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzenbewertung und eine Erhaltung dieser unter TKI-Therapie stellt ein wünschenswertes

Ziel der CML-Behandlung dar. Der FACT-Leu wurde vom G-BA bereits in vorherigen Verfahren zu Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als valides und zuverlässiges Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Leukämie anerkannt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu zeigte sich in keiner der Subskalen und Summenscores des Fragebogens ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; auch die ergänzenden Analysen stützten dies in der Gesamtschau. Es ergeben sich also keine Hinweise darauf, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Bosutinib- und Imatinib-Behandlung unterscheidet.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Neben der erwünschten Wirkung treten im Rahmen von Arzneimitteltherapien auch unerwünschte Wirkungen auf, die die Patienten zusätzlich zu ihrer Erkrankung belasten können. Die Erfassung von UE ist ein wichtiger Teil der Nutzen-Risiko-Abwägung wie auch der Beurteilung des Zusatznutzens eines Arzneimittels. Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein von IQWiG und G-BA anerkannter Endpunkt. Ereignisse, die für die Patienten direkt erfahrbar sind, sind unmittelbar patientenrelevant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für UE jeglichen CTCAE-Grades, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE und zum Therapieabbruch führende UE, jeweils als Gesamtrate und auf Ebene von SOC und PT, und die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse zusammengefasst und hinsichtlich der Ableitung eines Zusatznutzens diskutiert. Hierbei werden die UE unter Ausschluss progressassoziierter Ereignisse herangezogen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Bei fast allen Patienten trat im Verlauf der Studie BFORE mindestens ein UE auf (243 Patienten [98,8 %] im Bosutinib-Arm und 236 Patienten [98,7 %] im Imatinib-Arm). Bei der Zeit bis zum Auftreten eines UE jeglichen CTCAE-Grades lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,10; 1,59];  $p = 0,0013$ ).

Schwere UE traten bei 182 Patienten (74 %) im Bosutinib-Arm und 139 Patienten (58,2 %) im Imatinib-Arm auf. Bei der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor (HR [95 %]: 1,54 [1,23; 1,92];  $p = 0,0001$ ). Bei Betrachtung der schweren UE bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die in der Folge kurz beschrieben und eingeordnet werden.

SUE traten bei 91 Patienten (37 %) im Bosutinib-Arm und 66 Patienten (27,6 %) im Imatinib-Arm auf. Bei der Zeit bis zum Auftreten eines SUE lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,98; 1,86];  $p = 0,0616$ ). Bei Betrachtung der SUE bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf SOC- und PT-

Ebene ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die in der Folge kurz beschrieben und eingeordnet werden.

Zum Therapieabbruch führende UE traten im Bosutinib-Arm bei 62 Patienten (25,2 %) auf, die Therapie aufgrund von UE abbrechen; im Imatinib-Arm waren es 34 Patienten (14,2 %). Ein Therapieabbruch erfolgte sowohl im Bosutinib-Arm (11,8 %), als auch im Imatinib-Arm (2,9 %) zumeist aufgrund von Laborbefunden aus der SOC Untersuchungen. Hierbei handelt es sich allerdings um Laborwerte, die für die Patienten nicht unmittelbar spürbar sind. Im Bosutinib-Arm führten am häufigsten die PT Alaninaminotransferase erhöht (5,3 %), Aspartataminotransferase erhöht (2,8 %) und Lipase erhöht (2 %) zum Therapieabbruch; im Imatinib-Arm waren es die PT Diarrhö (1,3 %) und Myalgie (1,3 %). Die Gesamtheit der zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt. Bei der Zeit bis zum Eintritt von UE, die zum Therapieabbruch führen, lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,76 [1,16; 2,68];  $p = 0,0071$ ). Betrachtet man allerdings die ergänzende Analyse der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund jeglichen Grundes, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G). 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).

Es ist an dieser Stelle auch hervorzuheben, dass sich die Nebenwirkungen von Bosutinib nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirken, wie die in diesem Dossier vorgelegten Analysen zeigen.

### ***UE nach SOC und PT***

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich im PT Neutropenie jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,35; 0,90];  $p = 0,0145$ ). Zudem wurde, in Übereinstimmung mit dem zuvor beschriebenen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für die Neutropenie, ein entsprechender Effekt für das schwere UE beobachtet (HR [95 %]: 0,54 [0,29; 1,01];  $p = 0,0485$ ). Im Gegensatz dazu zeigte sich für die PT Trombozytopenie jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung im Vergleich zur Imatinib-Behandlung (HR [95 %-KI]: 2,19 [1,41; 3,41];  $p = 0,0003$ ). Eine schwere Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurde ebenfalls zuungunsten der Bosutinib-Behandlung beobachtet (HR [95 %]: 2,31 [1,10; 4,86];  $p = 0,0232$ ). In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wiegen sich die positiven und negativen Effekte der Bosutinib-Behandlung aus. Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die SOC Herzerkrankungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für schwere UE vor (HR [95 %-KI]: 3,66 [1,21; 11,04];  $p = 0,0136$ ). SUE der SOC Herzerkrankungen zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung (HR [95 %-KI]: 16,53 [2,20; 124,30];  $p = 0,0002$ ).

Innerhalb dieser SOC traten jedoch keine PT bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf. Bei vielen PT handelte es sich um einzelne Ereignisse. Es ist zu beachten, dass in der Studie BFORE ein Patientenkollektiv mit älteren Patienten (medianes Alter 53 Jahre) prospektiv beobachtet wurde. Insgesamt war das Risiko für schwere bzw. schwerwiegende Herzerkrankungen gering (schwer: 6,1 % unter Bosutinib und 1,7 % unter Imatinib; schwerwiegend: 6,9 % unter Bosutinib und < 1 % unter Imatinib). Bei den auftretenden PT handelte es sich dabei mehrheitlich um Einzelereignisse und nicht um eine Häufung bestimmter PT, somit ergibt sich kein inhaltlicher Zusammenhang zur Medikation. Nur 3 der Ereignisse führten zum Therapieabbruch. Insgesamt ist für die SOC Herzerkrankungen der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Für die SOC Augenerkrankungen lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,17; 0,36];  $p < 0,0001$ ). Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Bindehautblutung jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,02; 0,45];  $p = 0,0002$ ), trockenes Auge jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,05; 0,56];  $p = 0,0011$ ), Augenlidödem jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,03; 0,38];  $p < 0,0001$ ), Tränensekretion verstärkt jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,43];  $p = 0,0001$ ), Periorbitalödem jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,23];  $p < 0,0001$ ) und Sehen verschwommen jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,13; 1,04];  $p = 0,0489$ ) vor. Die Flüssigkeitsretention ist eine bereits bekannte Nebenwirkung der Imatinib-Behandlung [60]. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das unter Imatinib-Behandlung beobachtete Auftreten fazialer Ödeme bzw. Periorbitalödeme von den Patienten subjektiv als belastend empfunden wird, sodass die Vermeidung dieser Nebenwirkung einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt. Darauf basierend wird für die SOC Augenerkrankungen ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lag für UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,54; 2,35];  $p < 0,0001$ ), schwere UE (HR [95 %-KI]: 2,62 [1,41; 4,87];  $p = 0,0015$ ) und SUE (HR [95 %-KI]: 2,17 [0,99; 4,78];  $p = 0,0477$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Innerhalb dieser SOC lag für UE jeglichen CTCAE-Grades bei den PT Abdominalschmerz (HR [95 %-KI]: 2,66 [1,63; 4,33];  $p < 0,0001$ ), Obstipation (HR [95 %-KI]: 2,04 [1,14; 3,66];  $p = 0,0142$ ), Diarrhö (HR [95 %-KI]: 3,33 [2,59; 4,30];  $p < 0,0001$ ) und Hämorrhoiden (HR [95 %-KI]: 2,99 [0,96; 9,28];  $p = 0,0465$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Für die schwere Diarrhö lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 7,35 [2,20; 24,56];  $p = 0,0001$ ). Die unter Bosutinib auftretende Diarrhö ist eine bekannte Nebenwirkung, auf die die Fachinformation hinreichend eingeht [1]. Es ist bekannt, dass die Problematik gastrointestinaler Ereignisse, wie etwa Diarrhö, unter Behandlung mit Bosutinib zwar häufig frühzeitig auftritt, jedoch meist nur von kurzer Dauer ist und im weiteren Therapieverlauf zurückgeht. Sie ist durch die prophylaktische Gabe von Antidiarrhoika in den meisten Fällen gut beherrschbar. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieses Ereignisses oder aber auch vorbereitende

Maßnahmen ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkung. In Fällen schwerer Diarrhö kann eine kurze Unterbrechung der Therapie vorgenommen werden, bis das Ereignis abklingt. Insgesamt führten gastrointestinale Ereignisse nur in äußerst wenigen Fällen zum Therapieabbruch (jeweils 6 Patienten in beiden Behandlungsarmen; siehe Anhang 4-G). Bei fast allen Patienten, die die Bosutinib-Behandlung nach einer Unterbrechung der Therapie wieder aufnehmen, kommt es i. d. R. nicht zu einem erneuten Ereignis bzw. zu keinem nachfolgenden Diarrhö-bedingten Behandlungsabbruch [1]. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass diese Ereignisse gut beherrschbar sind. Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT.**

Innerhalb der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT grippeähnliche Erkrankung jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,03; 7,86];  $p = 0,0346$ ). Dem steht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT Ödem peripher jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,24; 0,73];  $p = 0,0017$ ) gegenüber. Die Flüssigkeitsretention ist eine bereits bekannte Nebenwirkung der Imatinib-Behandlung [60]. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das unter Imatinib-Behandlung beobachtete Auftreten von Ödemen von den Patienten subjektiv als belastend empfunden wird, sodass die Vermeidung dieser Nebenwirkung einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt. Insgesamt ergibt sich für die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für UE jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 2,93 [1,24; 6,93];  $p = 0,0104$ ). Innerhalb dieser SOC traten jedoch keine Ereignisse bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf. Ein Großteil der Ereignisse ist auf Hyperbilirubinämien zurückzuführen. Diese sind für den Patienten bei geringem Schweregrad nicht spürbar und daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Insgesamt ist für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT Follikulitis jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 5,07 [1,11; 23,17];  $p = 0,0198$ ). Unter Berücksichtigung des ungerundeten Konfidenzintervalles liegt dieses Ergebnis allerdings außerhalb bewertungsrelevanter Schwellenwerte. Insgesamt ist für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,66 [1,07; 2,58];  $p = 0,0224$ ). Innerhalb dieser SOC traten jedoch keine Ereignisse bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auf. Da auch nicht-schwere UE in die Analyse eingehen und das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet, ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant.



Insgesamt ist für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die SOC Untersuchungen lag für UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,35 [1,07; 1,70];  $p = 0,0095$ ) und schwere UE (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,62; 3,15];  $p < 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Alaninaminotransferase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 6,30 [3,57; 11,13];  $p < 0,0001$ ), Amylase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 2,82 [1,20; 6,64];  $p = 0,0131$ ), Aspartataminotransferase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 3,80 [2,22; 6,51];  $p < 0,0001$ ) und Lipase erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,08; 2,75];  $p = 0,0197$ ) vor. Für die PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,18; 0,70];  $p = 0,0017$ ) und Leukozytenzahl erniedrigt jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,17; 0,99];  $p = 0,0395$ ) lag wiederum ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Im Fall der schweren UE lag für die PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 13,33 [4,82; 36,88];  $p < 0,0001$ ), Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 4,68 [1,78; 12,26];  $p = 0,0005$ ), Lipase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,44 [1,28; 4,65];  $p = 0,0052$ ) und Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: 3,00 [1,09; 8,25];  $p = 0,0257$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Laborbefunde aus der SOC Untersuchungen waren im Bosutinib-Arm der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Insgesamt mussten deshalb 29 Patienten (11,8 %) die Therapie abbrechen. Am häufigsten für den Therapieabbruch verantwortlich waren die PT Alaninaminotransferase erhöht (13 Patienten [5,3 %]), Aspartataminotransferase erhöht (7 Patienten [2,8 %]) und Lipase erhöht (5 Patienten [2 %]). Auch im Imatinib-Arm waren Laborbefunde der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Insgesamt mussten 7 Patienten (2,9 %) die Therapie aufgrund von UE aus der SOC Untersuchungen abbrechen. Im Gegensatz zu Bosutinib führten jedoch keine erhöhten Leberwerte zum Abbruch der Therapie. Am häufigsten für den Therapieabbruch verantwortlich war der PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (2 Patienten [0,8 %]). Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das Auftreten von als erhöht definierten Leberwerten für die Patienten i. d. R. nicht direkt erfahrbar ist, da es sich per se um Laborwerte handelt und da die Schwellenwerte für die leberassoziierten Laborwerte vergleichsweise niedrig und ohne Korrelation zur Symptomatik festgelegt wurden. Insgesamt ist für die SOC Untersuchungen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Innerhalb der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT Appetit vermindert jeglichen CTCAE-Grades vor (HR [95 %-KI]: 2,04 [1,10; 3,80];  $p = 0,0209$ ). Die Verminderung des Appetits könnte im Zusammenhang mit den gastrointestinalen Nebenwirkungen stehen, die unter der Bosutinib-Behandlung generell stärker ausgeprägt sind als unter der Imatinib-Behandlung. Da auch nicht-schwere UE in die Analyse eingehen und das KI den Schwellenwert für nicht-schwere Nebenwirkungen nicht überschreitet ist der Behandlungseffekt nicht bewertungsrelevant. Für die PT Hypokaliämie jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,09; 0,63];  $p = 0,0017$ ) und Hypophosphatämie jeglichen CTCAE-Grades

(HR [95 %-KI]: 0,29 [0,11; 0,80];  $p = 0,0113$ ) lag wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Allerdings sind diese Laborwerte bei geringem Schweregrad für die Patienten nicht spürbar und daher auch nicht patientenrelevant. Insgesamt ist für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen lag bei den UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,0001$ ). Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Muskelspasmen jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,09 [0,04; 0,18];  $p < 0,0001$ ) und Myalgie jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,12; 0,47];  $p < 0,0001$ ) vor. Muskelkrämpfe und -spasmen kommen unter Imatinibi-Behandlung häufiger vor als unter der Behandlung mit Zweitgenerations-TKI [60]. Muskelspasmen bzw. Myalgie führten unter Imatinib-Behandlung in 5 Fällen zum Therapieabbruch, während unter Bosutinib-Behandlung kein Patient aufgrund dieser UE die Therapie abbrach (siehe Anhang 4-G). Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass die unter Imatinib beobachteten Muskelkrämpfe und Myalgie bei einzelnen Patienten teils erheblich sind. Aus diesem Grund stellt die Überlegenheit von Bosutinib in diesem Punkt einen relevanten Vorteil dar. Insgesamt wird für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,15; 2,18];  $p = 0,0049$ ). Innerhalb dieser SOC lag für den PT Dyspnoe jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,14; 4,24];  $p = 0,0163$ ). Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes lag für UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,60 [1,23; 2,09];  $p = 0,0004$ ). Innerhalb dieser SOC lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung für die PT Pruritus jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 3,02 [1,42; 6,43];  $p = 0,0025$ ) und Ausschlag jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 1,80 [1,18; 2,75];  $p = 0,0056$ ) vor. Diese Ereignisse sind für die Patienten auch bei geringem Schweregrad spürbar. Dem steht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung für den PT nächtliche Schweissausbrüche jeglichen CTCAE-Grades gegenüber (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,12; 0,96];  $p = 0,0327$ ). Trotz der überwiegenden Unterschiede zuungunsten der Bosutinib-Behandlung mussten mehr Patienten unter Imatinib-Behandlung die Therapie aufgrund von UE dieser SOC abbrechen (siehe Anhang 4-G). Insgesamt ist für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

***UE von besonderem Interesse***

Für das UE von besonderem Interesse kardiales Ereignis lag bei der Betrachtung der schweren UE (HR [95 %-KI]: 2,35 [0,74; 7,51];  $p = 0,1374$ ) und SUE (HR [95 %-KI]: 9,63 [1,23; 75,30];  $p = 0,0081$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse kardiales Ereignis der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Für das UE von besonderem Interesse Ödem lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,37];  $p < 0,0001$ ). Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Für das UE von besonderem Interesse Ödem wird ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für das UE von besonderem Interesse gastrointestinales Ereignis lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 2,16 [1,73; 2,70];  $p < 0,0001$ ) und der schweren UE (HR [95 %-KI]: 7,35 [2,20; 24,56];  $p = 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse gastrointestinales Ereignis der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**. Für das UE von besonderem Interesse Beeinträchtigung der Leberfunktion lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades (HR [95 %-KI]: 3,63 [2,48; 5,33];  $p < 0,0001$ ), der schweren UE (HR [95 %-KI]: 7,08 [3,64; 13,77];  $p < 0,0001$ ) und der SUE (HR [95 %-KI]: 20,40 [1,20; 346,28];  $p = 0,0368$ ) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse Beeinträchtigung der Leberfunktion der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT**.

Für das UE von besonderem Interesse Myelosuppression lag bei der Betrachtung der nicht-schweren UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor, der sich allerdings nicht bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades widerspiegelte. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts ist für das UE von besonderem Interesse Myelosuppression ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für das UE von besonderem Interesse Ausschlag lag bei der Betrachtung der UE jeglichen CTCAE-Grades ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,25; 2,37];  $p = 0,0007$ ). Dieses Ergebnis stimmt mit der Analyse der häufigen UE nach SOC und PT überein. Für das UE von besonderem Interesse Ausschlag ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für das UE von besonderem Interesse vaskuläres Ereignis lag bei der Betrachtung der schweren UE (HR [95 %-KI]: 4,56 [0,98; 21,12];  $p = 0,0335$ ) und SUE (HR [95 %-KI]: 3,67 [1,02; 13,17];  $p = 0,0327$ ) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Bosutinib-Behandlung vor. Dieses Ergebnis ist insofern relevant, als dass es nicht mit den Ergebnissen zu

häufigen UE nach SOC und PT übereinstimmt. Insgesamt ist für das UE von besonderem Interesse vaskuläres Ereignis der **Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als der Nutzen der zVT.**

Für die UE von besonderem Interesse Erguss, Hämorrhagie, Hypersensitivität, Hypertonie, Infektion und Beeinträchtigung der Nierenfunktion lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für die UE von besonderem Interesse Erguss, Hämorrhagie, Hypersensitivität, Hypertonie, Infektion und Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

### **Zusatznutzen in der Gesamtschau**

Durch die Verfügbarkeit zielgerichteter TKI wurde die Behandlung der CML revolutioniert und eine tödliche in eine für die Mehrzahl der Patienten chronische Erkrankung mit annähernd normalisierter Lebenserwartung gewandelt [6-8].

Analog zu den in der vorliegenden Indikation bereits zugelassenen Zweitgenerations-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 zum MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> 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 MR<sup>4</sup> 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<sup>4,5</sup> wurde unter Behandlung mit Bosutinib von den Respondern im Median nach 108 Wochen erreicht und unter Behandlung mit Imatinib nach 120,4 Wochen. Zudem war der Anteil der Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt der TKI-Therapie ein MMR aufwiesen, mit 35 % bzw. 47,2 % nach 6 bzw. 12 Monaten im Bosutinib-Arm im Vergleich zu 18,3 % bzw. 36,9 % im Imatinib-Arm statistisch signifikant höher. Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen gilt als prognostischer Meilenstein für das Gesamtüberleben und eine Progression in die AP/ BK [8, 13-15], und ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen stellt nicht nur die Voraussetzung für einen möglichen Therapiestopp dar [6-8], sondern ist auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine anschließende therapiefreie Remission assoziiert [54-56], was wiederum in 30-50 % der Fälle langfristig das unter TKI-Therapie erreichte Ansprechen ohne weitere Einnahme der Medikation ermöglicht [7]. Hieraus resultierend ergeben sich die wesentlichen Vorteile von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Für die restlichen Morbiditätsendpunkte und dem Gesamtüberleben zeigten sich bis zum finalen Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, was aufgrund des typischen Krankheitsverlaufes einer CML unter moderner TKI-Therapie auch nicht anders zu erwarten war.

Neben den für die Patienten relevanten Nutzenaspekten in Bezug auf das molekulare Ansprechen stehen in einzelnen Kategorien Nachteile in der Nutzendimension UE gegenüber. 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. 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 Ereignisse insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung als gut handhabbar einzustufen. Darüber hinaus ist besonders hervorzuheben, dass sich die Nebenwirkungen von Bosutinib nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirken, wie die in diesem Dossier vorgelegten Analysen zeigen.

In der Behandlung der CML sind Komorbiditäten der Patienten bedeutsame Faktoren, die zur Mortalität beitragen und durch Nebenwirkungen der Behandlung noch verschlimmert werden können [8, 61]. Da die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit eines bestimmten TKI von Patient zu Patient unterschiedlich sein können und eine Dosisreduktion oder –unterbrechung zur Sicherstellung einer möglichst effektiven Behandlung möglichst vermieden werden sollte, ist ein gutes Nebenwirkungs-Management unabdingbar [62]. Bei der Therapieplanung sollten daher Komorbiditäten und die jeweiligen Sicherheitsprofile der TKI unbedingt berücksichtigt werden [6-8].

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, neben den bereits verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung der Ph<sup>+</sup> CML ab der Zweitlinie, auch umfassende Ergebnisse für die Behandlung der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> 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 deutlicher patientenrelevanter Vorteile von Bosutinib beim molekularen Ansprechen gegenüber. In der Gesamtschau liegt somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen  | Ausmaß des Zusatznutzens                |
|---|---|
| Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP                               | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen |
| CP: Chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie |   |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 I 1050. 2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2021]
3. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report). Stand: 21. November 2011.
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-27.
6. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Stand: Juni 2018.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-84.
8. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.
9. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:293-303.



10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Bosutinib. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Oktober 2018 von 10:00 Uhr bis 11:23 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll. 2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie). Vom 20. November 2020.
12. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition specific guidance. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. Stand: 17. Dezember 2015.
13. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie*. 2016;34(1/2):3-12.
14. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102.
15. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232-8.
16. Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. *Blood Rev*. 2011;25(3):139-46.
17. Hanfstein B, Muller MC, Hochhaus A. Response-related predictors of survival in CML. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S227-39.
18. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
19. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-65.
20. Atallah E, Schiffer CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: when and for whom? *Haematologica*. 2020;Online ahead of print:2738-45.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). Vom 22. November 2018.
22. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342-50.
23. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(7):114-21.

24. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
25. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Stand: September 2019.
26. Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
27. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.
29. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S, et al. Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. *Value Health*. 2012;15(8):1051-8.
30. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;36(4):438-42.
31. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35 a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Bosutinib. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2013.
33. Avillion Development 1 Limited. Full Clinical Study Report - Protocol Number AV001 (B1871053): A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2020.
34. Brummendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Viqueira A, Reisman A, et al. Relationship between molecular response and quality of life with bosutinib or imatinib for chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1241-9.
35. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7.
36. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Patient-reported outcomes in the phase 3 BFORE trial of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1589-99.
37. Kreuzman A, Yadav B, Brummendorf TH, Gjertsen BT, Hee Lee M, Janssen J, et al. Immunological monitoring of newly diagnosed CML patients treated with bosutinib or imatinib first-line. *Oncoimmunology*. 2019;8(9):e1638210.
38. ClinicalTrials.gov. NCT02130557 - A Multicenter Phase 3, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02130557>. [Zugriff am: 18.03.2021]
39. WHO ICTRP. EUCTR2013-005101-31-BE - A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed

- Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005101-31-BE>. [Zugriff am: 18.03.2021]
40. WHO ICTRP. DRKS00007133 - A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myelogenous Leukemia (CML). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007133>. [Zugriff am: 18.03.2021]
  41. WHO ICTRP. NCT02130557 - A Multicenter Phase 3, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130557>. [Zugriff am: 18.03.2021]
  42. WHO ICTRP. NTR4868 - A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myelogenous Leukemia (CML). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4868>. [Zugriff am: 18.03.2021]
  43. EU-CTR. 2013-005101-31 - A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005101-31/BE>. [Zugriff am: 18.03.2021]
  44. PFIZER PHARMA GmbH. Modul 4 A - Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP). Stand: 16. Mai 2018.
  45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 660: Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 29. August 2018.
  46. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE. 2021.
  47. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.
  48. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol*. 2011;730:33-61.
  49. Høglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S241-7.
  50. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzprognose und der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2021.
  51. Rea D, Ame S, Berger M, Cayuela JM, Charbonnier A, Coiteux V, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer*. 2018;124(14):2956-63.
  52. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40.
  53. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia

- in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
54. Shah NP, Garcia-Gutierrez V, Jimenez-Velasco A, Larson S, Saussele S, Rea D, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):650-9.
  55. Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018.
  56. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Medina de Almeida A, Janssen JWM, et al. "Duration of Deep Molecular Response" Has Most Impact on the Success of Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia - Results from the EURO-SKI Trial. Abstract no. 313. *Blood*. 2017;130(Supplement 1).
  57. Atallah E, Schiffer CA, Radich JP, Weinfurt K, Zhang M-J, Kota V, et al. Results from the U.S. Life after Stopping TKIs (LAST) Study. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2903.
  58. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305.
  59. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515-22.
  60. Valent P, Hadzijasufovic E, Hoermann G, Fureder W, Scherthaner GH, Sperr WR, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017;59:47-54.
  61. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-9.
  62. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib und Bosutinib: Der Umgang mit den Nebenwirkungen bei der Behandlung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Infoblatt der DLH. Stand: Januar 2018.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 18.03.2021   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Februar 2021   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Es wurde kein Filter verwendet   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Leukemia, Myeloid/ or exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/ or exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/ or exp Philadelphia Chromosome/ | 2.373           |
| 2                      | (chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.   | 2.732           |
| 3                      | 1 or 2   | 4.513           |
| 4                      | (Bosutinib or Bosulif or SKI-606 or PF-05208763).mp.   | 143             |
| 5                      | 3 and 4  | 115             |

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 18.03.2021  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 bis 17. März 2021  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [3]         |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp chronic myeloid leukemia/ or exp BCR ABL protein/ or exp Philadelphia 1 chromosome/ | 55.192          |
| 2                      | (chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.              | 76.231          |
| 3                      | 1 or 2  | 77.628          |
| 4                      | exp bosutinib/  | 2.637           |
| 5                      | (Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.                          | 2.736           |
| 6                      | 4 or 5  | 2.736           |
| 7                      | placebo.mp. or (random* or double-blind*).tw.   | 1.936.066       |
| 8                      | 3 and 6 and 7   | 182             |

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 18.03.2021   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 17. März 2021   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [3]  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Leukemia, Myeloid/ or exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/ or exp Fusion Proteins, bcr-abl/ or exp Philadelphia Chromosome/ | 100.233         |
| 2                      | (chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.   | 40.492          |
| 3                      | 1 or 2   | 112.655         |
| 4                      | (Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.   | 583             |
| 5                      | randomi#ed controlled trial.pt. or (randomized or placebo).mp.   | 952.562         |
| 6                      | 3 and 4 and 5  | 50              |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | ClinicalTrials.gov  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>   |
| <b>Datum der Suche</b> | 18.03.2021  |
| <b>Suchstrategie</b>   | "Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR BCR-ABL [Condition/Disease]<br>Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4<br>[Intervention/Treatment] |
| <b>Treffer</b>         | 33  |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | WHO ICTRP   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">https://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>   |
| <b>Datum der Suche</b> | 18.03.2021  |
| <b>Suchstrategie</b>   | Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4 [BASIC<br>SEARCH]<br>ALL [Recruitment Status] |
| <b>Treffer</b>         | 181 records for 92 trials found   |



|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | EU-CTR  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 18.03.2021  |
| <b>Suchstrategie</b>   | ((chronic myeloid leukemia) OR CML OR BCR-ABL) AND (Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4)            |
| <b>Treffer</b>         | 19  |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Quelle   | Ausschlussgrund        |
|-----|--|------------------------|
| 1   | Cortes JE; Jean Houry H; Kantarjian H; Brummendorf TH; Mauro MJ; Matczak E; Pavlov D; Aguiar JM; Fly KD; Dimitrov S; Leip E; Shapiro M; Lipton JH; Durand JB; Gambacorti-Passerini C. 2016. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. American Journal of Hematology, 91(6):606-16 | A2 Intervention falsch |
| 2   | Gambacorti-Passerini Carlo, Kim Dong Wook, Kantarjian Hagop M, Brummendorf Tim H, Dyagil Irina, Griskevicius Laimonas, et al. 2010. An ongoing phase 3 study of bosutinib (SKI-606) versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood, 116(21):208  | A2 Intervention falsch |

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr.                       | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund               |
|---------------------------|--------------------|--|-------------------------------|
| <i>ClinicalTrials.gov</i> |                    |  |                               |
| 1                         | NCT00261846        | Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261846</a>   | A5 Studientyp falsch          |
| 2                         | NCT00574873        | Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574873</a>  | A2 Intervention falsch        |
| 3                         | NCT00759837        | Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759837</a>  | A1 Patientenpopulation falsch |
| 4                         | NCT00811070        | Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811070</a>  | A2 Intervention falsch        |
| 5                         | NCT01374139        | Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374139</a>  | A1 Patientenpopulation falsch |
| 6                         | NCT01903733        | Bosutinib Treatment Extension Study Only For Subjects With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Participated In Bosutinib Studies B1871006 Or B1871008. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903733</a> | A5 Studientyp falsch          |
| 7                         | NCT02058277        | A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058277</a>  | A1 Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund                  |
|-----|--------------------|--|----------------------------------|
| 8   | NCT02228382        | Safety And Efficacy Study Of Bosutinib In Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With One Or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228382</a>                     | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 9   | NCT02269267        | The Life After Stopping Tyrosine Kinase Inhibitors Study (The LAST Study). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269267</a>  | A2 Intervention falsch           |
| 10  | NCT02311998        | Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311998</a>   | A2 Intervention falsch           |
| 11  | NCT02445742        | CML Treated With Bosutinib After Relapse. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445742</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 12  | NCT02501330        | Safety And Efficacy Of Bosutinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501330</a>   | A5 Studientyp falsch             |
| 13  | NCT02546375        | A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546375</a>  | A5 Studientyp falsch             |
| 14  | NCT02638467        | Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638467</a>  | A5 Studientyp falsch             |
| 15  | NCT02782403        | Axitinib and Bosutinib in Treating Patients With Chronic, Accelerated, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782403</a>   | A2 Intervention falsch           |
| 16  | NCT02810990        | Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810990</a>  | A5 Studientyp falsch             |
| 17  | NCT02906696        | Bosutinib in Treating Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Frontline TKI Failure. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906696</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 18  | NCT03045120        | Determining Change in Cardiovascular and Metabolic Risks in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Receiving BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor First-Line Therapy in the United States. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045120</a> | A5 Studientyp falsch             |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund                  |
|-----|--------------------|---|----------------------------------|
| 19  | NCT03106779        | Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106779</a>         | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 20  | NCT03128411        | Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128411</a>             | A5 Studientyp falsch             |
| 21  | NCT03205267        | Phase II Study Testing the Tolerability and the Efficacy of Bosutinib in Chronic Phase CML Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205267</a>                       | A5 Studientyp falsch             |
| 22  | NCT03610971        | Treatment Free Remission After Combination Therapy With Ruxolitinib Plus Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610971</a>                       | A5 Studientyp falsch             |
| 23  | NCT03654768        | Testing the Addition of Ruxolitinib to the Usual Treatment (Tyrosine Kinase Inhibitors) for Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654768</a>      | A3 Vergleichstherapie falsch     |
| 24  | NCT03747679        | Palatability (Taste) of Oral Formulations of Bosutinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747679</a>  | A2 Intervention falsch           |
| 25  | NCT03831776        | Long-acting Low Dose Ropeginterferon for Chronic Myeloid Leukemia Treated With Bosutinib From Diagnosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831776</a>                   | A3 Vergleichstherapie falsch     |
| 26  | NCT03885830        | Precision Dosing of Tyrosine Kinase Inhibitors in CML Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885830</a>  | A5 Studientyp falsch             |
| 27  | NCT04006847        | Omega -3 Fatty Acid in Combination With Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04006847</a>                            | A2 Intervention falsch           |
| 28  | NCT04258943        | Bosutinib in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase or Resistant/Intolerant Ph + Chronic Myeloid Leukemia“. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04258943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04258943</a> | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 29  | NCT04578847        | A Study of REduction And DIScontinuation Treatment of TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578847</a>                  | A2 Intervention falsch           |

| Nr.                                | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund               |
|------------------------------------|--------------------|--|-------------------------------|
| 30                                 | NCT04626024        | Safety And Efficacy Of TKI Cessation For CML Patients With Stable Molecular Response In A Real World Population. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626024</a>  | A2 Intervention falsch        |
| 31                                 | NCT04709731        | Cardiovascular Assessment of Ponatinib as Third Line Treatment in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04709731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04709731</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 32                                 | NCT04793399        | Safety and Efficacy Evaluation of Bosutinib Plus Atezolizumab in Newly Diagnosed Chronic Leukemia Adult Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04793399">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04793399</a>   | A2 Intervention falsch        |
| <b>EU Clinical Trials Register</b> |                    |  |                               |
| 33                                 | 2005-004230-40     | A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004230-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004230-40</a>   | A5 Studientyp falsch          |
| 34                                 | 2007-003780-50     | A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003780-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003780-50</a>                     | A2 Intervention falsch        |
| 35                                 | 2013-000691-15     | AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000691-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000691-15</a>                        | A5 Studientyp falsch          |
| 36                                 | 2013-000706-36     | A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36</a> | A1 Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund                  |
|-----|--------------------|--|----------------------------------|
| 37  | 2013-003250-25     | A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003250-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003250-25</a> | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 38  | 2013-004323-37     | Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004323-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004323-37</a>                      | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 39  | 2014-003126-40     | Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a matched donor in patients with chronic myeloid leukemia failing to gain normal hemopoiesis under TKIs therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003126-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003126-40</a>                              | A2 Intervention falsch           |
| 40  | 2014-005531-13     | Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005531-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005531-13</a>   | A5 Studientyp falsch             |
| 41  | 2015-002916-34     | A Phase I/II study of Bosutinib in pediatric patients with newly diagnosed chronic phase or resistant/intolerant Ph+ Chronic Myeloid Leukemia, study ITCC-054/COG AAML1921. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002916-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002916-34</a>                            | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 42  | 2015-003502-16     | Treatment optimization for patients with chronic myeloid leukemia (CML) with treatment naïve disease (1st line) and patients with resistance or intolerance against alternative Abl-Kinase Inhibitors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003502-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003502-16</a> | A2 Intervention falsch           |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund                  |
|-----|--------------------|---|----------------------------------|
| 43  | 2016-002461-66     | A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyro. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66</a> | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 44  | 2017-002314-31     | Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab in Patients with Treatment-Resistant Mixed Chimerism or Minimal Re. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31</a> | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 45  | 2018-001044-54     | A STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF LONG-ACTING LOW DOSE ROPEGINTERFERON IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH BOSUTINIB FROM DIAGNOSIS: A RANDOMIZED PROSPECTIVE TRIAL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001044-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001044-54</a>                | A3 Vergleichstherapie falsch     |
| 46  | 2018-001334-18     | Cardiovascular assessment of Ponatinib as treatment option in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of Imatinib and Bosutinib (CarPAs). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001334-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001334-18</a>   | A2 Intervention falsch           |
| 47  | 2018-001789-41     | Trial Of Imatinib After Ponatinib Induction (Tipi) - A multicentre, open label phase II trial evaluating the safety and efficacy of ponatinib induction followed by imatinib maintenance in adult pat. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001789-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001789-41</a> | A2 Intervention falsch           |
| 48  | 2018-001843-29     | TASTER- TArgeting STEm cell Resistance An umbrella adaptive randomised multi-arm screening phase II trial for patients with 2nd/3rd generation TKI resistant chronic myeloid leukaemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001843-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001843-29</a>                | A1<br>Patientenpopulation falsch |



| Nr.          | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund               |
|--------------|------------------------|---|-------------------------------|
| 49           | 2018-004564-59         | WITH PONATINIB ON THE TRACK FOR TREATMENT-FREE-REMISSION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004564-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004564-59</a>  | A2 Intervention falsch        |
| 50           | 2020-002782-34         | A phase 1, open-label, randomized, 2-period, 2 sequence, crossover study to evaluate the bioequivalence of Bosutinib pediatric capsule and the commercial tablet formulations in healthy participants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002782-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002782-34</a>                         | A1 Patientenpopulation falsch |
| <b>ICTRP</b> |                        |   |                               |
| 51           | EUCTR2005-004230-40-DE | A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004230-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004230-40-DE</a>  | A5 Studientyp falsch          |
| 52           | EUCTR2005-005543-25-MT | Phase II Study of SKI-606 in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005543-25-MT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005543-25-MT</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |
| 53           | EUCTR2007-003780-50-DE | Comparison of Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003780-50-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003780-50-DE</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 54           | EUCTR2008-002457-20-ES | „Estudio de fase 2, aleatorizado y abierto, de bosutinib administrado en combinación con exemestano frente a exemestano solo como tratamiento de segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE+/RPg+/ErbB2- localmente avanzado o metastático“. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002457-20-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002457-20-ES</a> | A1 Patientenpopulation falsch |
| 55           | EUCTR2008-006252-21-HU | A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Bosutinib Administered in Combination With Letrozole Versus Letrozole Alone as First Line Therapy in Post-Menopausal Women With Locally Advanced or Metastatic ER+/PgR+/erbB2- Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006252-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006252-21-HU</a>                         | A1 Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund                  |
|-----|------------------------|---|----------------------------------|
| 56  | EUCTR2009-011878-15-HU | A phase ½, open-label study of bosutinib administered in combination with capecitabine in subjects with solid tumor and ErbB2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011878-15-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011878-15-HU</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 57  | EUCTR2013-000691-15-IT | EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000691-15-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000691-15-IT</a>   | A5 Studientyp falsch             |
| 58  | EUCTR2013-003250-25-SE | Safety and Efficacy Study of Bosutinib in Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with one or two more Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003250-25-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003250-25-SE</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 59  | EUCTR2013-004323-37-ES | Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004323-37-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004323-37-ES</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 60  | EUCTR2014-003126-40-IT | Stem cells transplant from matched donor in patients with chronic myeloid leukemia who do not improve with TKI therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003126-40-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003126-40-IT</a>  | A2 Intervention falsch           |
| 61  | EUCTR2014-005341-44-AT | Tumor profiling. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005341-44-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005341-44-AT</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 62  | EUCTR2014-005531-13-DE | Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, Nilotinib or Dasatinib therapy, „Bosutinib Dose Optimization Study - BODO-Study“. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005531-13-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005531-13-DE</a> | A5 Studientyp falsch             |
| 63  | EUCTR2015-002916-34-IE | Bosutinib in pediatric CML patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002916-34-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002916-34-IE</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund                  |
|-----|------------------------|--|----------------------------------|
| 64  | EUCTR2016-002461-66-HU | A Phase 3 study comparing treatment of patients with Chronic Myelogenous Leukemia with ABL001 versus Bosutinib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002461-66-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002461-66-HU</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 65  | EUCTR2018-001334-18-IT | Evaluation of the therapeutic activity and of the cardiovascular safety profile of Ponatinib when used as treatment option of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP), after failure of therapy with Imatinib and Bosutinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001334-18-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001334-18-IT</a> | A2 Intervention falsch           |
| 66  | EUCTR2020-002782-34-NL | A study investigating the safety, absorption and elimination of 2 formulations of Bosutinib, a drug in the treatment of chronic myeloid leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002782-34-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002782-34-NL</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 67  | CTRI/2009/091/000362   | Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000362</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 68  | CTRI/2009/091/000491   | A clinical trial to study the effects of Bosutinib (SKI-606) compared with Imatinib in patients newly diagnosed with philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000491">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000491</a>   | A2 Intervention falsch           |
| 69  | CTRI/2009/091/000583   | A clinical trial to see the effect of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000583</a>  | A5 Studientyp falsch             |
| 70  | CTRI/2015/01/005461    | A clinical trial to to collect long term safety and efficacy data for bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005461</a>  | A5 Studientyp falsch             |
| 71  | ISRCTN68270067         | Clinical trial for patients with TKI resistant chronic myeloid leukaemia in chronic or accelerated phase. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68270067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68270067</a>   | A3 Vergleichstherapie falsch     |
| 72  | JPRN-JMA-IIA00419      | Phase I dose-escalation study of bosutinib in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00419</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund                  |
|-----|---------------------|---|----------------------------------|
| 73  | JPRN-jRCT2051190001 | Phase 1 Dose Escalation Study of Bosutinib in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190001</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 74  | JPRN-jRCTs071180012 | BOsutinib Gradual Increase trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180012</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 75  | JPRN-UMIN000032282  | A phase 2 study of BOsutinib Gradual Increase as a second or third line treatment for chronic myeloid leukemia in chronic phase. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032282</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 76  | JPRN-UMIN000036295  | Phase 1 Dose Escalation Study of Bosutinib in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036295</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 77  | LBCTR2019010185     | A Phase 3, Multi-center, Open-label, Randomized Study of Oral ABL001 Versus Bosutinib in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP), Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019010185">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019010185</a> | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 78  | NCT00195260         | Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Advanced Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195260</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 79  | NCT00319254         | Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Subjects With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319254">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319254</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 80  | NCT00406406         | Study Evaluating SKI-606 Administered to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406406</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 81  | NCT00434486         | Study Evaluating Drug Interaction Between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434486">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434486</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 82  | NCT00499538         | Study Evaluating 3 New Formulations of SKI-606 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499538">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499538</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund               |
|-----|--------------------|---|-------------------------------|
| 83  | NCT00574873        | Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574873">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574873</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 84  | NCT00721474        | Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Bosutinib Administered Orally to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721474">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721474</a> | A1 Patientenpopulation falsch |
| 85  | NCT00725426        | Effect of Rifampin on Bosutinib When Both Are Given to Healthy People. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725426">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725426</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |
| 86  | NCT00757341        | Study Evaluating The Mass Balance And Metabolic Disposition Of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757341">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757341</a>  | A1 Patientenpopulation falsch |
| 87  | NCT00759837        | Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759837</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |
| 88  | NCT00777530        | Study Evaluating Ascending Single-Dose Of Bosutinib Administered With Multiple Doses Of Ketoconazole To Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777530">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777530</a>  | A1 Patientenpopulation falsch |
| 89  | NCT00793546        | Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793546</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |
| 90  | NCT00811070        | Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811070</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 91  | NCT00880009        | Study Evaluating Bosutinib-Letrozole Combination Versus Letrozole Alone In Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880009">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880009</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund                  |
|-----|--------------------|---|----------------------------------|
| 92  | NCT00914121        | Study Evaluating The Effect of Bosutinib (SKI-606) On Cardiac Repolarization (Rhythms Of The Heart). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914121">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914121</a>            | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 93  | NCT00934674        | Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00934674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00934674</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 94  | NCT00952913        | Study Evaluating The Potential Effect Of Lansoprazole On The Pharmacokinetics Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952913</a> | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 95  | NCT00959946        | Study Of Bosutinib With Capecitabine In Solid Tumors And Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959946">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959946</a>          | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 96  | NCT01001936        | Study Evaluating SKI-606 in Subject With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001936">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001936</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 97  | NCT01025570        | A Study Evaluating Gemcitabine Plus Bosutinib for Patients With Resected Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025570">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025570</a>                     | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 98  | NCT01080365        | Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib Under Fed Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080365">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080365</a>                            | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 99  | NCT01233869        | Bosutinib For Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233869</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 100 | NCT01233882        | Bosutinib In Subjects With Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233882">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233882</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 101 | NCT01331291        | Bosutinib in Adult Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01331291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01331291</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund                  |
|-----|--------------------|--|----------------------------------|
| 102 | NCT01374139        | Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374139</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 103 | NCT01903733        | Bosutinib Treatment Extension Study Only For Subjects With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Participated In Bosutinib Studies B1871006 Or B1871008. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903733">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903733</a>             | A5 Studientyp falsch             |
| 104 | NCT02058277        | A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058277</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 105 | NCT02102633        | Drug Interaction Study Between Bosutinib And Dabigatran. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102633">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102633</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 106 | NCT02192294        | Absolute Bioavailability Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192294">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192294</a>  | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 107 | NCT02228382        | Safety And Efficacy Study Of Bosutinib In Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With One Or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228382">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228382</a> | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 108 | NCT02311998        | Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998</a>   | A2 Intervention falsch           |
| 109 | NCT02445742        | CML Treated With Bosutinib After Relapse. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445742">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445742</a>   | A1<br>Patientenpopulation falsch |
| 110 | NCT02501330        | Safety And Efficacy Of Bosutinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501330">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501330</a>   | A5 Studientyp falsch             |
| 111 | NCT02546375        | A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546375</a>  | A5 Studientyp falsch             |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund               |
|-----|--------------------|--|-------------------------------|
| 112 | NCT02638467        | Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638467">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638467</a>                                | A5 Studientyp falsch          |
| 113 | NCT02782403        | Axitinib and Bosutinib in Treating Patients With Chronic, Accelerated, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782403">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782403</a>     | A2 Intervention falsch        |
| 114 | NCT02810990        | Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810990">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810990</a>  | A5 Studientyp falsch          |
| 115 | NCT02906696        | Bosutinib in Treating Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Frontline TKI Failure. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906696">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906696</a>            | A1 Patientenpopulation falsch |
| 116 | NCT02921477        | Study for the Use of TKIs for Treatment of Cognitive Decline Due to Degenerative Dementias. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921477">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921477</a>                           | A1 Patientenpopulation falsch |
| 117 | NCT03023319        | Bosutinib in Combination With Pemetrexed in Patients With Selected Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023319">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023319</a>                           | A1 Patientenpopulation falsch |
| 118 | NCT03106779        | Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106779</a>    | A1 Patientenpopulation falsch |
| 119 | NCT03128411        | Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128411">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128411</a>        | A5 Studientyp falsch          |
| 120 | NCT03297606        | Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 121 | NCT03654768        | Testing the Addition of Ruxolitinib to the Usual Treatment (Tyrosine Kinase Inhibitors) for Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03654768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03654768</a> | A3 Vergleichstherapie falsch  |



| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund               |
|-----|--------------------|--|-------------------------------|
| 122 | NCT03747679        | Palatability (Taste) of Oral Formulations of Bosutinib. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747679">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747679</a>  | A2 Intervention falsch        |
| 123 | NCT03831776        | Long-acting Low Dose Ropoginterferon for Chronic Myeloid Leukemia Treated With Bosutinib From Diagnosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831776</a>   | A3 Vergleichstherapie falsch  |
| 124 | NCT03854903        | WI231696: Bosutinib, Palbociclib and Fulvestrant for HR+HER2- Advanced Breast Cancer Refractory to a CDK4/6 Inhibitor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854903</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |
| 125 | NCT03885830        | Precision Dosing of Tyrosine Kinase Inhibitors in CML Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885830">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885830</a>  | A5 Studientyp falsch          |
| 126 | NCT03888222        | Impact of Bosutinib on Safety, Tolerability, Biomarkers and Clinical Outcomes in Dementia With Lewy Bodies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888222</a>  | A1 Patientenpopulation falsch |
| 127 | NCT04549480        | Bioequivalence Study of Bosutinib Pediatric Capsule Relative to Commercial Tablet Under Fed Condition. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04549480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04549480</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |
| 128 | NCT04578847        | A Study of REduction And DIScontinuation Treatment of TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578847</a>  | A2 Intervention falsch        |
| 129 | NCT04626024        | Safety And Efficacy Of TKI Cessation For CML Patients With Stable Molecular Response In A Real World Population. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626024">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626024</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 130 | NCT04655391        | Glasdegib-Based Treatment Combinations for the Treatment of Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia Who Have Undergone Hematopoietic Cell Transplantation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter:<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655391</a> | A1 Patientenpopulation falsch |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund               |
|-----|--------------------|--|-------------------------------|
| 131 | NCT04709731        | Cardiovascular Assessment of Ponatinib as Third Line Treatment in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04709731">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04709731</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 132 | NCT04744532        | iPSC-based Drug Repurposing for ALS Medicine (iDReAM) Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744532</a>  | A5 Studientyp falsch          |
| 133 | NCT04793399        | Safety and Efficacy Evaluation of Bosutinib Plus Atezolizumab in Newly Diagnosed Chronic Leukemia Adult Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793399">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793399</a>   | A2 Intervention falsch        |
| 134 | NTR5501            | Bosutinib study in patients with pediatric CML. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5501</a>   | A1 Patientenpopulation falsch |
| 135 | PER-020-14         | AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-020-14">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-020-14</a>            | A5 Studientyp falsch          |
| 136 | PER-081-07         | A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-081-07">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-081-07</a>   | A5 Studientyp falsch          |
| 137 | PER-130-08         | A clinical trial to study the effects of Bosutinib (SKI-606) compared with Imatinib in patients newly diagnosed with philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-130-08">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-130-08</a> | A2 Intervention falsch        |
| 138 | RBR-6f5xbq         | Study of treatment discontinuation of chronic myeloid leukemia in the Unified Health System. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 18.03.2021]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6f5xbq">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6f5xbq</a>  | A2 Intervention falsch        |

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BFORE

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p><u>Primäres Ziel/Fragestellung:</u><br/>Vergleich des Anteils an Patienten mit MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) im Bosutinib-Arm mit dem Anteil im Imatinib-Arm bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP mit b2a2- und/oder b3a2-Transkripten</p> <p><u>Hypothese:</u><br/>Die Nullhypothese besagt, dass kein Unterschied zwischen dem Anteil an Patienten mit MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) zwischen dem Bosutinib-Arm und dem Imatinib-Arm besteht. Die Alternativhypothese besagt, dass der Anteil an Patienten mit MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) im Bosutinib-Arm höher ist als im Imatinib-Arm.</p>                      |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign   | Siehe unten.  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Multinationale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Phase-III-Überlegenheitsstudie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen</li> <li>– Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Bosutinib vs. Imatinib)</li> <li>– Geplante Studiendauer: insgesamt ca. 6 Jahre bzw. ca. 5 Jahre ab Einschluss des letzten Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ca. 12 Monate (52 Wochen) Patienten-Rekrutierung</li> <li>○ ca. 12 Monate (48 Wochen) Behandlung pro Patient (Core-Treatment-Phase)</li> <li>○ ca. 4 Jahre (192 Wochen) Behandlung/ Nachbeobachtung pro Patient (Extensionsphase)</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Änderung 1 vom 06.03.2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hinzunahme von Ausschlusskriterien zum Ausschluss von Patienten mit vorangegangener maligner Erkrankung, unkontrollierter Hypomagnesiämie oder Hypokalzämie sowie</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Patienten, die an anderen klinischen Studien teilnehmen, schwanger sind oder planen schwanger zu werden, ein Kind zu zeugen oder zu stillen.</p> <p><u>Änderung 2 vom 14.01.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überarbeitung der Ausschlusskriterien zur Klarstellung der Zulässigkeit des Gebrauchs von Hydroxyharnstoff und/ oder Anagrelid, des Ausschlusses von Patienten mit HIV, Hepatitis und Lebererkrankungen, der Regularien bei Teilnahme an vorherigen klinischen Studien sowie zur Korrektur formaler Details.</li> <li>- Ergänzung eines Risk/ Benefit-Statements, um regulatorischen Vorgaben nachzukommen.</li> <li>- Festlegung der Population für die Analyse des primären Endpunktes (Patienten mit b2a2- oder b3a2-Transkripten)</li> </ul> <p><u>Änderung 3 vom 09.09.2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten.</li> <li>- Die Safety-Population umfasst alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig vom Status des Ph-Chromosoms.</li> <li>- Die Studie wurde zu keinem Zeitpunkt der Interimsanalysen beendet; die primäre Analyse findet statt, wenn alle der ca. 500 randomisierten Ph<sup>+</sup>-Patienten mit b2a2- und/oder b3a2-Transkripten für 12 Monate nachbeobachtet wurden oder aber die Studie frühzeitig abschlossen.</li> <li>- Um die Vielzahl der sekundären Endpunkte zu berücksichtigen werden diese in Kurzzeit- und Langzeitendpunkte klassifiziert; Kurzzeitendpunkte werden zum jeweils endpunktspezifischen Zeitpunkt ausgewertet, während Langzeitendpunkte nach der Extensionsphase ausgewertet werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>o Das CCyR ist ein sekundärer Endpunkt und wird nur für Patienten ausgewertet, die zu Baseline Ph<sup>+</sup> sind und nachweisbare b2a2- oder b3a2-Transkripte aufweisen</li> <li>o Kurzzeitendpunkte werden mittels der Bonferroni-Korrektur auf einem Signifikanzniveau von 1,25 % getestet; Langzeitendpunkte werden mittels des Holms Tests auf einem Signifikanzniveau von 2,5 % getestet.</li> <li>o Alle explorativen Endpunkte zum MMR umfassen sowohl die Patienten der mITT- als auch der ITT-Population.</li> </ul> </li> <li>- Die Zeit bis zum Ansprechen (MMR, CCyR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup>) umfasst die Zeit von der</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Randomisierung bis zum ersten Ansprechen und wird für die mITT- als auch die ITT-Population ausgewertet.</p> <p>– Zwei Interim-Analysen werden basierend auf dem MMR-Status nach 12 Monaten der ersten 33 % bzw. 66 % der randomisierten Patienten mit b2a2- oder b3a2-Transkripten durchgeführt. Die Interim-Analysen ermöglichen den Stopp der Studie, falls dies als sinnvoll betrachtet. Die Richtwerte hierfür entsprechen einer standardmäßigen normalen z-Test-Statistik von -1,0013 (0,8417) und 0,8490 (0,1979) für die erste bzw. zweite Interim-Analyse. Die Studie wird weiter fortgeführt, falls der einseitige p-Wert der finalen primären Analyse unter 0,025 liegt (CMH-Test). Das kumulative Beta nach der ersten Interim-Analyse, zweiten Interim-Analyse und finaler primärer Analyse beträgt jeweils 0,0009; 0,0186 bzw. 0,0547.</p>  |
| 4                 | Probanden / Patienten                              | Siehe unten.   |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Molekulare Diagnose der CML in der CP <math>\leq 6</math> Monate (seit Erstdiagnose) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diagnose der CML in der CP mittels molekularer Bestätigung durch Detektion des BCR-ABL-Rearrangements zum Zeitpunkt des Screenings (zytogenetischer Ph<sup>+</sup> Nachweis nicht erforderlich); die CML in der CP wurde gemäß ELN-Definition diagnostiziert: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) &lt; 15 % Blasten im peripherischen Blut und Knochenmark</li> <li>b) &lt; 30 % Blasten und Pro-Myelozyten im peripherischen Blut und Knochenmark</li> <li>c) &lt; 20 % Basophilie im peripherischen Blut</li> <li>d) <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> Thrombozyten</li> <li>e) Keine Anzeichen für extramedulläre Erkrankung mit Ausnahme von Hepatosplenomegalie<br/>UND</li> <li>f) Keine frühere Diagnose einer CML in der AP oder BK</li> </ol> </li> <li>○ Prüfung des Philadelphia-Chromosom-Status beim Screening; sowohl Einschluss von Patienten mit Ph<sup>+</sup> als auch von Patienten mit Ph<sup>-</sup> zulässig</li> </ul> </li> <li>2. Adäquate Leber- und Nierenfunktion:<br/>AST/ALT <math>\leq 2,5 \times</math> ULN bzw. <math>\leq 5 \times</math> ULN,</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>sofern der Wert auf eine Beeinträchtigung der Leber durch die Leukämie zurückgeführt wird</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\leq 2,0 \times \text{ULN}</math> (solange nicht auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen)</li> <li>○ Kreatinin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Fähigkeit, Tabletten oral einzunehmen</li> <li>4. ECOG-Performance-Status von 0 oder 1</li> <li>5. Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>6. Negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation bei gebärfähigen Frauen. Bereitschaft von gebärfähigen Frauen und ihren Partnern, während der Studie für <math>\geq 28</math> Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine effektive Verhütungsmethode zu verwenden.</li> <li>7. Fähigkeit, eine unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, bevor jegliche studienbezogenen Screening-Untersuchungen durchgeführt werden</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jegliche vorhergehende Behandlung der CML einschließlich TKI, mit Ausnahme von Hydroxyharnstoff und/ oder Anagrelid, welche bis zu 6 Monate vor Studieneintritt angewendet werden durften (Unterzeichnung ICF), sofern sie dafür in der Region des Patienten zugelassen waren.</li> <li>2. Jegliche vorhergehende oder bestehende Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems, einschließlich leptomeningealer Leukämie</li> <li>3. Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder einem der folgenden Arzneistoffträger: Mikrokristalline Zellulose (E 460), vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose (E 468), Poloxamer 188, Polyvinylpyrrolidon (E 1201), Magnesiumstearat (E 470b), Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Magnesiumsilikathydrat (E 553b), Eisenoxidgelb (E 172)</li> <li>4. Ausschließlich extramedulläre Erkrankung</li> <li>5. Größerer chirurgischer Eingriff oder Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</li> <li>6. Begleitender Gebrauch von oder Bedarf für Medikationen, die bekanntermaßen QT-Intervall-verlängernd wirken</li> <li>7. Vorangegangene klinisch signifikante oder unkontrollierte Herzerkrankungen:</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorangegangene oder bestehende kongestive Herzinsuffizienz</li> <li>○ Unkontrollierte Angina oder Hypertonie innerhalb der letzten 3 Monate</li> <li>○ Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 12 Monate)</li> <li>○ Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie (wie z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de pointes)</li> <li>○ Diagnostizierte oder vermutete kongenitale oder erworbene Vorgeschichte eines verlängerten QT-Intervalls oder verlängertes QTc (QTcF sollte 500 Millisekunden nicht übersteigen)</li> <li>○ Unerklärte Synkopen</li> </ul> <p>8. Bekannte HIV-Seropositivität, akute oder chronische Hepatitis B, Hepatitis C, Zirrhose oder Evidenz einer dekompensierten Lebererkrankung. Einschluss von Patienten mit überwundener Hepatitis B erlaubt</p> <p>9. Kürzlich aufgetrennte oder bestehende signifikante gastrointestinale Funktionsstörung, z. B. Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, vorangegangene vollständige oder partielle Magenresektion</p> <p>10. Vorangegangene andere maligne Erkrankung innerhalb von 5 Jahren, mit Ausnahme von Basalzellenkarzinom, Zervixkarzinom in situ oder Krebserkrankungen im Stadium 1 oder 2, die als adäquat behandelt betrachtet werden und sich mindestens seit 12 Monaten in Komplettremission befinden.</p> <p>11. Unkontrollierte Hypomagnesiämie oder unbehandelte Hypokaliämie aufgrund von potenziellen Effekten auf das QT-Intervall</p> <p>12. Bestehende oder kürzliche (innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der Studienbehandlung) Teilnahme in anderen klinischen Studien mit Prüfinerventionen und/oder Maßnahmen, die den Zielen oder der Durchführung dieser Studie entgegenstehen.</p> <p>13. Frauen, die schwanger sind, eine Schwangerschaft während der Studie planen oder ein Kind stillen, oder Männer, die planen während der Studie ein Kind zu zeugen.</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde an 146 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, den Niederlanden, Norwegen, Polen, Schweden, Singapur, der Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechischen Republik, der Ukraine, Ungarn, den USA und dem   |



| Item <sup>a</sup>           | Charakteristikum   | Studieninformation   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
|-----------------------------|--|--|-------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----|-----|----------------------------|-----|-----|-------------------|------------|------------|---------------------------|-----|-----|----------------------------|-----------------------------------|---------------|
|                             |  | Vereinigten Königreich durchgeführt. (Von den ursprünglich initiierten 183 Zentren randomisierten 37 Zentren keine Patienten.)   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| 5                           | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.   | <p>Die Anfangsdosis Bosutinib bzw. Imatinib betrug in beiden Studienarmen 400 mg 1-mal täglich, oral, empfohlen zur morgendlichen Einnahme mit einer Mahlzeit und 400 ml Wasser.</p> <p>Während der Studie waren in beiden Studienarmen Dosissteigerungen aufgrund ungenügenden Ansprechens oder Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität möglich. Die Dosisänderungen konnten gemäß den nachfolgenden Kriterien zu Monat 3 und zu Monat 4 vorgenommen werden.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis-Level</th> <th>Bosutinib (mg/Tag)</th> <th>Imatinib (mg/Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zweite Dosissteigerung (+2)</td> <td>600</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>Erste Dosissteigerung (+1)</td> <td>500</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td><b>Startdosis</b></td> <td><b>400</b></td> <td><b>400</b></td> </tr> <tr> <td>Erste Dosisreduktion (-1)</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>Zweite Dosisreduktion (-2)</td> <td>200 (mit Zustimmung des Sponsors)</td> <td>Nicht erlaubt</td> </tr> </tbody> </table> | Dosis-Level | Bosutinib (mg/Tag) | Imatinib (mg/Tag) | Zweite Dosissteigerung (+2) | 600 | 800 | Erste Dosissteigerung (+1) | 500 | 600 | <b>Startdosis</b> | <b>400</b> | <b>400</b> | Erste Dosisreduktion (-1) | 300 | 300 | Zweite Dosisreduktion (-2) | 200 (mit Zustimmung des Sponsors) | Nicht erlaubt |
| Dosis-Level                 | Bosutinib (mg/Tag)   | Imatinib (mg/Tag)  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| Zweite Dosissteigerung (+2) | 600  | 800  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| Erste Dosissteigerung (+1)  | 500  | 600  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| <b>Startdosis</b>           | <b>400</b>   | <b>400</b>   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| Erste Dosisreduktion (-1)   | 300  | 300  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| Zweite Dosisreduktion (-2)  | 200 (mit Zustimmung des Sponsors)  | Nicht erlaubt  |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| 6                           | Zielkriterien  | Siehe unten.   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| 6a                          | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) in den Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten (mITT-Population)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MMR innerhalb von 18 Monaten</li> <li>- Dauer des MMR</li> <li>- CCyR innerhalb von 12 Monaten</li> <li>- Dauer des CCyR</li> <li>- EFS während der Behandlung</li> <li>- OS</li> </ul>   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| 6b                          | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung  | Nicht berichtet.   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| 7                           | Fallzahl   | Siehe unten.   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |
| 7a                          | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?  | Die Prüfung der Hypothese in Bezug auf den primären Endpunkt MMR basiert auf einen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test. Die   |             |                    |                   |                             |     |     |                            |     |     |                   |            |            |                           |     |     |                            |                                   |               |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | Fallzahl wurde durch eine Simulation bestimmt. Diese zeigte, dass eine Gesamtzahl von 500 Ph <sup>+</sup> -Patienten mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten benötigt wurde, um mit einer Power von $\geq 90$ % einen Unterschied in der MMR nach 12 Monaten von mindestens 15 % (Annahme: 25 % im Imatinib-Arm; 40 % im Bosutinib-Arm) mit 1-seitigem $\alpha = 2,5$ % und unter Berücksichtigung einer von 2 Zwischenanalysen (siehe Item 7b) aufzudecken. Daraus resultierte die Notwendigkeit insgesamt ca. 530 Patienten unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status einzuschließen.  |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | Es erfolgten 2 Zwischenanalysen basierend auf dem MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) der ersten ~33 % bzw. ~66 % der randomisierten Ph <sup>+</sup> -Patienten mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten (mITT-Population), um die Studien ggf. wegen mangelnder Wirksamkeit stoppen zu können (Futility-Analyse). Als Kriterium für den Stopp der Studie wurde eine z-Statistik (1-seitiger p-Wert) von -1,0013 (0,8417) für die erste Zwischenanalyse und von 0,8490 (0,1979) für die zweite Zwischenanalyse festgelegt. Dieses Kriterium war nicht bindend und konnte vom Sponsor oder dem IDMC überstimmt werden.  |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  | Siehe unten.  |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte über ein IVRS.   |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Es erfolgte ein Block-Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Bosutinib vs. Imatinib) stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region, um eine Balance zwischen den Studienarmen innerhalb der Strata herzustellen.<br>Kategorisierung des Sokal-Scores:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringes Risiko (Sokal-Score &lt; 0,8)</li> <li>- Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2)</li> <li>- Hohes Risiko (Sokal-Score &gt; 1,2)</li> </ul> Kategorisierung der Regionen:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Region 1: USA, Kanada und Westeuropa</li> <li>- Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika</li> <li>- Region 3: Übrige Regionen</li> </ul> |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte über ein validiertes IVRS; Randomisierungsnummer und Behandlung wurden den Patienten hierbei durch ein zentrales Computersystem zugewiesen.  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Die Randomisierung wurde durch das Personal der verschiedenen Studienzentren durch Eingabe der notwendigen Informationen in das IVRS durchgeführt.   |
| <b>11</b>         | Verblindung   | Siehe unten.   |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) Nein: Keine Verblindung der Patienten<br>b) Nein: Keine Verblindung des Personals im Zentrum<br>c) Ja: Die Prüfarzte wurden angewiesen sicherzustellen, dass das Personal im Labor und der Pathologie in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet werden.<br>Der Sponsor und das Auftragsforschungsinstitut wurden bei allen Prüfungen von Wirksamkeitsdaten im Rahmen des IDMC verblindet.  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Nicht zutreffend.  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   | Siehe unten.   |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <u>Analyse des primären Endpunktes:</u><br>– MMR nach 12 Monaten: Die Analyse erfolgte anhand eines CMH-Tests mit Adjustierung nach Sokal-Score und Region. Unterstützend wurden der Responder-Anteil pro Studienarm, dessen Differenz zwischen den Studienarmen und ein adjustiertes Odds Ratio (jeweils inkl. 95 %-KI) berechnet.<br><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u><br>– MMR innerhalb von 18 Monaten: CMH-Test mit Adjustierung nach Sokal-Score und Region; unterstützend: Responder-Anteil pro Studienarm, dessen Differenz zwischen den Studienarmen und ein adjustiertes Odds Ratio<br>– CCyR innerhalb von 18 Monaten: CMH-Test mit Adjustierung nach Sokal-Score und Region; unterstützend: Responder-Anteil pro Studienarm, dessen Differenz zwischen den Studienarmen und ein adjustiertes Odds Ratio<br>– EFS: Stratifizierter Gray's-Test mit Adjustierung für das konkurrierende Risiko eines Behandlungsabbruchs; unterstützend: Kaplan-Meier-Mediane, kumulative Inzidenzen nach einem Jahr, stratifiziertes Proportional-Subdistribution-Hazards-Modell<br>– OS: Stratifizierter Log-Rank-Test; unterstützend: Kaplan-Meier-Mediane, Kaplan-Meier-Überleben nach einem Jahr, Cox-Regressionsmodell<br><u>Multiplizität:</u> |

| Item <sup>a</sup>     | Charakteristikum   | Studieninformation  |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |
|-----------------------|--|---|--|------------------|-----------------|------------------|---------|---------|-----------------------|---------|----------------------|
|                       |  | <p>Zur Wahrung des <math>\alpha</math>-Fehlers dient der primäre Endpunkt als Gatekeeper für die kurzfristigen sekundären Endpunkte (CCyR innerhalb von 12 Monaten; MMR innerhalb von 18 Monaten), welche wiederum als Gatekeeper für die langfristigen sekundären Endpunkte (EFS, OS) dienen.</p> <p><u>Analyse-Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mITT-Population (primäre Analyse-Population für die Wirksamkeitsendpunkte): alle randomisierten Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP und b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten; Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung</li> <li>- ITT-Population: alle randomisierten Patienten (unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status); Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung</li> <li>- Safety-Population: alle Patienten (unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention</li> </ul> |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |
| 12b                   | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für den primären Endpunkt, MMR, wurden Subgruppenanalysen nach Sokal-Score und Region durchgeführt.</li> </ul> <p>Kategorisierung des Sokal-Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Geringes Risiko (Sokal-Score &lt; 0,8)</li> <li>o Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2)</li> <li>o Hohes Risiko (Sokal-Score &gt; 1,2)</li> </ul> <p>Kategorisierung der Regionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Region 1: USA, Kanada und Westeuropa</li> <li>o Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika</li> <li>o Region 3: Übrige Regionen</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für ausgewählte Endpunkte (OS, MMR, CHR, Mutationen) wurden Analysen auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</li> <li>- Multivariate Regressionsanalyse der MMR (unter Berücksichtigung der Kovariablen (Alter, Ethnie, Geschlecht, ECOG-PS, Region und Sokal-Score))</li> </ul>   |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |
| <b>Resultate</b>      |  |   |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |
| 13                    | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                | Siehe unten.  |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |
| 13a                   | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden, | <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><u>Bosutinib</u></th> <th style="text-align: center;"><u>Imatinib</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert:</td> <td style="text-align: center;">N = 268</td> <td style="text-align: center;">N = 268</td> </tr> <tr> <td>b) Korrekt behandelt:</td> <td style="text-align: center;">N = 268</td> <td style="text-align: center;">N = 265<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table>   |  | <u>Bosutinib</u> | <u>Imatinib</u> | a) Randomisiert: | N = 268 | N = 268 | b) Korrekt behandelt: | N = 268 | N = 265 <sup>b</sup> |
|                       | <u>Bosutinib</u>   | <u>Imatinib</u>   |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |
| a) Randomisiert:      | N = 268  | N = 268   |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |
| b) Korrekt behandelt: | N = 268  | N = 265 <sup>b</sup>  |  |                  |                 |                  |         |         |                       |         |                      |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|---|--|--|
|   | b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | c) Analysiert<br>(mITT-Population <sup>c</sup> ): N = 246 N = 241  |
| <b>13b</b>  | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                     | Siehe Abbildung 84.  |
| <b>14</b>   | Aufnahme / Rekrutierung  | Siehe unten.   |
| <b>14a</b>  | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erste Untersuchung des ersten Patienten: 15. Juli 2014</li> <li>- Primary Completion Date/ Abschluss der Core-Treatment-Phase (= letzte Visite des letzten Patienten in der Core-Treatment-Phase): 11. August 2016</li> <li>- Geplantes Studienende (Ende der Extensionsphase): 2020</li> </ul> |
| <b>14b</b>  | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Die Studie wurde noch nicht beendet (siehe Item 14a).  |
| <p>a: nach CONSORT 2010.<br/> b: Drei Patienten im Imatinib-Arm wurden randomisiert, aber nicht behandelt.<br/> c: Siehe Beschreibung der Analyse-Populationen in Item 12a.</p> <p>ABL: Abelson; AP: Akzelerierte Phase; ALT: Aspartataminotransferase; AST: Aspartataminotransferase;<br/> BCR: Breakpoint Cluster Region; BK: Blastenkrise; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CML: Chronische myeloische Leukämie;<br/> CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CP: Chronische Phase; ECOG-PS: Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; ELN: European LeukemiaNet; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICF: Formblatt zur Patienteneinwilligung; IDMC: Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee;<br/> ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; IVRS: Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-Treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben;<br/> Ph: Philadelphia; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom-positiv; Ph<sup>-</sup>: Philadelphia-Chromosom-negativ; QTcF: QT-Zeit gemäß Fridericia-Formel; RT-qPCR: Reverse-Transkriptase-Quantitative-Polymerase-Kettenreaktion;<br/> TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; ULN: Obergrenze des Normalbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p> |  |  |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

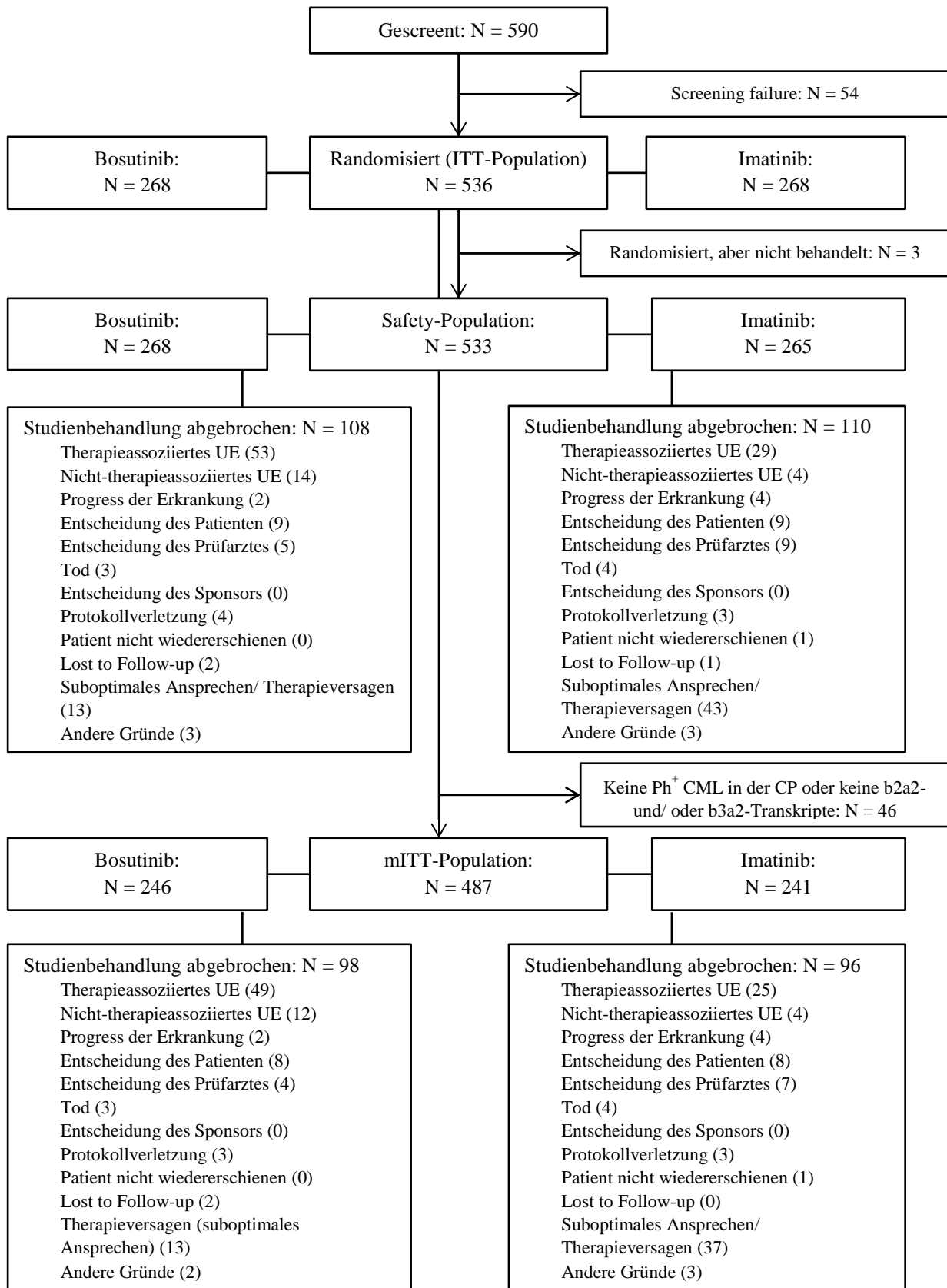


Abbildung 84: Flow-Chart für Studie BFORE

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BFORE

**Studie: BFORE**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle   | Kürzel |
|---|--------|
| A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (BFORE) |        |
|   |        |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

**1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---



**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Einer potenziellen Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung der Prüfarzte und Patienten wurde bei bestimmten Endpunkten durch eine Verblindung des Personals im Zentrallabor bzw. der

Pathologie als Endpunkterheber entgegengewirkt, sodass diesbezüglich eine Bewertung auf Endpunktebene erforderlich ist und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht pauschal als hoch betrachtet wird.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund ihrer klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit ist bei der Mortalität unbeachtet des offenen Studiendesigns nicht von einer Verzerrung auszugehen.

---

**Endpunkt: Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Obwohl es sich um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen, wodurch für diesen Endpunkt eine Verblindung der Endpunkterheber vorliegt und somit nicht von einer Verzerrung auszugehen ist.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Obwohl es sich um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen, wodurch für diesen Endpunkt eine Verblindung der Endpunkterheber vorliegt und somit nicht von einer Verzerrung auszugehen ist.

---

**Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Verblindung der Endpunkterheber für die im Endpunkt enthaltenen Morbiditätskomponenten wurde sichergestellt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus einer Mortalitäts- sowie einer Morbiditätskomponenten zusammensetzt. Die Mortalitätskomponente ist trotz fehlender Verblindung als unverzerrt zu betrachten. Eine Verblindung der Endpunkterheber für die im Endpunkt enthaltenen Morbiditätskomponenten wurde sichergestellt.

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung des Gesundheitszustandes durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

---

**Endpunkt: SUE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Auswertung der SUE wird aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen.

---



**Endpunkt: Schwere UE (CTCAE-Grad > 3)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Auswertung der schweren UE wird aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen.

---

**Endpunkt: Zum Therapieabbruch führende UE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der zum Therapieabbruch führenden UE aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

---

**Endpunkt: Sonstige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der UE nach SOC und PT aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

---

**Endpunkt: UE von besonderem Interesse mit jeglichem CTCAE-Grad****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der UE von besonderem Interesse aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

---

**Endpunkt: UE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$** **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Auswertung der schweren UE von besonderem Interesse wird aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*



Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen****Inhaltsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>337</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>  | <b>339</b>   |
| <b>Anhang 4-G1: Studiencharakteristika.....</b>  | <b>341</b>   |
| <b>Anhang 4-G2: Gesamtüberleben (OS).....</b>  | <b>347</b>   |
| <b>Anhang 4-G3: Ansprechen.....</b>  | <b>350</b>   |
| <b>Anhang 4-G4: Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase .....</b> | <b>384</b>   |
| <b>Anhang 4-G5: Ereignisfreies Überleben (EFS).....</b>                                  | <b>389</b>   |
| <b>Anhang 4-G6: EQ-5D VAS.....</b>   | <b>392</b>   |
| <b>Anhang 4-G7: FACT-Leu.....</b>  | <b>403</b>   |
| <b>Anhang 4-G8: Unerwünschte Ereignisse (UE).....</b>                                    | <b>480</b>   |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1 (Anhang): Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: male (mITT).....    | 342          |
| Tabelle 4-2 (Anhang): Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: female (mITT) ..... | 344          |
| Tabelle 4-3 (Anhang): Observation Time for FACT Scores (mITT) .....                                      | 346          |
| Tabelle 4-4 (Anhang): Summary of Overall Survival (ITT) .....  | 348          |
| Tabelle 4-5 (Anhang): Summary of Time to MMR (ITT).....  | 351          |
| Tabelle 4-6 (Anhang): Summary of Time to MR4 (ITT) .....   | 353          |
| Tabelle 4-7 (Anhang): Summary of Time to MR4.5 (ITT).....  | 355          |
| Tabelle 4-8 (Anhang): Summary of Time to CCyR (ITT).....   | 358          |
| Tabelle 4-9 (Anhang): Summary of MMR at Month 60 (ITT).....  | 360          |
| Tabelle 4-10 (Anhang): Summary of MMR at Month 12 (ITT) .....  | 361          |
| Tabelle 4-11 (Anhang): Summary of MMR at Month 6 (ITT).....  | 362          |
| Tabelle 4-12 (Anhang): Summary of MMR at Month 3 (ITT).....  | 363          |
| Tabelle 4-13 (Anhang): Summary of MMR at Month 9 (ITT).....  | 364          |
| Tabelle 4-14 (Anhang): Summary of Cumulative MMR (ITT).....  | 365          |
| Tabelle 4-15 (Anhang): Summary of Duration of MMR (responders only) (ITT) .....                          | 367          |
| Tabelle 4-16 (Anhang): Summary of Duration of MMR (ITT).....   | 370          |
| Tabelle 4-17 (Anhang): Summary of MR4 at Month 60 (ITT) .....  | 372          |
| Tabelle 4-18 (Anhang): Summary of MR4 at Month 12 (ITT) .....  | 373          |
| Tabelle 4-19 (Anhang): Summary of MR4 at Month 6 (ITT) .....   | 374          |
| Tabelle 4-20 (Anhang): Summary of MR4 at Month 9 (ITT) .....   | 375          |
| Tabelle 4-21 (Anhang): Summary of Cumulative MR4 (ITT) .....   | 376          |
| Tabelle 4-22 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 60 (ITT).....   | 377          |
| Tabelle 4-23 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 12 (ITT).....   | 378          |
| Tabelle 4-24 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 6 (ITT).....  | 379          |
| Tabelle 4-25 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 9 (ITT).....  | 380          |
| Tabelle 4-26 (Anhang): Summary of Cumulative MR4.5 (ITT).....  | 381          |
| Tabelle 4-27 (Anhang): Summary of Cumulative CCyR (ITT).....   | 382          |
| Tabelle 4-28 (Anhang): Summary of Time to Treatment Discontinuation (mITT) .....                         | 383          |
| Tabelle 4-29 (Anhang): Summary of Time to Transformation to AP/BP (ITT).....                             | 385          |
| Tabelle 4-30 (Anhang): Summary of Time to Transformation to BP (ITT).....                                | 387          |
| Tabelle 4-31 (Anhang): Summary of Event-Free Survival (EFS) - On Treatment (ITT) .....                   | 390          |
| Tabelle 4-32 (Anhang): Summary of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT).....                          | 395          |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-33 (Anhang): Summary of EQ-5D VAS Score and Change from Baseline by Visit (ITT).....   | 401 |
| Tabelle 4-34 (Anhang): Summary of Model Estimated Change from Baseline for EQ-5D VAS (ITT).....  | 402 |
| Tabelle 4-35 (Anhang): Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT).....  | 418 |
| Tabelle 4-36 (Anhang): Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  | 462 |
| Tabelle 4-37 (Anhang): Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT) .....   | 470 |
| Tabelle 4-38 (Anhang): Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC, PT (mITT).....   | 478 |
| Tabelle 4-39 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Safety)...  | 481 |
| Tabelle 4-40 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CT-CAE <3 (Safety) .....  | 483 |
| Tabelle 4-41 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CT-CAE $\geq 3$ (Safety) .....  | 485 |
| Tabelle 4-42 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (Safety).....  | 487 |
| Tabelle 4-43 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug (Safety) .....  | 489 |
| Tabelle 4-44 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event excluding progression-related Events (Safety).....   | 492 |
| Tabelle 4-45 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CT-CAE <3 excluding progression-related Events (Safety) .....   | 495 |
| Tabelle 4-46 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CT-CAE $\geq 3$ excluding progression-related Events (Safety) .....   | 498 |
| Tabelle 4-47 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (Safety).....   | 501 |
| Tabelle 4-48 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (Safety) .....                   | 504 |
| Tabelle 4-49 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm $\geq 10$ percent or $\geq 10$ patients) (Safety).....           | 506 |
| Tabelle 4-50 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade $\geq 3$ ) by SOC, PT (incidence in either arm $\geq 5$ percent or $\geq 10$ patients) (Safety) ..... | 728 |
| Tabelle 4-51 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm $\geq 5$ percent or $\geq 10$ patients) (Safety) ...     | 768 |
| Tabelle 4-52 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (all grades) (Safety).....   | 780 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT) .....  | 349          |
| Abbildung 2 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to MMR (ITT) .....  | 352          |
| Abbildung 3 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to MR4 (ITT).....   | 354          |
| Abbildung 4 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to MR4.5 (ITT) .....  | 356          |
| Abbildung 5 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to CCyR (mITT) .....  | 357          |
| Abbildung 6 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to CCyR (ITT) .....   | 359          |
| Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (responders only) (mITT)  | 366          |
| Abbildung 8 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (responders only) (ITT) ..  | 368          |
| Abbildung 9 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (mITT) .....  | 369          |
| Abbildung 10 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (ITT) .....  | 371          |
| Abbildung 11 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to Transformation<br>to AP/BP (ITT) .....                              | 386          |
| Abbildung 12 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to Transformation<br>to BP (ITT) .....                                 | 388          |
| Abbildung 13 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Event-Free Survival<br>(EFS) - On Treatment (ITT) .....                     | 391          |
| Abbildung 14 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (mITT)  | 393          |
| Abbildung 15 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)   | 398          |
| Abbildung 16 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores<br>(mITT) .....   | 404          |
| Abbildung 17 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)   | 440          |
| Abbildung 18 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event (Safety).....  | 482          |
| Abbildung 19 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE<br><3 (Safety).....                                     | 484          |
| Abbildung 20 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE<br>≥ 3 (Safety).....                                    | 486          |
| Abbildung 21 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event (Safety)   | 488          |
| Abbildung 22 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to<br>discontinuation of study drug (Safety) .....       | 490          |
| Abbildung 23 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding<br>progression-related Events (mITT) .....             | 491          |
| Abbildung 24 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding<br>progression-related Events (Safety).....            | 493          |
| Abbildung 25 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE<br><3 excluding progression-related Events (mITT) ..... | 494          |



|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 26 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE <3 excluding progression-related Events (Safety) .....  | 496 |
| Abbildung 27 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE $\geq 3$ excluding progression-related Events (mITT) .....  | 497 |
| Abbildung 28 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE $\geq 3$ excluding progression-related Events (Safety) .....  | 499 |
| Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (mITT) .....  | 500 |
| Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (Safety).....   | 502 |
| Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (mITT) .....                     | 503 |
| Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (Safety).....                    | 505 |
| Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm $\geq 10$ percent or $\geq 10$ patients) (Safety).....           | 617 |
| Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade $\geq 3$ ) by SOC, PT (incidence in either arm $\geq 5$ percent or $\geq 10$ patients) (Safety) ..... | 748 |
| Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm $\geq 5$ percent or $\geq 10$ patients) (Safety) .....   | 774 |
| Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest (all grades) (Safety) .....  | 832 |

**Anhang 4-G1: Studiencharakteristika**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1 (Anhang): Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: male (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: male (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

|  |  | Bosutinib<br>(N=142) | Imatinib<br>(N=135) | Total<br>(N=277) |
|--|--|----------------------|---------------------|------------------|
| Age (Years)  | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | Mean (SD)                                    | 49.7 (15.48)         | 50.6 (15.02)        | 50.1 (15.24)     |
|  | Median                                       | 52.0                 | 53.0                | 52.0             |
|  | Min, Max                                     | 19, 84               | 19, 84              | 19, 84           |
| Age, n (%)   | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | < 65 years                                   | 117 ( 82.4)          | 109 ( 80.7)         | 226 ( 81.6)      |
|  | >= 65 years                                  | 25 ( 17.6)           | 26 ( 19.3)          | 51 ( 18.4)       |
| Gender, n (%)                                      | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | male   | 142 (100.0)          | 135 (100.0)         | 277 (100.0)      |
| Region, n (%)                                      | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | Eastern Europe, Latin America, South America | 43 ( 30.3)           | 38 ( 28.1)          | 81 ( 29.2)       |
|  | Rest of World                                | 27 ( 19.0)           | 22 ( 16.3)          | 49 ( 17.7)       |
|  | United States, Canada, Western Europe        | 72 ( 50.7)           | 75 ( 55.6)          | 147 ( 53.1)      |
| Race, n (%)  | n (missing)                                  | 142 (0)              | 134 (1)             | 276 (1)          |
|  | asian  | 23 ( 16.2)           | 20 ( 14.9)          | 43 ( 15.6)       |
|  | black or african american                    | 4 ( 2.8)             | 4 ( 3.0)            | 8 ( 2.9)         |
|  | other  | 9 ( 6.3)             | 7 ( 5.2)            | 16 ( 5.8)        |
|  | white  | 106 ( 74.6)          | 103 ( 76.9)         | 209 ( 75.7)      |
| Race [subgroup], n (%)                             | n (missing)                                  | 142 (0)              | 134 (1)             | 276 (1)          |
|  | other  | 36 ( 25.4)           | 31 ( 23.1)          | 67 ( 24.3)       |
|  | white  | 106 ( 74.6)          | 103 ( 76.9)         | 209 ( 75.7)      |
| Ethnicity, n (%)                                   | n (missing)                                  | 142 (0)              | 133 (2)             | 275 (2)          |
|  | hispanic or latino                           | 9 ( 6.3)             | 7 ( 5.3)            | 16 ( 5.8)        |
|  | not hispanic or latino                       | 133 ( 93.7)          | 126 ( 94.7)         | 259 ( 94.2)      |
| ECOG Performance Status, n (%)                     | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | 0  | 108 ( 76.1)          | 92 ( 68.1)          | 200 ( 72.2)      |
|  | 1  | 34 ( 23.9)           | 43 ( 31.9)          | 77 ( 27.8)       |
| Sokal Score (IVRS), n (%)                          | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | High Risk (Sokal Score > 1.2)                | 26 ( 18.3)           | 29 ( 21.5)          | 55 ( 19.9)       |
|  | Intermediate Risk (Sokal Score 0.8 - 1.2)    | 56 ( 39.4)           | 52 ( 38.5)          | 108 ( 39.0)      |
|  | Low Risk (Sokal Score < 0.8)                 | 60 ( 42.3)           | 54 ( 40.0)          | 114 ( 41.2)      |
| Philadelphia Chromosome Status at Screening, n (%) | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | Ph+  | 142 (100.0)          | 135 (100.0)         | 277 (100.0)      |
| BCR-ABL Transcript Type, n (%)                     | n (missing)                                  | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|  | Typical [a]                                  | 142 (100.0)          | 135 (100.0)         | 277 (100.0)      |

[a] Typical transcript type is a BCR-ABL transcript with b2a2 and/or b3a2, at baseline as determined by the central laboratory.  
 [b] Time from CML diagnosis is defined as the time from primary diagnosis to randomization.  
 [c] Prior therapy for CML, includes hydroxyurea and/or anagrelide treatment, no prior therapy with TKIs.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: male (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

|                                      |             | Bosutinib<br>(N=142) | Imatinib<br>(N=135) | Total<br>(N=277) |
|--------------------------------------|-------------|----------------------|---------------------|------------------|
| Height (cm)                          | n (missing) | 139 (3)              | 134 (1)             | 273 (4)          |
|                                      | Mean (SD)   | 175.3 (9.14)         | 176.4 (7.62)        | 175.8 (8.43)     |
|                                      | Median      | 175.0                | 176.0               | 176.0            |
|                                      | Min, Max    | 154, 195             | 154, 198            | 154, 198         |
| Weight (kg)                          | n (missing) | 141 (1)              | 135 (0)             | 276 (1)          |
|                                      | Mean (SD)   | 81.5 (17.09)         | 82.7 (16.37)        | 82.1 (16.72)     |
|                                      | Median      | 80.1                 | 81.0                | 80.6             |
|                                      | Min, Max    | 43, 125              | 55, 147             | 43, 147          |
| Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) | n (missing) | 139 (3)              | 134 (1)             | 273 (4)          |
|                                      | Mean (SD)   | 26.3 (4.58)          | 26.6 (4.87)         | 26.4 (4.72)      |
|                                      | Median      | 25.7                 | 25.8                | 25.7             |
|                                      | Min, Max    | 18, 42               | 18, 52              | 18, 52           |
| Time from CML Diagnosis [b]          | n (missing) | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|                                      | Mean (SD)   | 34.7 (34.75)         | 37.3 (37.25)        | 36.0 (35.95)     |
|                                      | Median      | 23.0                 | 24.0                | 24.0             |
|                                      | Min, Max    | 4, 183               | 4, 180              | 4, 183           |
| Prior CML Therapy [c], n (%)         | n (missing) | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|                                      | no          | 65 ( 45.8)           | 63 ( 46.7)          | 128 ( 46.2)      |
|                                      | yes         | 77 ( 54.2)           | 72 ( 53.3)          | 149 ( 53.8)      |
| History of Cardiac Disease, n (%)    | n (missing) | 142 (0)              | 135 (0)             | 277 (0)          |
|                                      | no          | 125 ( 88.0)          | 112 ( 83.0)         | 237 ( 85.6)      |
|                                      | yes         | 17 ( 12.0)           | 23 ( 17.0)          | 40 ( 14.4)       |
| Extramedullary Disease, n (%)        | n (missing) | 141 (1)              | 134 (1)             | 275 (2)          |
|                                      | no          | 133 ( 94.3)          | 131 ( 97.8)         | 264 ( 96.0)      |
|                                      | yes         | 8 ( 5.7)             | 3 ( 2.2)            | 11 ( 4.0)        |

[a] Typical transcript type is a BCR-ABL transcript with b2a2 and/or b3a2, at baseline as determined by the central laboratory.

[b] Time from CML diagnosis is defined as the time from primary diagnosis to randomization.

[c] Prior therapy for CML, includes hydroxyurea and/or anagrelide treatment, no prior therapy with TKIs.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2 (Anhang): Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: female (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: female (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

|  |  | Bosutinib<br>(N=104) | Imatinib<br>(N=106) | Total<br>(N=210) |
|--|--|----------------------|---------------------|------------------|
| Age (Years)  | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | Mean (SD)                                    | 52.2 (15.50)         | 52.0 (12.69)        | 52.1 (14.12)     |
|  | Median                                       | 54.0                 | 54.0                | 54.0             |
|  | Min, Max                                     | 18, 81               | 19, 82              | 18, 82           |
| Age, n (%)   | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | < 65 years                                   | 81 ( 77.9)           | 90 ( 84.9)          | 171 ( 81.4)      |
|  | >= 65 years                                  | 23 ( 22.1)           | 16 ( 15.1)          | 39 ( 18.6)       |
| Gender, n (%)                                      | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | female                                       | 104 (100.0)          | 106 (100.0)         | 210 (100.0)      |
| Region, n (%)                                      | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | Eastern Europe, Latin America, South America | 31 ( 29.8)           | 35 ( 33.0)          | 66 ( 31.4)       |
|  | Rest of World                                | 8 ( 7.7)             | 11 ( 10.4)          | 19 ( 9.0)        |
|  | United States, Canada, Western Europe        | 65 ( 62.5)           | 60 ( 56.6)          | 125 ( 59.5)      |
| Race, n (%)  | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | asian  | 7 ( 6.7)             | 10 ( 9.4)           | 17 ( 8.1)        |
|  | black or african american                    | 6 ( 5.8)             | 6 ( 5.7)            | 12 ( 5.7)        |
|  | other  | 5 ( 4.8)             | 6 ( 5.7)            | 11 ( 5.2)        |
|  | white  | 86 ( 82.7)           | 84 ( 79.2)          | 170 ( 81.0)      |
| Race [subgroup], n (%)                             | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | other  | 18 ( 17.3)           | 22 ( 20.8)          | 40 ( 19.0)       |
|  | white  | 86 ( 82.7)           | 84 ( 79.2)          | 170 ( 81.0)      |
| Ethnicity, n (%)                                   | n (missing)                                  | 104 (0)              | 105 (1)             | 209 (1)          |
|  | hispanic or latino                           | 8 ( 7.7)             | 9 ( 8.6)            | 17 ( 8.1)        |
|  | not hispanic or latino                       | 96 ( 92.3)           | 96 ( 91.4)          | 192 ( 91.9)      |
| ECOG Performance Status, n (%)                     | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | 0  | 66 ( 63.5)           | 79 ( 74.5)          | 145 ( 69.0)      |
|  | 1  | 38 ( 36.5)           | 27 ( 25.5)          | 65 ( 31.0)       |
| Sokal Score (IVRS), n (%)                          | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | High Risk (Sokal Score > 1.2)                | 25 ( 24.0)           | 22 ( 20.8)          | 47 ( 22.4)       |
|  | Intermediate Risk (Sokal Score 0.8 - 1.2)    | 45 ( 43.3)           | 43 ( 40.6)          | 88 ( 41.9)       |
|  | Low Risk (Sokal Score < 0.8)                 | 34 ( 32.7)           | 41 ( 38.7)          | 75 ( 35.7)       |
| Philadelphia Chromosome Status at Screening, n (%) | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | Ph+  | 104 (100.0)          | 106 (100.0)         | 210 (100.0)      |
| BCR-ABL Transcript Type, n (%)                     | n (missing)                                  | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|  | Typical [a]                                  | 104 (100.0)          | 106 (100.0)         | 210 (100.0)      |

[a] Typical transcript type is a BCR-ABL transcript with b2a2 and/or b3a2, at baseline as determined by the central laboratory.  
 [b] Time from CML diagnosis is defined as the time from primary diagnosis to randomization.  
 [c] Prior therapy for CML, includes hydroxyurea and/or anagrelide treatment, no prior therapy with TKIs.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Gender: female (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

|                                      |             | Bosutinib<br>(N=104) | Imatinib<br>(N=106) | Total<br>(N=210) |
|--------------------------------------|-------------|----------------------|---------------------|------------------|
| Height (cm)                          | n (missing) | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|                                      | Mean (SD)   | 161.9 (8.01)         | 161.4 (7.17)        | 161.6 (7.58)     |
|                                      | Median      | 162.5                | 160.0               | 161.0            |
|                                      | Min, Max    | 147, 185             | 139, 180            | 139, 185         |
| Weight (kg)                          | n (missing) | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|                                      | Mean (SD)   | 70.8 (17.51)         | 68.9 (18.36)        | 69.8 (17.93)     |
|                                      | Median      | 68.0                 | 64.3                | 66.6             |
|                                      | Min, Max    | 35, 120              | 35, 139             | 35, 139          |
| Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) | n (missing) | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|                                      | Mean (SD)   | 27.0 (6.39)          | 26.3 (6.34)         | 26.7 (6.36)      |
|                                      | Median      | 25.9                 | 24.9                | 25.2             |
|                                      | Min, Max    | 15, 44               | 13, 47              | 13, 47           |
| Time from CML Diagnosis [b]          | n (missing) | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|                                      | Mean (SD)   | 37.5 (33.23)         | 38.3 (34.72)        | 37.9 (33.91)     |
|                                      | Median      | 23.5                 | 27.5                | 24.5             |
|                                      | Min, Max    | 4, 172               | 1, 183              | 1, 183           |
| Prior CML Therapy [c], n (%)         | n (missing) | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|                                      | no          | 51 ( 49.0)           | 45 ( 42.5)          | 96 ( 45.7)       |
|                                      | yes         | 53 ( 51.0)           | 61 ( 57.5)          | 114 ( 54.3)      |
| History of Cardiac Disease, n (%)    | n (missing) | 104 (0)              | 106 (0)             | 210 (0)          |
|                                      | no          | 91 ( 87.5)           | 100 ( 94.3)         | 191 ( 91.0)      |
|                                      | yes         | 13 ( 12.5)           | 6 ( 5.7)            | 19 ( 9.0)        |
| Extramedullary Disease, n (%)        | n (missing) | 104 (0)              | 104 (2)             | 208 (2)          |
|                                      | no          | 102 ( 98.1)          | 100 ( 96.2)         | 202 ( 97.1)      |
|                                      | yes         | 2 ( 1.9)             | 4 ( 3.8)            | 6 ( 2.9)         |

[a] Typical transcript type is a BCR-ABL transcript with b2a2 and/or b3a2, at baseline as determined by the central laboratory.

[b] Time from CML diagnosis is defined as the time from primary diagnosis to randomization.

[c] Prior therapy for CML, includes hydroxyurea and/or anagrelide treatment, no prior therapy with TKIs.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3 (Anhang): Observation Time for FACT Scores (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Observation Time for FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

|   |             | Bosutinib<br>(N=246) | Imatinib<br>(N=241) | Total<br>(N=487) |
|---|-------------|----------------------|---------------------|------------------|
| Observation Time FACT-G Total Score (weeks)       | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 172.66 (89.844)      | 166.28 (94.099)     | 169.50 (91.935)  |
|   | Median      | 239.36               | 239.14              | 239.29           |
|   | Q1, Q3      | 88.57, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |
| Observation Time FACT-Leu Total Score (weeks)     | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 172.66 (89.844)      | 166.08 (93.993)     | 169.41 (91.885)  |
|   | Median      | 239.36               | 239.14              | 239.14           |
|   | Q1, Q3      | 88.57, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |
| Observation Time Emotional Well-being (weeks)     | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 173.30 (89.704)      | 166.28 (94.099)     | 169.82 (91.877)  |
|   | Median      | 239.43               | 239.14              | 239.29           |
|   | Q1, Q3      | 98.14, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |
| Observation Time Functional Well-being (weeks)    | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 173.35 (89.625)      | 166.28 (94.099)     | 169.85 (91.840)  |
|   | Median      | 239.43               | 239.14              | 239.29           |
|   | Q1, Q3      | 98.14, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |
| Observation Time Social Well-being (weeks)        | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 172.76 (89.700)      | 166.48 (94.229)     | 169.65 (91.928)  |
|   | Median      | 239.36               | 239.14              | 239.29           |
|   | Q1, Q3      | 88.57, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |
| Observation Time Physical Well-being (weeks)      | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 173.32 (89.647)      | 166.48 (94.229)     | 169.93 (91.912)  |
|   | Median      | 239.43               | 239.14              | 239.29           |
|   | Q1, Q3      | 96.14, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |
| Observation Time Leukemia Subscale (weeks)        | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 173.45 (89.538)      | 166.38 (94.164)     | 169.95 (91.830)  |
|   | Median      | 239.43               | 239.14              | 239.29           |
|   | Q1, Q3      | 98.14, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |
| Observation Time TOI-FACT-Leu Total Score (weeks) | n (missing) | 246 (0)              | 241 (0)             | 487 (0)          |
|   | Mean (SD)   | 173.21 (89.734)      | 166.08 (93.993)     | 169.69 (91.841)  |
|   | Median      | 239.43               | 239.14              | 239.29           |
|   | Q1, Q3      | 96.14, 240.29        | 58.43, 240.29       | 67.00, 240.29    |
|   | Min, Max    | 0.1, 256.1           | 0.1, 246.0          | 0.1, 256.1       |

Observation time defined as time from randomization to last post-baseline assessment. Subjects without post-baseline assessment were censored at day 1.

**Anhang 4-G2: Gesamtüberleben (OS)**



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-4 (Anhang): Summary of Overall Survival (ITT)

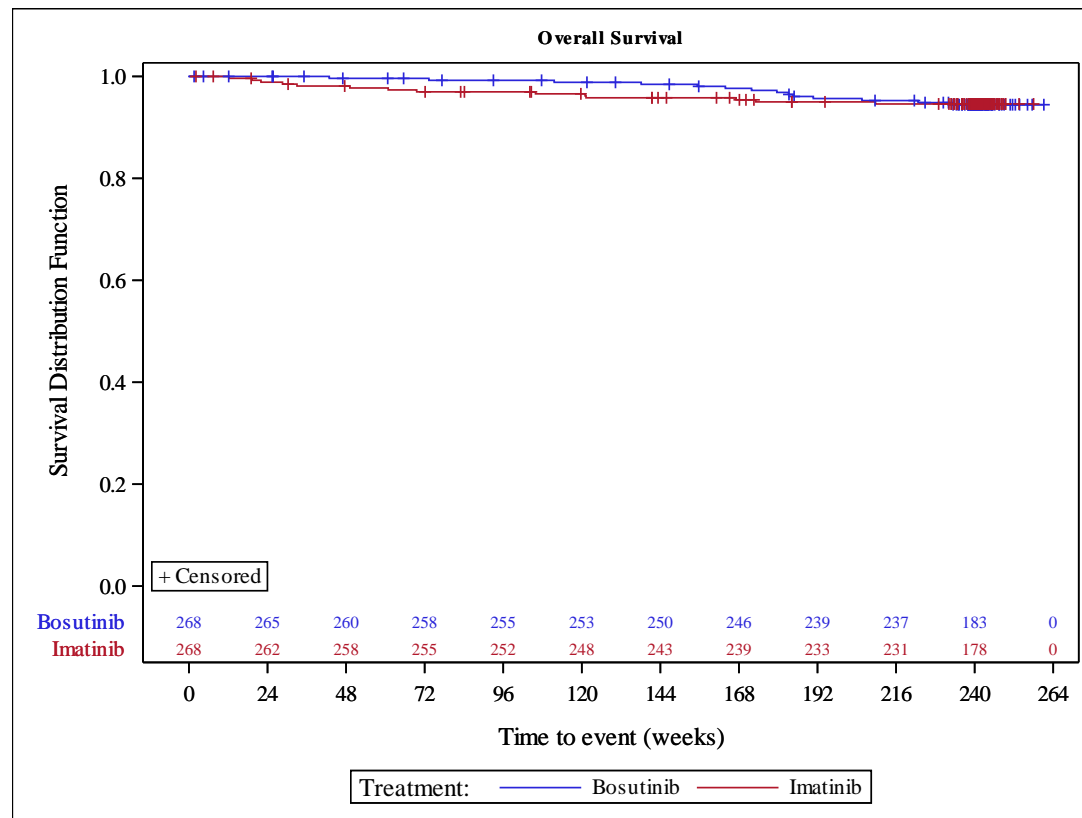
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Overall Survival (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               |                      |                     |
| Death   | 14 ( 5.2)            | 14 ( 5.2)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  |                      |                     |
| Last known alive date                               | 254 ( 94.8)          | 254 ( 94.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.95 (0.45, 1.99)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8908               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.98 (0.47, 2.06)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9577               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Abbildung 1 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

**Anhang 4-G3: Ansprechen**

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5 (Anhang): Summary of Time to MMR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to MMR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                          | 198 ( 73.9)          | 173 ( 64.6)         |
| First documented MMR   | 198 ( 73.9)          | 173 ( 64.6)         |
| Number of subjects with competing risk event, n (%)            | 67 ( 25.0)           | 90 ( 33.6)          |
| Treatment Discontinuation (for reasons other than progression) | 65 ( 24.3)           | 82 ( 30.6)          |
| Disease Progression  | 2 ( 0.7)             | 4 ( 1.5)            |
| Death  | 0                    | 4 ( 1.5)            |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 3 ( 1.1)             | 5 ( 1.9)            |
| Last molecular assessment                                      | 3 ( 1.1)             | 5 ( 1.9)            |
| Time to response (responders only) (weeks)                     |                      |                     |
| Median (Min, Max)  | 35.9 ( 11.9, 242.4)  | 48.0 ( 12.1, 216.1) |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                   |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.34 (1.10, 1.64)    |                     |
| p-value [b]  | 0.0103               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                 |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.35 (1.11, 1.65)    |                     |
| p-value [b]  | 0.0050               |                     |

[a] The hazard ratio (95% CI) are based on the proportional subdistribution hazards model.

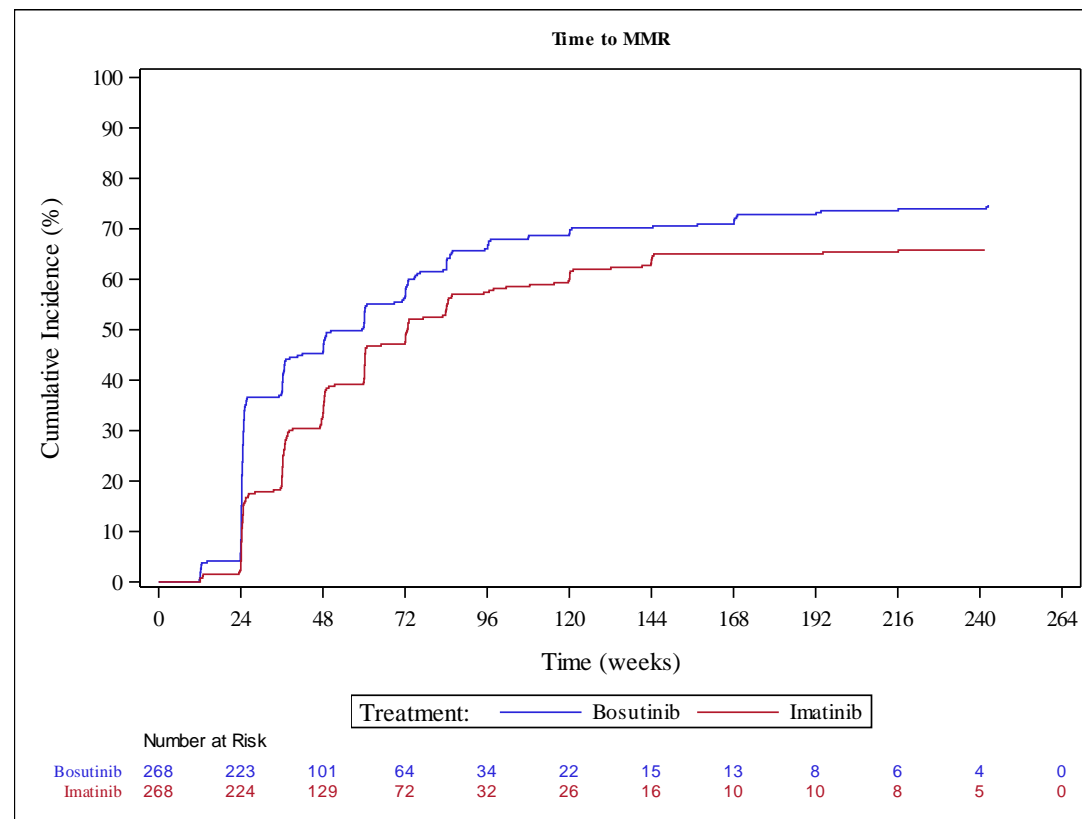
[b] 2-sided p-value from Gray's test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 2 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to MMR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Time to MMR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-6 (Anhang): Summary of Time to MR4 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to MR4 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                          | 156 ( 58.2)          | 129 ( 48.1)         |
| First documented MR4   | 156 ( 58.2)          | 129 ( 48.1)         |
| Number of subjects with competing risk event, n (%)            | 109 ( 40.7)          | 134 ( 50.0)         |
| Treatment Discontinuation (for reasons other than progression) | 106 ( 39.6)          | 126 ( 47.0)         |
| Disease Progression  | 2 ( 0.7)             | 4 ( 1.5)            |
| Death  | 1 ( 0.4)             | 4 ( 1.5)            |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 3 ( 1.1)             | 5 ( 1.9)            |
| Last molecular assessment                                      | 3 ( 1.1)             | 5 ( 1.9)            |
| Time to response (responders only) (weeks)                     |                      |                     |
| Median (Min, Max)  | 83.6 ( 12.4, 244.3)  | 84.4 ( 23.6, 241.9) |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                   |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.34 (1.07, 1.69)    |                     |
| p-value [b]  | 0.0145               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                 |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.35 (1.07, 1.70)    |                     |
| p-value [b]  | 0.0132               |                     |

[a] The hazard ratio (95% CI) are based on the proportional subdistribution hazards model.

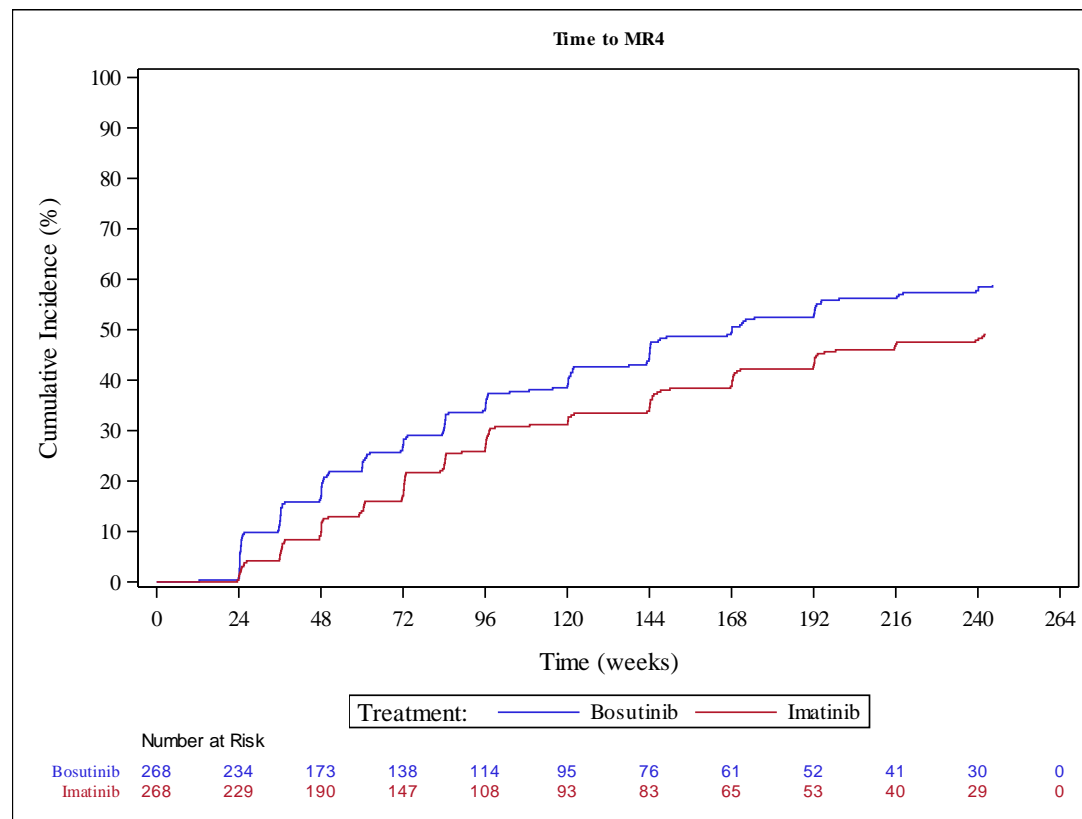
[b] 2-sided p-value from Gray's test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 3 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to MR4 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Time to MR4 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7 (Anhang): Summary of Time to MR4.5 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to MR4.5 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268)  |
|--|----------------------|----------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                          | 127 ( 47.4)          | 98 ( 36.6)           |
| First documented MR4.5   | 127 ( 47.4)          | 98 ( 36.6)           |
| Number of subjects with competing risk event, n (%)            | 138 ( 51.5)          | 165 ( 61.6)          |
| Treatment Discontinuation (for reasons other than progression) | 135 ( 50.4)          | 157 ( 58.6)          |
| Disease Progression  | 2 ( 0.7)             | 4 ( 1.5)             |
| Death  | 1 ( 0.4)             | 4 ( 1.5)             |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 3 ( 1.1)             | 5 ( 1.9)             |
| Last molecular assessment                                      | 3 ( 1.1)             | 5 ( 1.9)             |
| Time to response (responders only) (weeks)                     |                      |                      |
| Median (Min, Max)  | 107.3 ( 24.1, 242.1) | 120.2 ( 24.6, 240.7) |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                   |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.41 (1.09, 1.83)    |                      |
| p-value [b]  | 0.0121               |                      |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                 |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.41 (1.09, 1.83)    |                      |
| p-value [b]  | 0.0100               |                      |

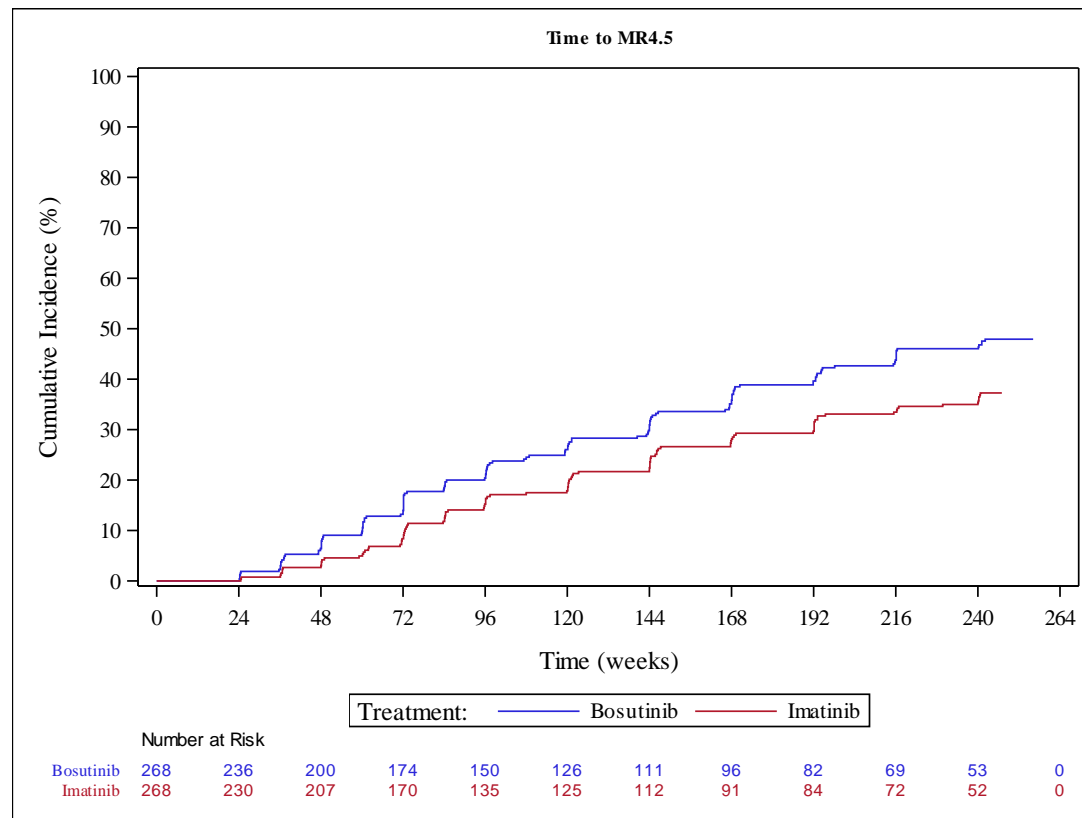
[a] The hazard ratio (95% CI) are based on the proportional subdistribution hazards model.  
 [b] 2-sided p-value from Gray's test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 4 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to MR4.5 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Time to MR4.5 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

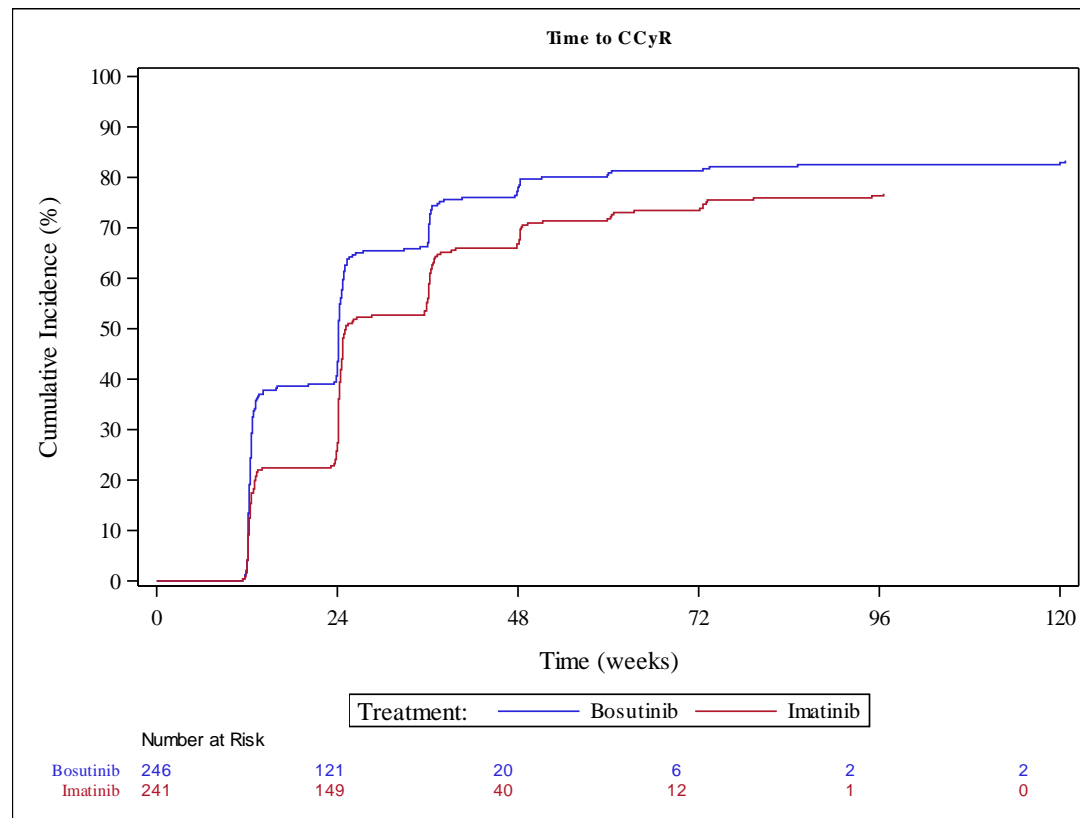


Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 5 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to CCyR (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Time to CCyR (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8 (Anhang): Summary of Time to CCyR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to CCyR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                          | 207 ( 77.2)          | 188 ( 70.1)         |
| First documented CCyR  | 207 ( 77.2)          | 188 ( 70.1)         |
| Number of subjects with competing risk event, n (%)            | 42 ( 15.7)           | 56 ( 20.9)          |
| Treatment Discontinuation (for reasons other than progression) | 41 ( 15.3)           | 48 ( 17.9)          |
| Disease Progression  | 1 ( 0.4)             | 4 ( 1.5)            |
| Death  | 0                    | 4 ( 1.5)            |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 19 ( 7.1)            | 24 ( 9.0)           |
| Last cytogenetic assessment                                    | 19 ( 7.1)            | 24 ( 9.0)           |
| Time to response (responders only) (weeks)                     |                      |                     |
| Median (Min, Max)  | 24.0 ( 11.4, 120.7)  | 24.3 ( 11.4, 96.6)  |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                   |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.34 (1.11, 1.62)    |                     |
| p-value [b]  | 0.0056               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                 |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 1.33 (1.10, 1.62)    |                     |
| p-value [b]  | 0.0052               |                     |

[a] The hazard ratio (95% CI) are based on the proportional subdistribution hazards model.

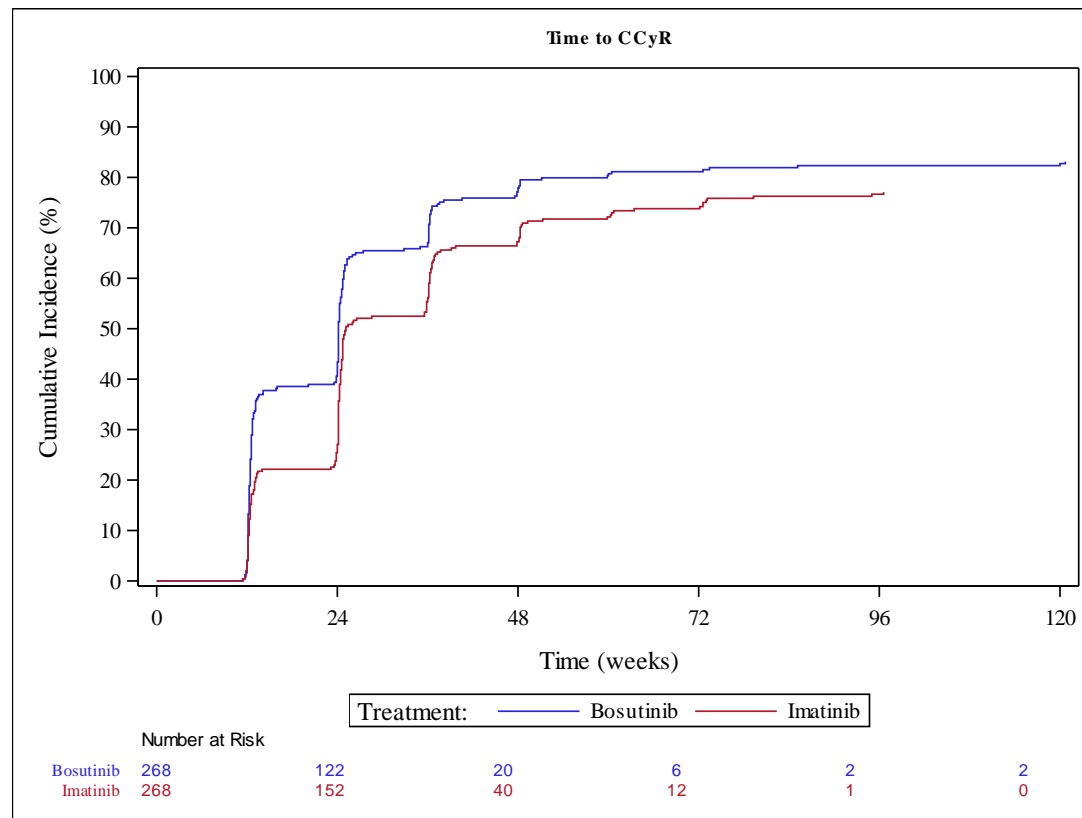
[b] 2-sided p-value from Gray's test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 6 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to CCyR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Time to CCyR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9 (Anhang): Summary of MMR at Month 60 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MMR at Month 60 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 138 ( 51.5)          | 130 ( 48.5)         |
| 95% CI [a]                                     | 45.5, 57.5           | 42.5, 54.5          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.06 (0.90, 1.26)    |                     |
| p-value  | 0.4832               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.13 (0.80, 1.59)    |                     |
| p-value  | 0.4826               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.03 (-0.05, 0.11)   |                     |
| p-value  | 0.4823               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.06 (0.90, 1.26)    |                     |
| p-value  | 0.4898               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.13 (0.80, 1.58)    |                     |
| p-value  | 0.4896               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.03 (-0.05, 0.11)   |                     |
| p-value  | 0.4893               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.

[b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10 (Anhang): Summary of MMR at Month 12 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MMR at Month 12 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 125 ( 46.6)          | 97 ( 36.2)          |
| 95% CI [a]                                     | 40.7, 52.6           | 30.4, 41.9          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.29 (1.06, 1.58)    |                     |
| p-value  | 0.0129               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.56 (1.10, 2.22)    |                     |
| p-value  | 0.0124               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.11 (0.02, 0.19)    |                     |
| p-value  | 0.0116               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.29 (1.05, 1.58)    |                     |
| p-value  | 0.0149               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.54 (1.09, 2.18)    |                     |
| p-value  | 0.0143               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.10 (0.02, 0.19)    |                     |
| p-value  | 0.0135               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.

[b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11 (Anhang): Summary of MMR at Month 6 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MMR at Month 6 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 95 ( 35.4)           | 46 ( 17.2)          |
| 95% CI [a]                                     | 29.7, 41.2           | 12.6, 21.7          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.07 (1.52, 2.81)    |                     |
| p-value  | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.66 (1.77, 4.00)    |                     |
| p-value  | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.18 (0.11, 0.26)    |                     |
| p-value  | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.07 (1.52, 2.81)    |                     |
| p-value  | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.65 (1.77, 3.97)    |                     |
| p-value  | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.18 (0.11, 0.26)    |                     |
| p-value  | <.0001               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12 (Anhang): Summary of MMR at Month 3 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MMR at Month 3 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 10 ( 3.7)            | 4 ( 1.5)            |
| 95% CI [a]                                     | 1.5, 6.0             | 0.0, 2.9            |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.47 (0.79, 7.73)    |                     |
| p-value  | 0.1189               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.51 (0.79, 8.03)    |                     |
| p-value  | 0.1205               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.02 (-0.00, 0.05)   |                     |
| p-value  | 0.1066               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.50 (0.79, 7.87)    |                     |
| p-value  | 0.1174               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.56 (0.79, 8.26)    |                     |
| p-value  | 0.1163               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.02 (-0.00, 0.05)   |                     |
| p-value  | 0.1033               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13 (Anhang): Summary of MMR at Month 9 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MMR at Month 9 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 113 ( 42.2)          | 77 ( 28.7)          |
| 95% CI [a]                                     | 36.3, 48.1           | 23.3, 34.1          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.47 (1.16, 1.86)    |                     |
| p-value  | 0.0012               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.83 (1.27, 2.63)    |                     |
| p-value  | 0.0011               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.14 (0.06, 0.21)    |                     |
| p-value  | 0.0009               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.47 (1.16, 1.86)    |                     |
| p-value  | 0.0014               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.81 (1.26, 2.59)    |                     |
| p-value  | 0.0012               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.13 (0.05, 0.21)    |                     |
| p-value  | 0.0010               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.

[b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14 (Anhang): Summary of Cumulative MMR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Cumulative MMR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

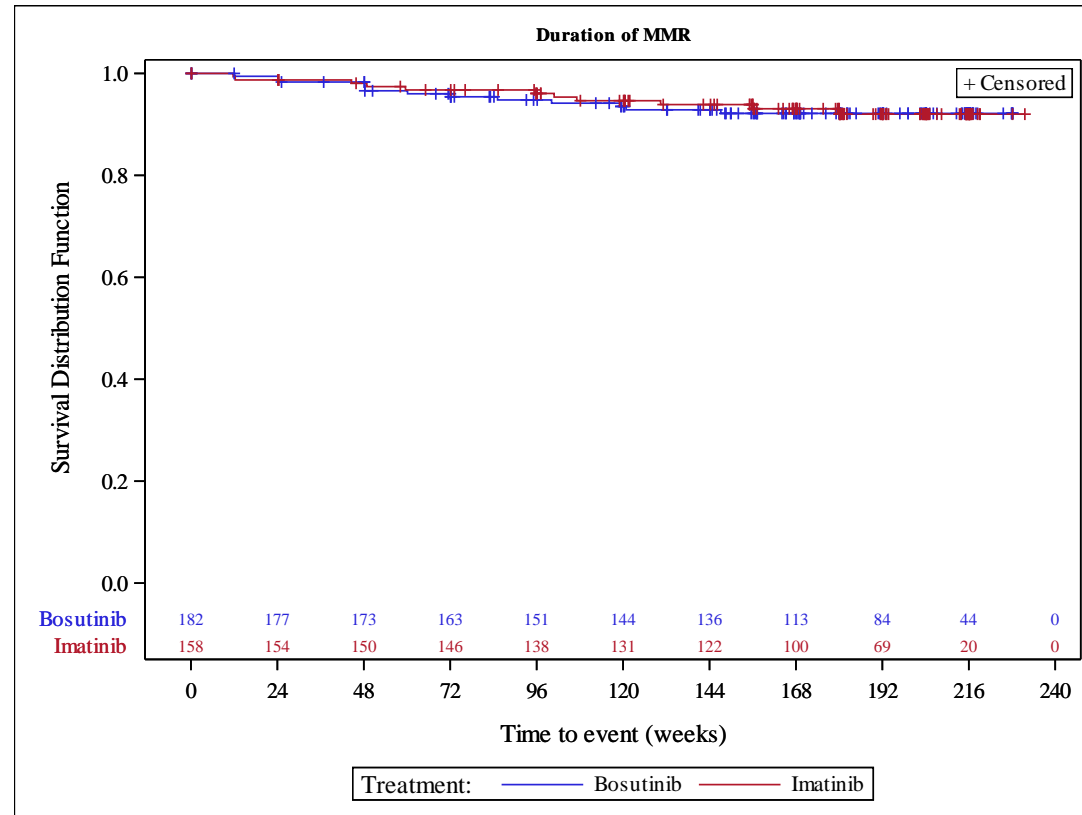
|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 198 ( 73.9)          | 173 ( 64.6)         |
| 95% CI [a]                                     | 68.6, 79.1           | 58.8, 70.3          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.15 (1.02, 1.28)    |                     |
| p-value  | 0.0182               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.57 (1.08, 2.27)    |                     |
| p-value  | 0.0178               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.09 (0.02, 0.17)    |                     |
| p-value  | 0.0169               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.14 (1.02, 1.28)    |                     |
| p-value  | 0.0200               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.55 (1.07, 2.25)    |                     |
| p-value  | 0.0197               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.09 (0.02, 0.17)    |                     |
| p-value  | 0.0187               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 7 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (responders only) (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (responders only) (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15 (Anhang): Summary of Duration of MMR (responders only) (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Duration of MMR (responders only) (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=198) | Imatinib<br>(N=173) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                               | 13 ( 6.6)            | 12 ( 6.9)           |
| Confirmed Loss of MMR   | 13 ( 6.6)            | 12 ( 6.9)           |
| Number of censored subjects, n (%)                                  | 185 ( 93.4)          | 161 ( 93.1)         |
| Last molecular assessment (if no loss of MMR, progression or death) | 185 ( 93.4)          | 161 ( 93.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a]                 |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)  | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)   | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)  | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 1.01 (0.46, 2.23)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9756               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 0.97 (0.44, 2.12)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9296               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

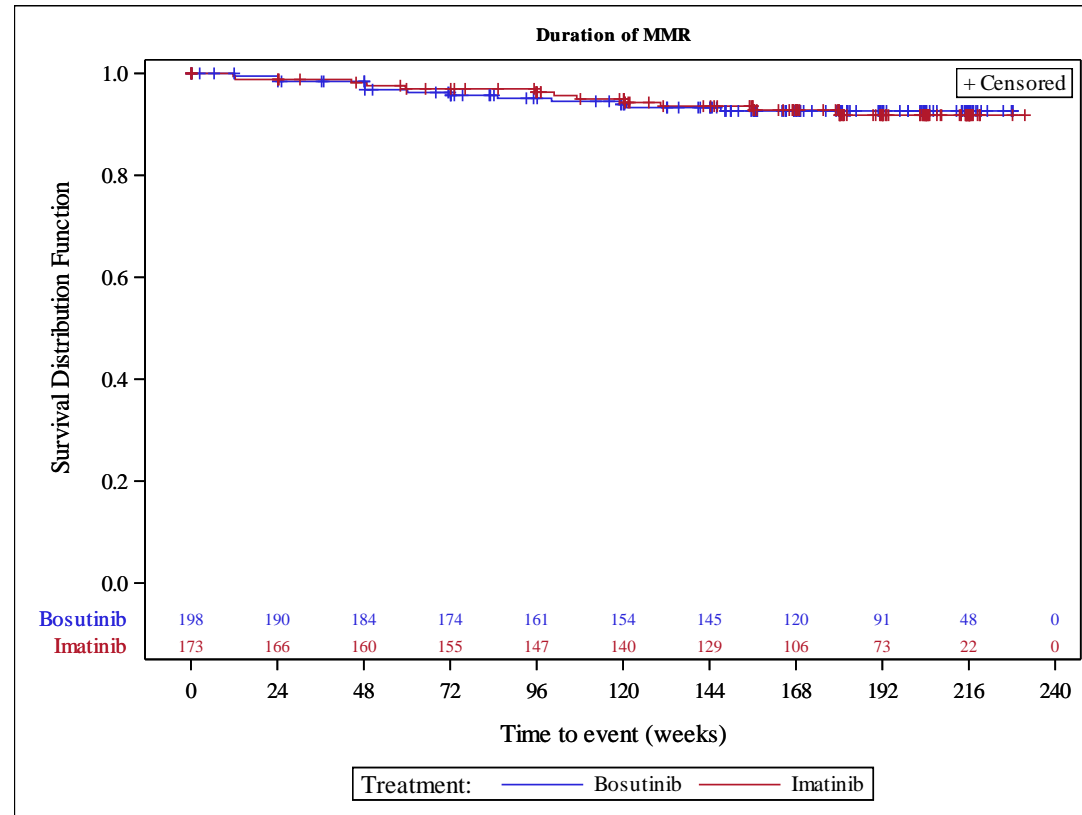
[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 8 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (responders only) (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (responders only) (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

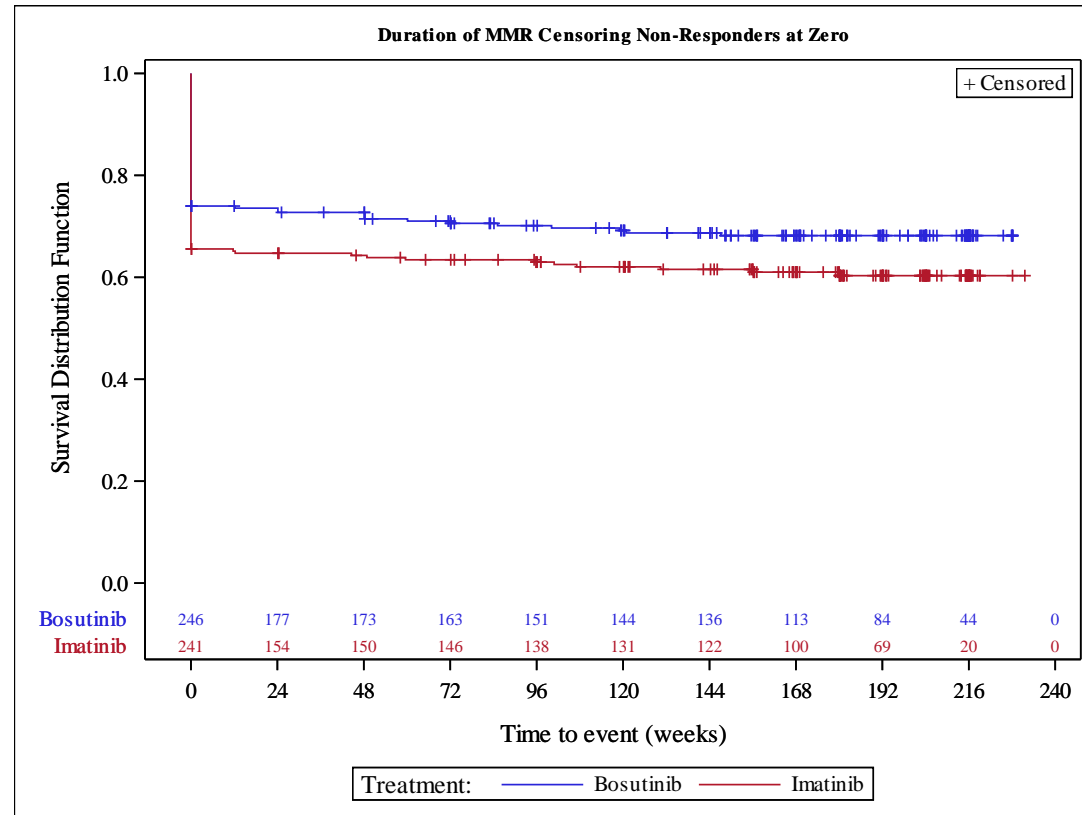


Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 9 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16 (Anhang): Summary of Duration of MMR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Duration of MMR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                               | 83 ( 31.0)           | 107 ( 39.9)         |
| Non-Responders  | 70 ( 26.1)           | 95 ( 35.4)          |
| Confirmed Loss of MMR   | 13 ( 4.9)            | 12 ( 4.5)           |
| Number of censored subjects, n (%)                                  | 185 ( 69.0)          | 161 ( 60.1)         |
| Last molecular assessment (if no loss of MMR, progression or death) | 185 ( 69.0)          | 161 ( 60.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a]                 |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)  | 0.0 ( 0.0, 100.1)    | 0.0 ( NE, NE )      |
| Median (95% CI)   | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)  | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 0.77 (0.58, 1.02)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0328               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 0.76 (0.57, 1.02)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0311               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

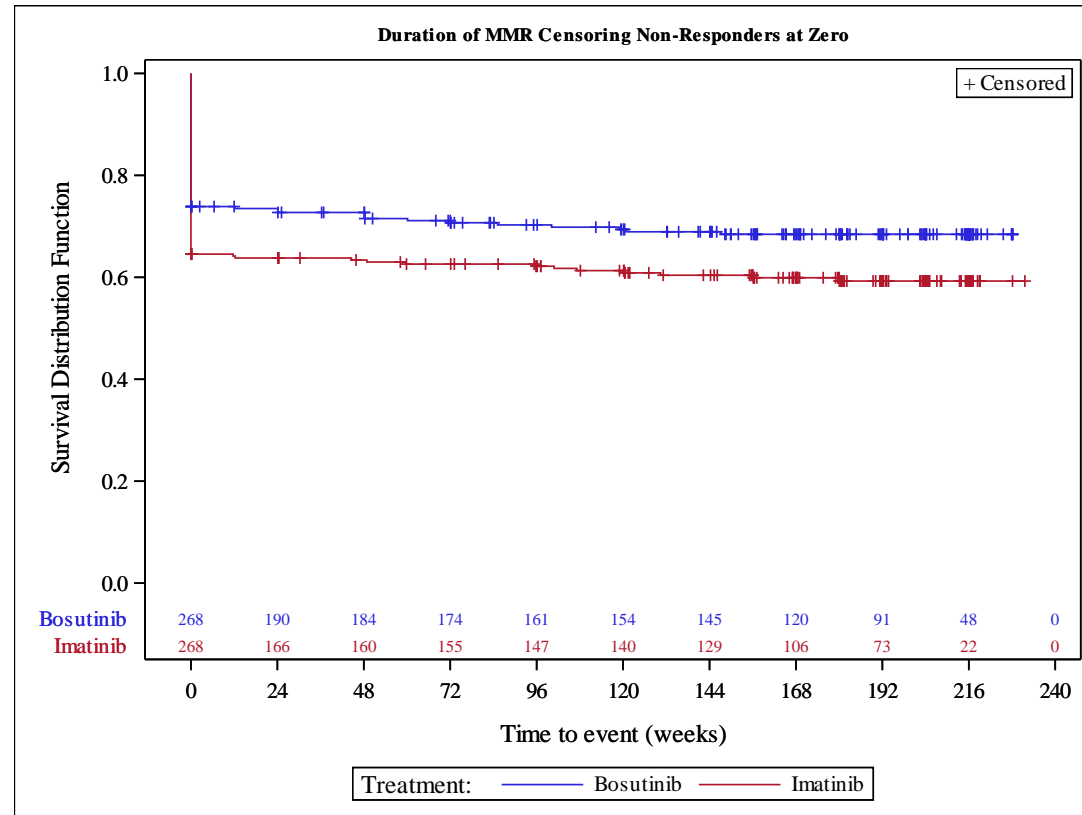
[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Abbildung 10 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Duration of MMR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17 (Anhang): Summary of MR4 at Month 60 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4 at Month 60 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 98 ( 36.6)           | 84 ( 31.3)          |
| 95% CI [a]                                     | 30.8, 42.3           | 25.8, 36.9          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.17 (0.92, 1.48)    |                     |
| p-value  | 0.2081               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.26 (0.88, 1.80)    |                     |
| p-value  | 0.2066               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.05 (-0.03, 0.13)   |                     |
| p-value  | 0.2057               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.17 (0.92, 1.48)    |                     |
| p-value  | 0.2028               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.26 (0.88, 1.81)    |                     |
| p-value  | 0.2020               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.05 (-0.03, 0.13)   |                     |
| p-value  | 0.2009               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18 (Anhang): Summary of MR4 at Month 12 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4 at Month 12 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 55 ( 20.5)           | 31 ( 11.6)          |
| 95% CI [a]                                     | 15.7, 25.4           | 7.7, 15.4           |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.77 (1.18, 2.67)    |                     |
| p-value  | 0.0058               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.96 (1.22, 3.16)    |                     |
| p-value  | 0.0055               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.09 (0.03, 0.15)    |                     |
| p-value  | 0.0046               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.77 (1.18, 2.66)    |                     |
| p-value  | 0.0057               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.97 (1.22, 3.18)    |                     |
| p-value  | 0.0052               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.09 (0.03, 0.15)    |                     |
| p-value  | 0.0044               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19 (Anhang): Summary of MR4 at Month 6 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4 at Month 6 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 26 ( 9.7)            | 11 ( 4.1)           |
| 95% CI [a]                                     | 6.2, 13.2            | 1.7, 6.5            |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.34 (1.19, 4.62)    |                     |
| p-value  | 0.0141               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.49 (1.21, 5.15)    |                     |
| p-value  | 0.0137               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.06 (0.01, 0.10)    |                     |
| p-value  | 0.0106               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.36 (1.19, 4.69)    |                     |
| p-value  | 0.0138               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.51 (1.21, 5.19)    |                     |
| p-value  | 0.0130               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.06 (0.01, 0.10)    |                     |
| p-value  | 0.0101               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20 (Anhang): Summary of MR4 at Month 9 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4 at Month 9 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 37 ( 13.8)           | 21 ( 7.8)           |
| 95% CI [a]                                     | 9.7, 17.9            | 4.6, 11.1           |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.75 (1.06, 2.91)    |                     |
| p-value  | 0.0301               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.87 (1.06, 3.30)    |                     |
| p-value  | 0.0295               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.06 (0.01, 0.11)    |                     |
| p-value  | 0.0267               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.76 (1.06, 2.93)    |                     |
| p-value  | 0.0289               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.88 (1.07, 3.31)    |                     |
| p-value  | 0.0279               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.06 (0.01, 0.11)    |                     |
| p-value  | 0.0254               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.

[b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-21 (Anhang): Summary of Cumulative MR4 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4 at Month 9 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 37 ( 13.8)           | 21 ( 7.8)           |
| 95% CI [a]                                     | 9.7, 17.9            | 4.6, 11.1           |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.75 (1.06, 2.91)    |                     |
| p-value  | 0.0301               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.87 (1.06, 3.30)    |                     |
| p-value  | 0.0295               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.06 (0.01, 0.11)    |                     |
| p-value  | 0.0267               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.76 (1.06, 2.93)    |                     |
| p-value  | 0.0289               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.88 (1.07, 3.31)    |                     |
| p-value  | 0.0279               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.06 (0.01, 0.11)    |                     |
| p-value  | 0.0254               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 60 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4.5 at Month 60 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 68 ( 25.4)           | 55 ( 20.5)          |
| 95% CI [a]                                     | 20.2, 30.6           | 15.7, 25.4          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.24 (0.91, 1.69)    |                     |
| p-value  | 0.1822               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.32 (0.88, 1.98)    |                     |
| p-value  | 0.1812               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.05 (-0.02, 0.12)   |                     |
| p-value  | 0.1797               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.24 (0.90, 1.69)    |                     |
| p-value  | 0.1833               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.32 (0.88, 1.97)    |                     |
| p-value  | 0.1824               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.05 (-0.02, 0.12)   |                     |
| p-value  | 0.1810               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 12 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4.5 at Month 12 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 20 ( 7.5)            | 8 ( 3.0)            |
| 95% CI [a]                                     | 4.3, 10.6            | 0.9, 5.0            |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.49 (1.11, 5.56)    |                     |
| p-value  | 0.0263               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.57 (1.12, 5.90)    |                     |
| p-value  | 0.0256               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.04 (0.01, 0.08)    |                     |
| p-value  | 0.0204               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.50 (1.12, 5.58)    |                     |
| p-value  | 0.0252               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.62 (1.13, 6.06)    |                     |
| p-value  | 0.0242               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.04 (0.01, 0.08)    |                     |
| p-value  | 0.0192               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 6 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4.5 at Month 6 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 5 ( 1.9)             | 2 ( 0.7)            |
| 95% CI [a]                                     | 0.2, 3.5             | 0.0, 1.8            |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.49 (0.48, 12.82)   |                     |
| p-value  | 0.2765               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.50 (0.48, 12.88)   |                     |
| p-value  | 0.2740               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.01 (-0.01, 0.03)   |                     |
| p-value  | 0.2581               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 2.50 (0.49, 12.77)   |                     |
| p-value  | 0.2709               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 2.53 (0.49, 13.15)   |                     |
| p-value  | 0.2701               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.01 (-0.01, 0.03)   |                     |
| p-value  | 0.2531               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.  
 [b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25 (Anhang): Summary of MR4.5 at Month 9 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of MR4.5 at Month 9 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 12 ( 4.5)            | 7 ( 2.6)            |
| 95% CI [a]                                     | 2.0, 7.0             | 0.7, 4.5            |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.70 (0.68, 4.25)    |                     |
| p-value  | 0.2550               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.73 (0.67, 4.45)    |                     |
| p-value  | 0.2549               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.02 (-0.01, 0.05)   |                     |
| p-value  | 0.2488               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.71 (0.69, 4.29)    |                     |
| p-value  | 0.2491               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.75 (0.68, 4.51)    |                     |
| p-value  | 0.2483               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.02 (-0.01, 0.05)   |                     |
| p-value  | 0.2422               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.

[b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-26 (Anhang): Summary of Cumulative MR4.5 (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Cumulative MR4.5 (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 127 ( 47.4)          | 98 ( 36.6)          |
| 95% CI [a]                                     | 41.4, 53.4           | 30.8, 42.3          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.30 (1.06, 1.58)    |                     |
| p-value  | 0.0115               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.57 (1.11, 2.22)    |                     |
| p-value  | 0.0110               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.11 (0.03, 0.19)    |                     |
| p-value  | 0.0103               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.30 (1.06, 1.59)    |                     |
| p-value  | 0.0119               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.56 (1.11, 2.21)    |                     |
| p-value  | 0.0113               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.11 (0.03, 0.19)    |                     |
| p-value  | 0.0107               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.

[b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27 (Anhang): Summary of Cumulative CCyR (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Cumulative CCyR (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)          | 207 ( 77.2)          | 188 ( 70.1)         |
| 95% CI [a]                                     | 72.2, 82.3           | 64.7, 75.6          |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.10 (0.99, 1.22)    |                     |
| p-value  | 0.0628               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.45 (0.98, 2.14)    |                     |
| p-value  | 0.0624               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.07 (-0.00, 0.14)   |                     |
| p-value  | 0.0610               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified) |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [b]                     | 1.10 (0.99, 1.22)    |                     |
| p-value  | 0.0633               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [b]                        | 1.44 (0.98, 2.13)    |                     |
| p-value  | 0.0630               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [b]                   | 0.07 (-0.00, 0.15)   |                     |
| p-value  | 0.0615               |                     |

[a] 95% CI for the rates are based on asymptotic confidence limits.

[b] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28 (Anhang): Summary of Time to Treatment Discontinuation (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Treatment Discontinuation (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

|   | Bosutinib<br>(N=246) | Imatinib<br>(N=239) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 98 ( 39.8)           | 96 ( 40.2)          |
| SUBOPTIMAL RESPONSE/TREATMENT FAILURE               | 13 ( 5.3)            | 37 ( 15.5)          |
| SUBJECT REQUEST                                     | 8 ( 3.3)             | 8 ( 3.3)            |
| PROTOCOL VIOLATION                                  | 3 ( 1.2)             | 3 ( 1.3)            |
| OTHER   | 2 ( 0.8)             | 3 ( 1.3)            |
| LOST TO FOLLOW-UP                                   | 2 ( 0.8)             | 0                   |
| INVESTIGATOR REQUEST                                | 4 ( 1.6)             | 7 ( 2.9)            |
| FAILED TO RETURN                                    | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| DISEASE PROGRESSION                                 | 2 ( 0.8)             | 4 ( 1.7)            |
| DEATH   | 3 ( 1.2)             | 4 ( 1.7)            |
| ADVERSE EVENT RELATED TO STUDY DRUG                 | 49 ( 19.9)           | 25 ( 10.5)          |
| ADVERSE EVENT NOT RELATED TO STUDY DRUG             | 12 ( 4.9)            | 4 ( 1.7)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 148 ( 60.2)          | 143 ( 59.8)         |
| TREATMENT COMPLETED                                 | 148 ( 60.2)          | 143 ( 59.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 99.9 ( 52.1, 126.1)  | 60.1 ( 51.1, 78.6)  |
| Median (95% CI)                                     | 245.4 (245.4, NE )   | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE (245.4, NE )      | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.95 (0.72, 1.27)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7442               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.96 (0.73, 1.28)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7951               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

**Anhang 4-G4: Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase**

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29 (Anhang): Summary of Time to Transformation to AP/BP (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Transformation to AP/BP (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                          |                      |                     |
| First transformation to AP/BP                                  | 6 ( 2.2)             | 7 ( 2.6)            |
| Number of subjects with competing risk event, n (%)            |                      |                     |
| Treatment Discontinuation (for reasons other than progression) | 262 ( 97.8)          | 261 ( 97.4)         |
| Death  | 259 ( 96.6)          | 257 ( 95.9)         |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 3 ( 1.1)             | 4 ( 1.5)            |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 0 ( 0.0)             | 0 ( 0.0)            |
| Time to response (responders only) (weeks)                     |                      |                     |
| Median (Min, Max)  | 5.1 ( 1.1, 90.1)     | 12.3 ( 1.1, 36.3)   |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                   |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 0.86 (0.29, 2.54)    |                     |
| p-value [b]  | 0.7869               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                 |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 0.86 (0.29, 2.54)    |                     |
| p-value [b]  | 0.7806               |                     |

[a] The hazard ratio (95% CI) are based on the proportional subdistribution hazards model.

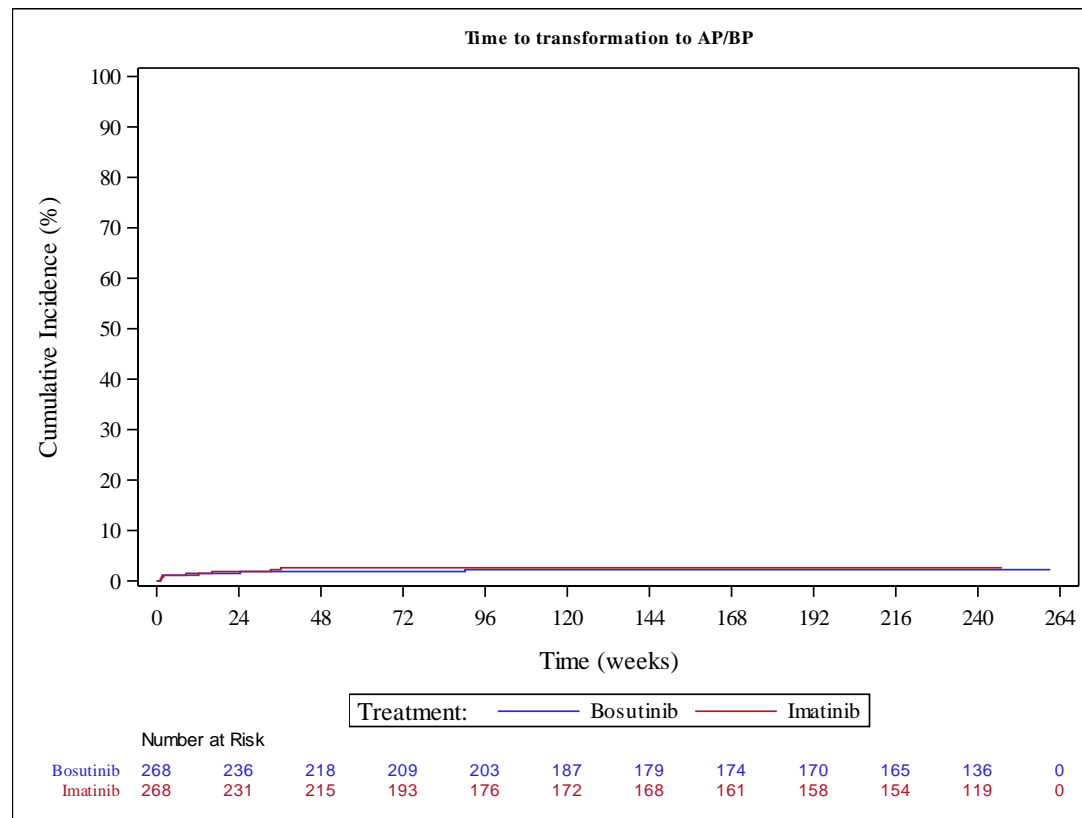
[b] 2-sided p-value from Gray's test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 11 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to Transformation to AP/BP (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Time to Transformation to AP/BP (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30 (Anhang): Summary of Time to Transformation to BP (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Transformation to BP (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                          |                      |                     |
| First transformation to BP                                     | 3 ( 1.1)             | 1 ( 0.4)            |
| Number of subjects with competing risk event, n (%)            |                      |                     |
| Treatment Discontinuation (for reasons other than progression) | 265 ( 98.9)          | 267 ( 99.6)         |
| Disease Progression  | 265 ( 98.9)          | 264 ( 98.5)         |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 0 ( 0.0)             | 3 ( 1.1)            |
| Time to response (responders only) (weeks)                     |                      |                     |
| Median (Min, Max)  | 24.4 ( 8.6, 90.1)    | 0 ( 0.0)            |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                   |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 3.04 (0.32, 29.13)   |                     |
| p-value [b]  | 0.3113               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                 |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 3.01 (0.31, 28.83)   |                     |
| p-value [b]  | 0.3165               |                     |

[a] The hazard ratio (95% CI) are based on the proportional subdistribution hazards model.

[b] 2-sided p-value from Gray's test is used.

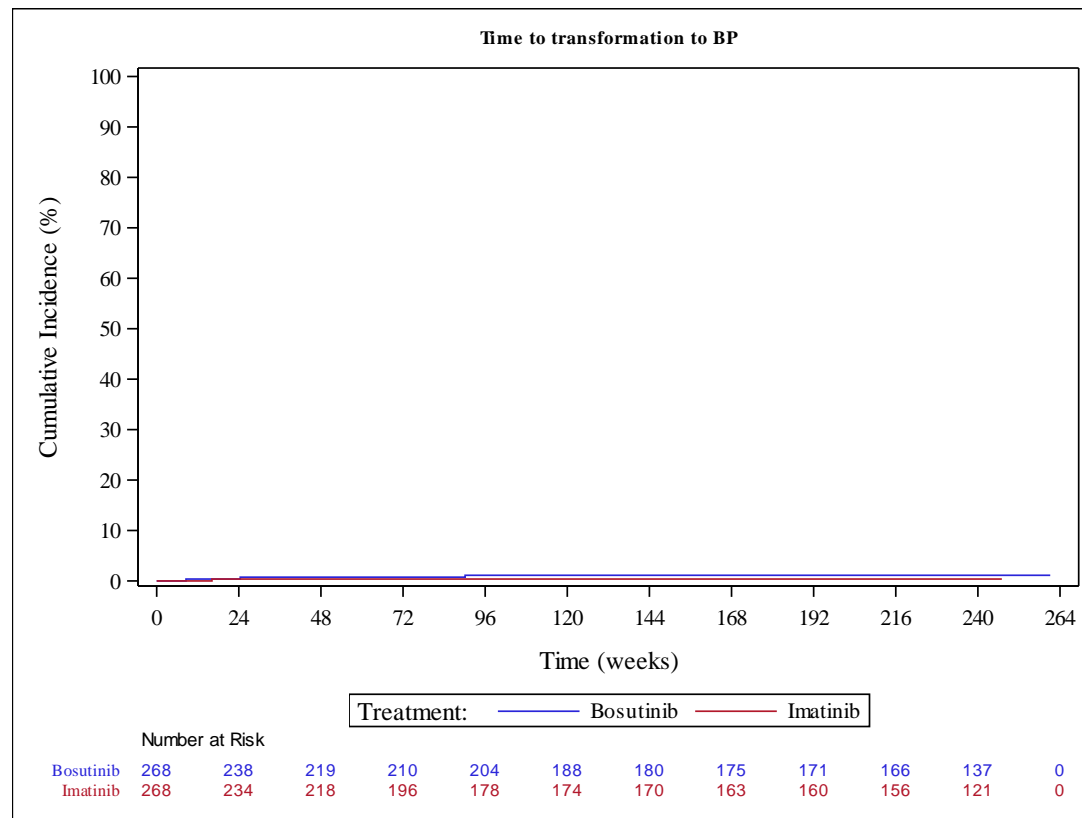
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 12 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Time to Transformation to BP (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Time to Transformation to BP (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

**Anhang 4-G5: Ereignisfreies Überleben (EFS)**

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-31 (Anhang): Summary of Event-Free Survival (EFS) - On Treatment (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Event-Free Survival (EFS) - On Treatment (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|--|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)                          | 18 ( 6.7)            | 25 ( 9.3)           |
| First transformation to AP/BP                                  | 5 ( 1.9)             | 6 ( 2.2)            |
| First confirmed loss of CHR                                    | 3 ( 1.1)             | 6 ( 2.2)            |
| Doubling of WBC without CHR                                    | 3 ( 1.1)             | 0                   |
| Death  | 3 ( 1.1)             | 2 ( 0.7)            |
| Confirmed loss of CCyR   | 4 ( 1.5)             | 11 ( 4.1)           |
| Number of subjects with competing risk event, n (%)            | 250 ( 93.3)          | 243 ( 90.7)         |
| Treatment discontinuation (for reasons other than progression) | 250 ( 93.3)          | 243 ( 90.7)         |
| Number of censored subjects, n (%)                             | 0 ( 0.0)             | 0 ( 0.0)            |
| Time to response (responders only) (weeks)                     |                      |                     |
| Median (Min, Max)  | 26.9 ( 1.1, 232.4)   | 33.0 ( 1.1, 134.9)  |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)                   |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 0.70 (0.38, 1.27)    |                     |
| p-value [b]  | 0.2430               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)                 |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [a]                                      | 0.71 (0.39, 1.30)    |                     |
| p-value [b]  | 0.2645               |                     |

[a] The hazard ratio (95% CI) are based on the proportional subdistribution hazards model.

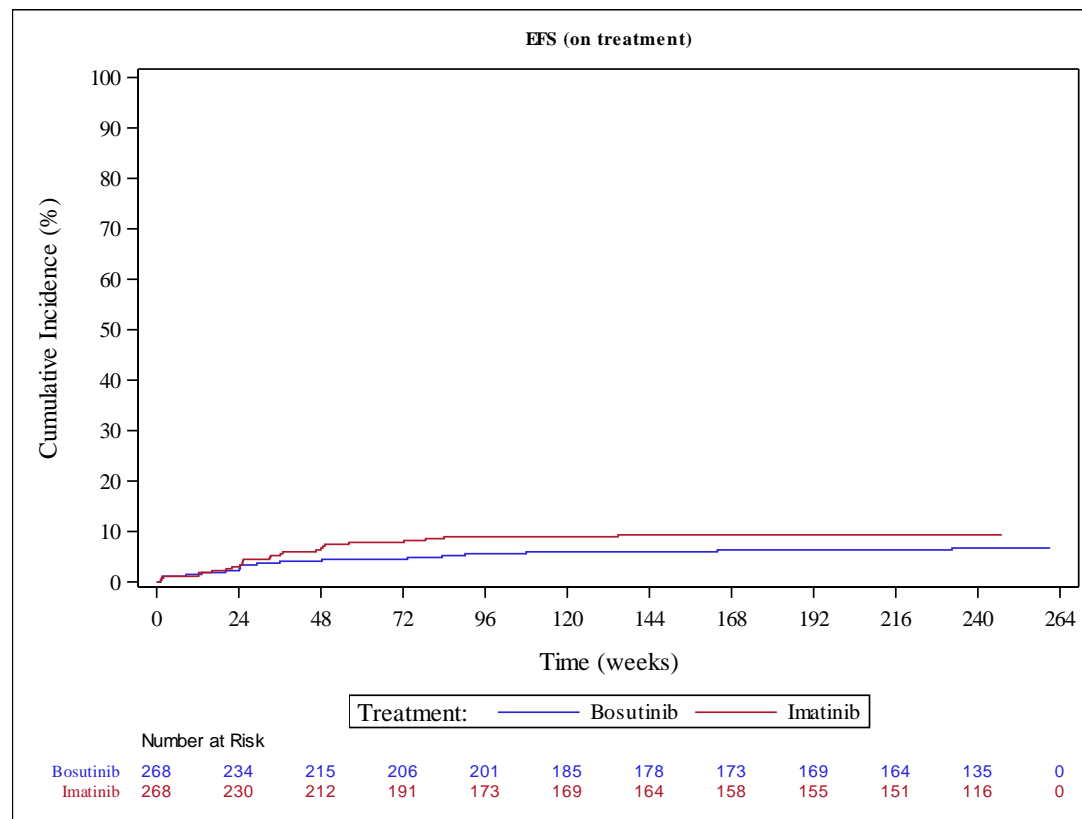
[b] 2-sided p-value from Gray's test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 13 (Anhang): Cumulative Incidence Function Plot of Event-Free Survival (EFS) - On Treatment (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Cumulative Incidence Function Plot of Event-Free Survival (EFS) - On Treatment (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



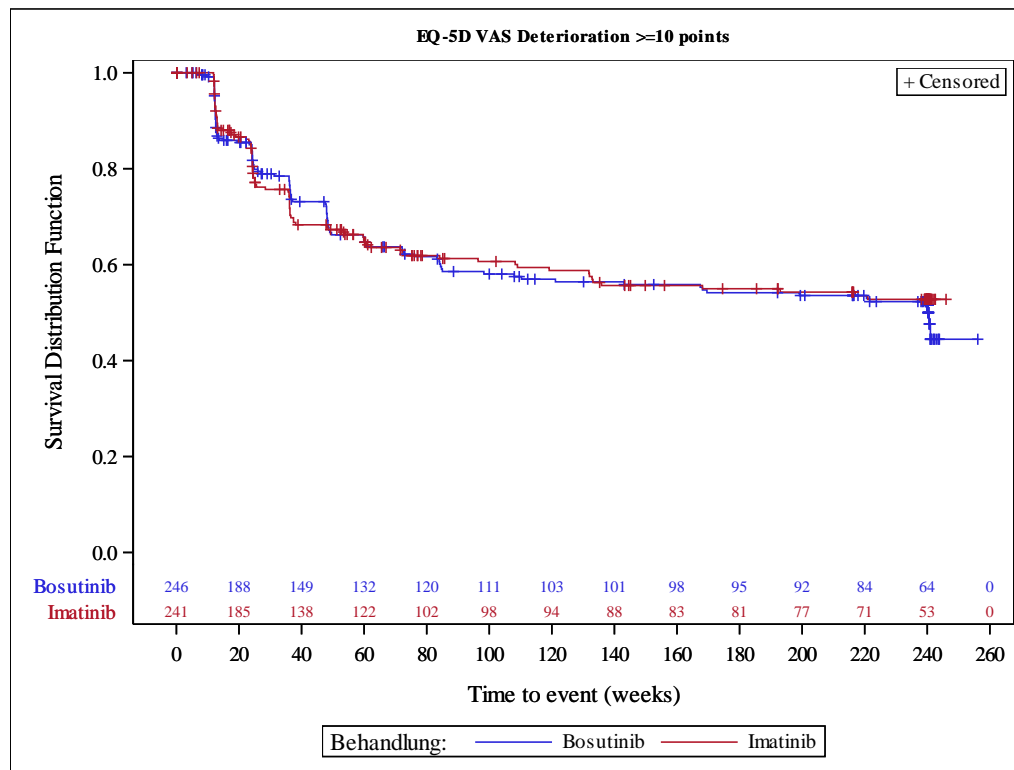
Cumulative Incidence Function Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

**Anhang 4-G6: EQ-5D VAS**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 14 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (mITT)

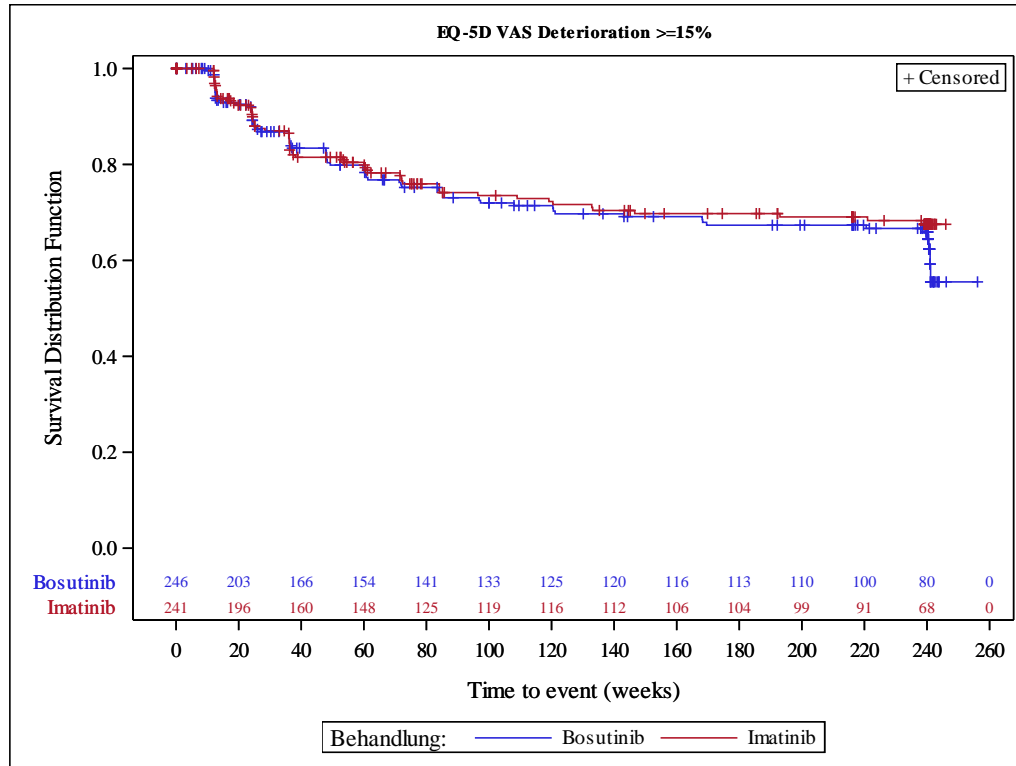
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32 (Anhang): Summary of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| EQ-5D VAS Deterioration >=7 points                  |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 124 ( 46.3)          | 113 ( 42.2)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 144 ( 53.7)          | 155 ( 57.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 24.9 ( 24.1, 36.6)   | 25.0 ( 24.1, 36.1)  |
| Median (95% CI)                                     | 199.1 ( 84.7, 240.6) | 221.0 (108.3, NE )  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.10 (0.85, 1.42)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4852               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.10 (0.85, 1.41)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4788               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| EQ-5D VAS Deterioration >=10 points                 |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 117 ( 43.7)          | 107 ( 39.9)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 151 ( 56.3)          | 161 ( 60.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 36.3 ( 24.4, 48.1)   | 28.4 ( 24.3, 36.6)  |
| Median (95% CI)                                     | 239.9 (110.3, NE )   | NE (132.9, NE )     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.07 (0.82, 1.39)    |                     |
| p-value [c]   | 0.6345               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.07 (0.82, 1.39)    |                     |
| p-value [c]   | 0.6167               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

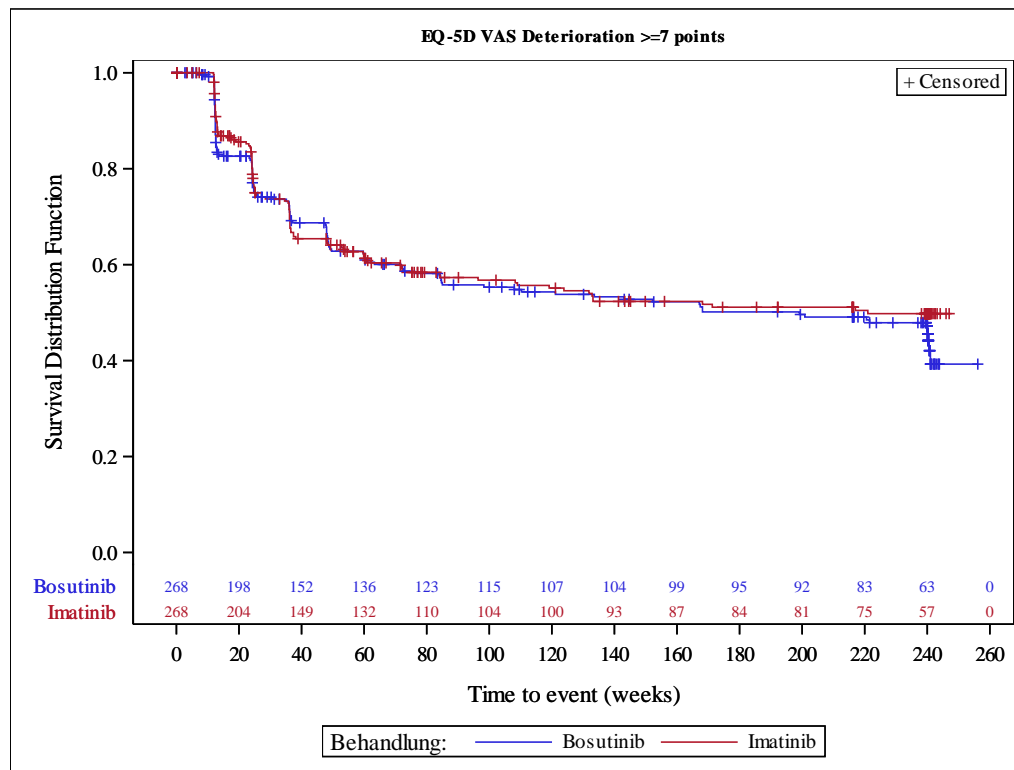
|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| EQ-5D VAS Deterioration >=15%                       |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 81 ( 30.2)           | 70 ( 26.1)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 187 ( 69.8)          | 198 ( 73.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 84.0 ( 48.3, 131.1)  | 84.1 ( 48.4, 193.0) |
| Median (95% CI)                                     | NE ( 241.0, NE )     | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.12 (0.81, 1.55)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4915               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.13 (0.82, 1.56)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4379               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 15 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)

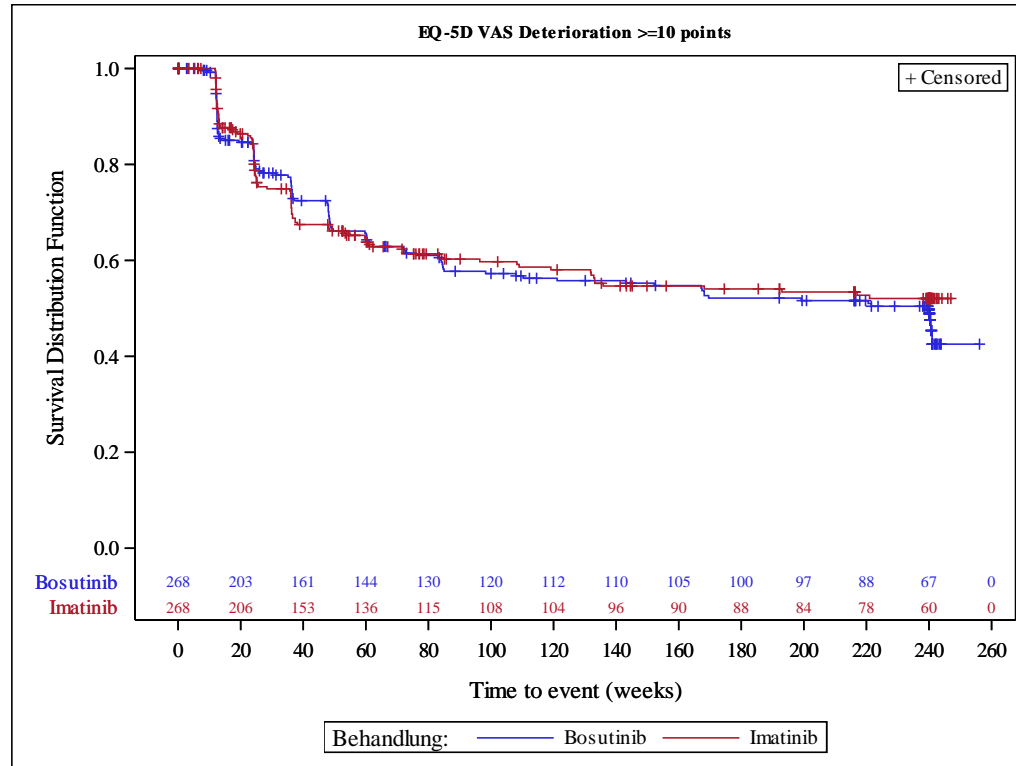
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

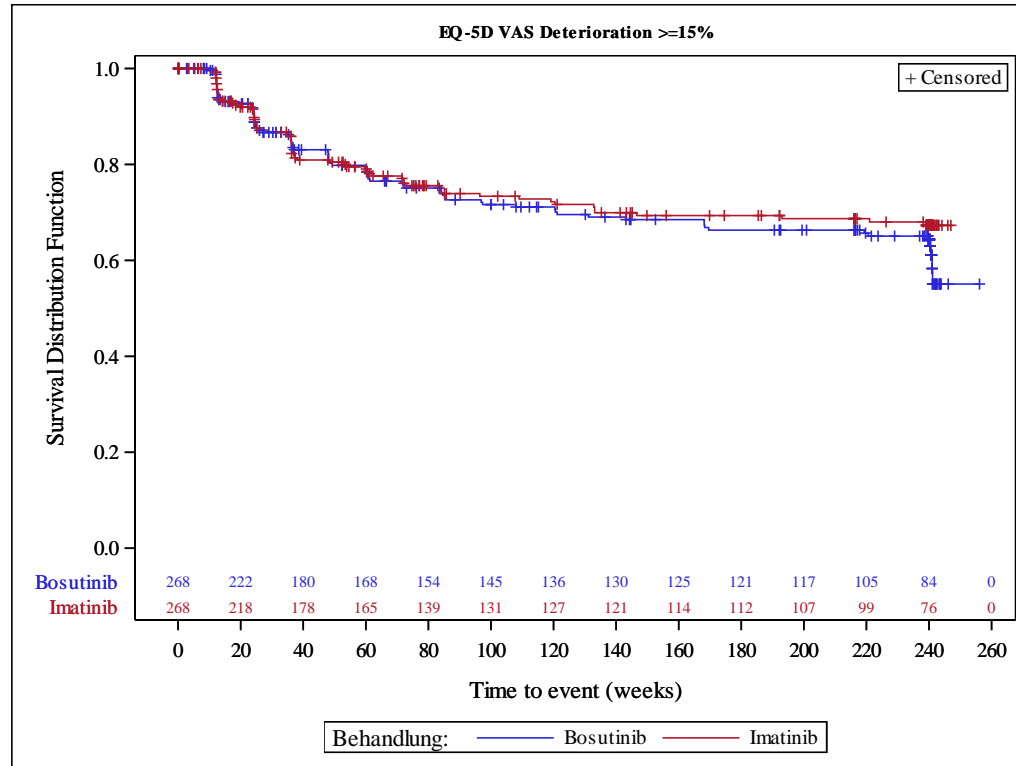
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in EQ-5D VAS (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33 (Anhang): Summary of EQ-5D VAS Score and Change from Baseline by Visit (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of EQ-5D VAS Score and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score | Visit                   | Bosutinib (N=268) |              |                      |             | Imatinib (N=268) |              |                      |              |
|----------------|-------------------------|-------------------|--------------|----------------------|-------------|------------------|--------------|----------------------|--------------|
|                |                         | Value at Visit    |              | Change from Baseline |             | Value at Visit   |              | Change from Baseline |              |
|                |                         | N                 | Mean (SD)    | N                    | Mean (SD)   | N                | Mean (SD)    | N                    | Mean (SD)    |
| EQ-5D VAS      | Baseline                | 261               | 75.2 (19.81) |                      |             | 259              | 72.3 (23.13) |                      |              |
|                | Month 3                 | 238               | 81.3 (14.36) | 231                  | 5.1 (17.17) | 248              | 79.0 (17.68) | 245                  | 6.7 (19.99)  |
|                | Month 6                 | 231               | 80.0 (17.28) | 224                  | 4.0 (16.94) | 223              | 79.7 (16.81) | 219                  | 6.2 (21.46)  |
|                | Month 9                 | 211               | 80.9 (16.32) | 205                  | 4.0 (15.21) | 209              | 83.1 (60.30) | 205                  | 10.2 (62.94) |
|                | Month 12                | 209               | 80.7 (16.43) | 204                  | 4.1 (17.74) | 214              | 82.3 (16.33) | 210                  | 8.7 (21.06)  |
|                | Month 15 (Fu Month 3)   | 204               | 81.6 (15.26) | 198                  | 4.3 (16.81) | 192              | 82.9 (15.44) | 189                  | 8.9 (18.77)  |
|                | Month 18 (Fu Month 6)   | 202               | 81.8 (15.79) | 196                  | 4.8 (16.33) | 187              | 82.8 (15.33) | 183                  | 7.5 (20.66)  |
|                | Month 21 (Fu Month 9)   | 199               | 81.6 (16.25) | 194                  | 4.8 (17.30) | 178              | 83.3 (13.66) | 174                  | 8.3 (18.88)  |
|                | Month 24 (Fu Month 12)  | 199               | 81.8 (17.07) | 193                  | 5.4 (18.72) | 174              | 82.5 (15.18) | 170                  | 7.1 (20.88)  |
|                | Month 27 (Fu Month 15)  | 182               | 82.9 (15.60) | 179                  | 5.6 (16.59) | 172              | 83.9 (13.05) | 169                  | 9.0 (20.33)  |
|                | Month 30 (Fu Month 18)  | 183               | 83.4 (15.54) | 179                  | 6.3 (16.71) | 168              | 83.9 (12.72) | 165                  | 8.8 (21.21)  |
|                | Month 33 (Fu Month 21)  | 175               | 83.3 (14.97) | 171                  | 5.7 (15.33) | 171              | 82.9 (14.48) | 168                  | 7.7 (21.42)  |
|                | Month 36 (Fu Month 24)  | 177               | 84.4 (13.83) | 173                  | 6.9 (15.24) | 161              | 83.9 (13.13) | 158                  | 7.8 (20.65)  |
|                | Month 42 (Fu Month 30)  | 169               | 83.5 (14.35) | 166                  | 5.1 (15.71) | 157              | 83.6 (14.54) | 154                  | 6.4 (20.95)  |
|                | Month 48 (Fu Month 36)  | 164               | 83.9 (14.07) | 161                  | 6.2 (16.50) | 158              | 83.8 (12.34) | 155                  | 8.2 (20.10)  |
|                | Month 54 (Fu Month 42)  | 158               | 83.3 (14.12) | 156                  | 5.5 (16.51) | 154              | 83.4 (15.09) | 151                  | 8.0 (21.59)  |
|                | Month 60 (Fu Month 48)  | 1                 | 67.0 ( - )   | 1                    | 37.0 ( - )  | 1                | 95.0 ( - )   | 1                    | 0.0 ( - )    |
|                | Early Discontinuation   | 86                | 72.4 (22.53) | 83                   | 0.7 (22.74) | 83               | 73.6 (19.46) | 81                   | 5.8 (21.99)  |
|                | Conclusion Of Treatment | 140               | 82.9 (17.15) | 137                  | 5.6 (18.86) | 141              | 83.7 (14.44) | 139                  | 7.4 (20.52)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34 (Anhang): Summary of Model Estimated Change from Baseline for EQ-5D VAS (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for EQ-5D VAS (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |             | Imatinib (N=268) |           |             | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value             | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value             |        |
|----------------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------|
|                |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE) | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE) |                                |                     |                       |                     |        |
| EQ-5D VAS      | Month 3                |                   |           | 5.36 (0.98) |                  |           | 4.38 (0.96) | 0.98 (-1.55, 3.51)             | 0.4454              |                       |                     |        |
|                | Month 6                |                   |           | 4.62 (1.03) |                  |           | 4.31 (1.04) | 0.31 (-2.41, 3.04)             | 0.8212              |                       |                     |        |
|                | Month 9                |                   |           | 5.45 (3.11) |                  |           | 8.22 (3.10) | -2.77 (-11.35, 5.81)           | 0.5261              |                       |                     |        |
|                | Month 12               |                   |           | 4.78 (1.05) |                  |           | 6.41 (1.04) | -1.63 (-4.38, 1.12)            | 0.2441              |                       |                     |        |
|                | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 5.50 (0.95) |                  |           | 7.22 (0.96) | -1.71 (-4.20, 0.78)            | 0.1774              |                       |                     |        |
|                | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 6.21 (1.03) |                  |           | 6.07 (1.04) | 0.15 (-2.57, 2.86)             | 0.9163              |                       |                     |        |
|                | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 5.81 (0.97) |                  |           | 7.11 (1.00) | -1.30 (-3.88, 1.29)            | 0.3239              |                       |                     |        |
|                | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 6.00 (1.09) |                  |           | 6.15 (1.12) | -0.14 (-3.08, 2.79)            | 0.9237              |                       |                     |        |
|                | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | 6.73 (1.00) |                  |           | 7.43 (1.02) | -0.70 (-3.35, 1.96)            | 0.6046              |                       |                     |        |
|                | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 7.08 (1.03) |                  |           | 6.94 (1.05) | 0.14 (-2.61, 2.89)             | 0.9191              |                       |                     |        |
|                | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 6.58 (1.03) |                  |           | 6.45 (1.04) | 0.13 (-2.59, 2.85)             | 0.9239              |                       |                     |        |
|                | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 7.73 (0.97) |                  |           | 8.00 (1.00) | -0.27 (-2.86, 2.32)            | 0.8368              |                       |                     |        |
|                | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 6.21 (1.08) |                  |           | 7.12 (1.11) | -0.91 (-3.83, 2.00)            | 0.5376              |                       |                     |        |
|                | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 6.74 (0.96) |                  |           | 7.42 (0.98) | -0.68 (-3.23, 1.87)            | 0.5994              |                       |                     |        |
|                | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | 5.91 (1.17) |                  |           | 6.53 (1.18) | -0.61 (-3.76, 2.54)            | 0.7020              |                       |                     |        |
|                | Overall                |                   | 240       | 28          | 6.05 (0.83)      | 251       | 17          | 6.65 (0.84)                    | -0.60 (-2.74, 1.53) | 0.5804                | -0.05 (-0.22, 0.13) | 0.6114 |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

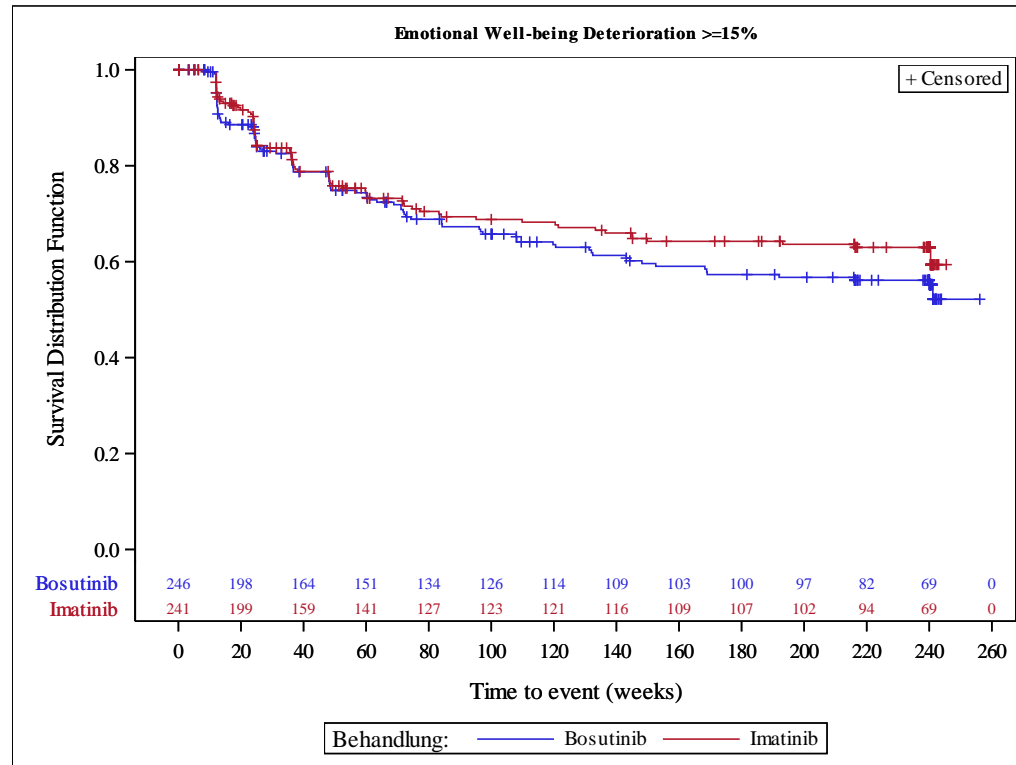
**Anhang 4-G7: FACT-Leu**



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 16 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)

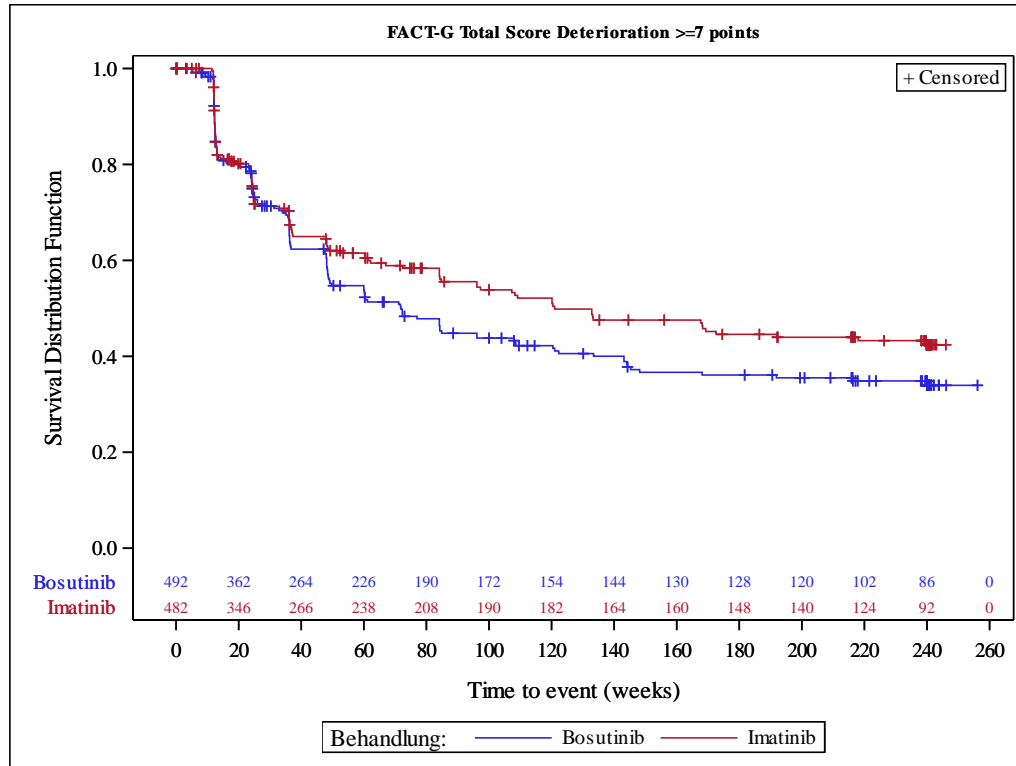
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

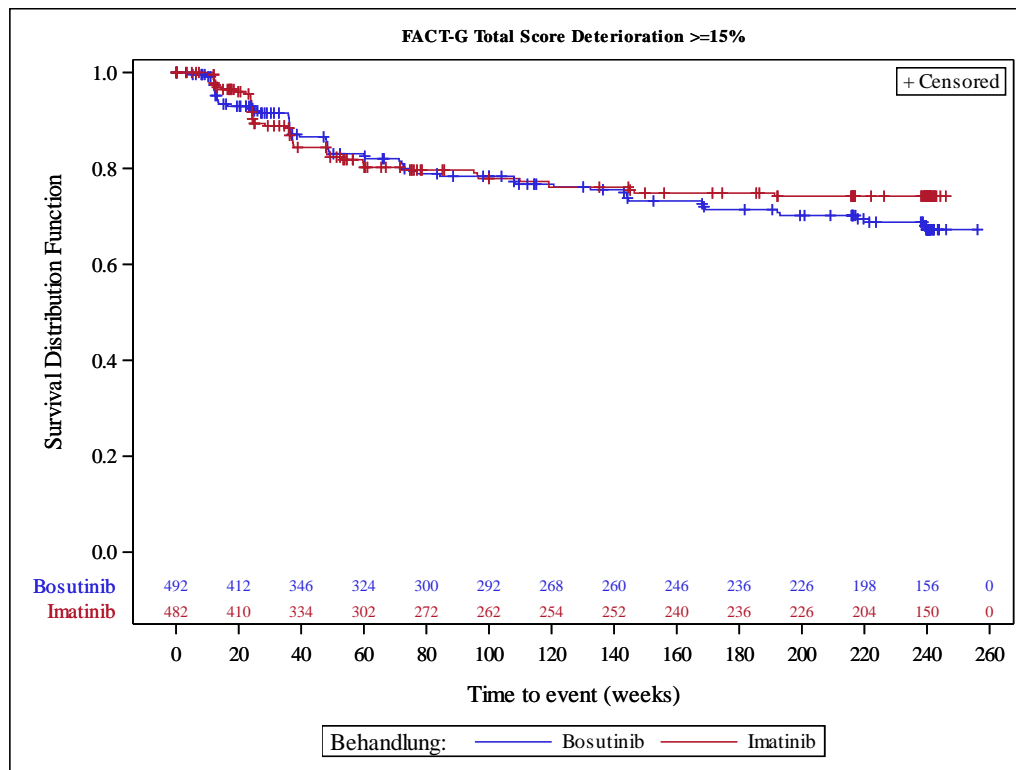
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

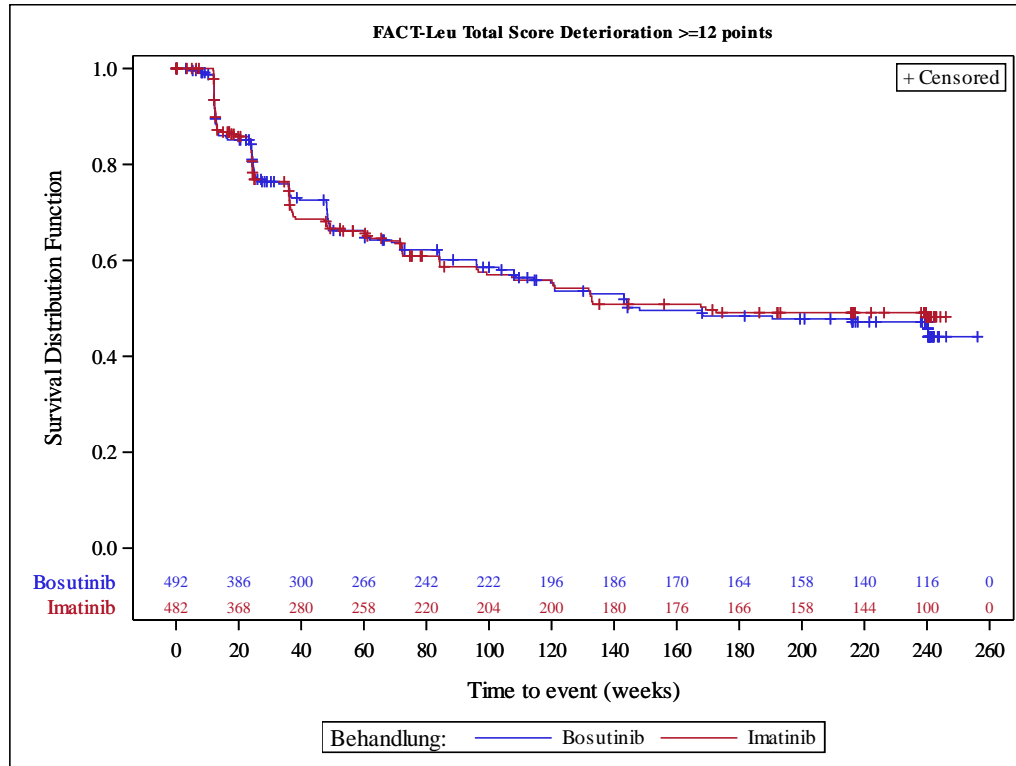
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

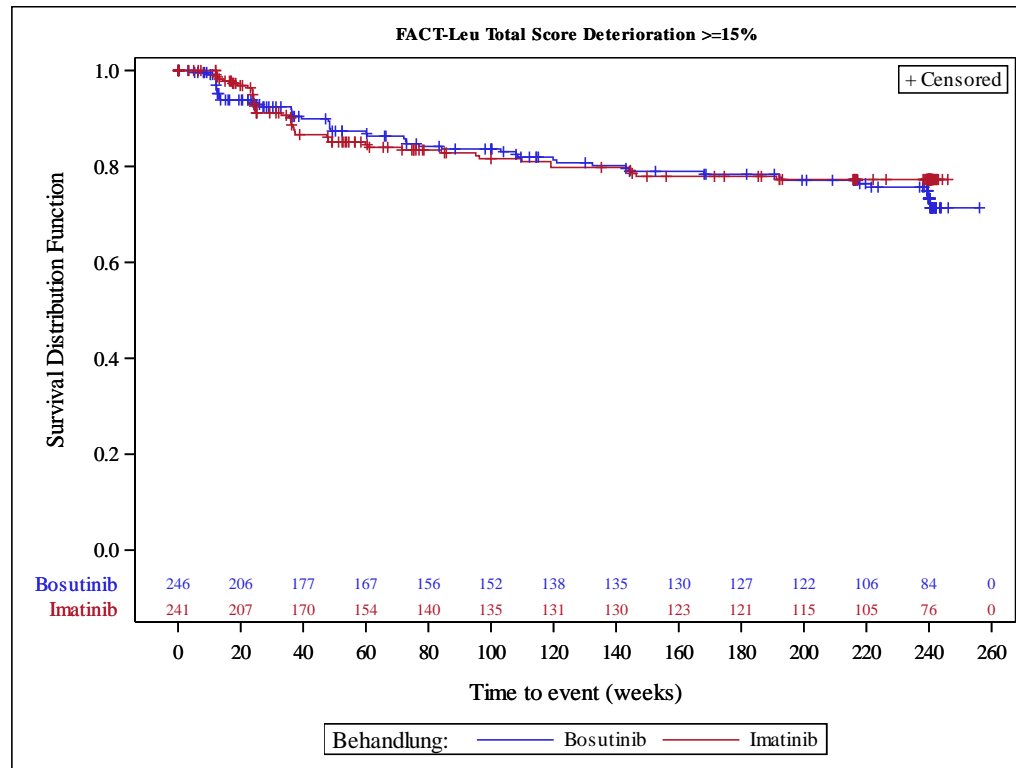
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

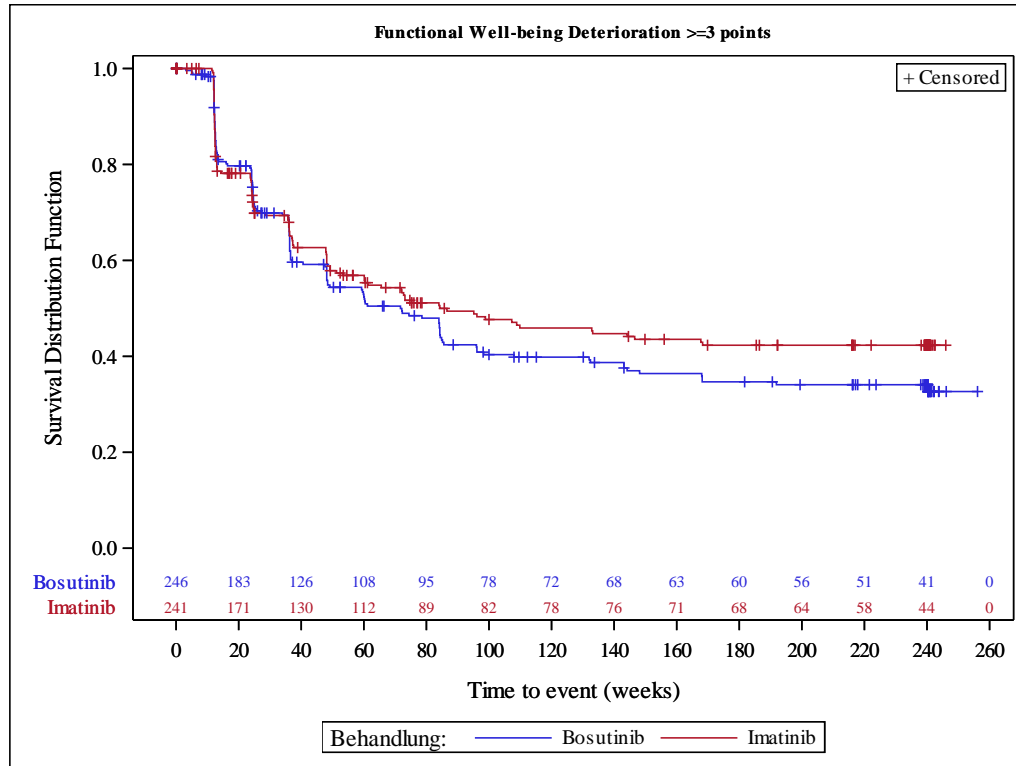
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

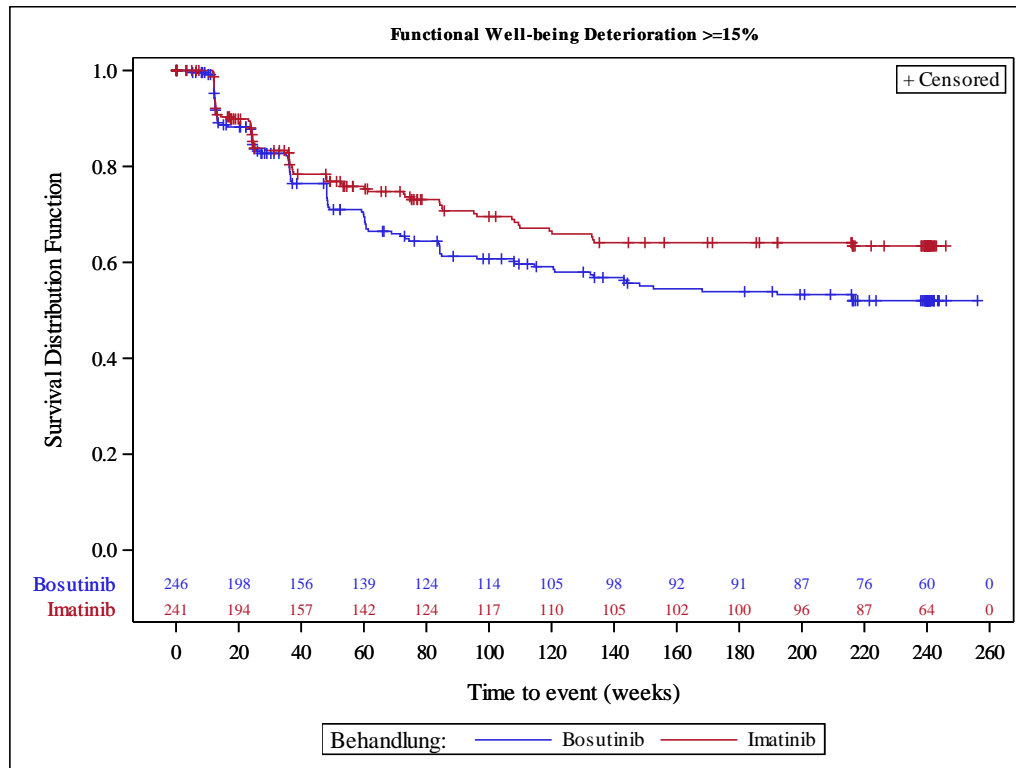
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

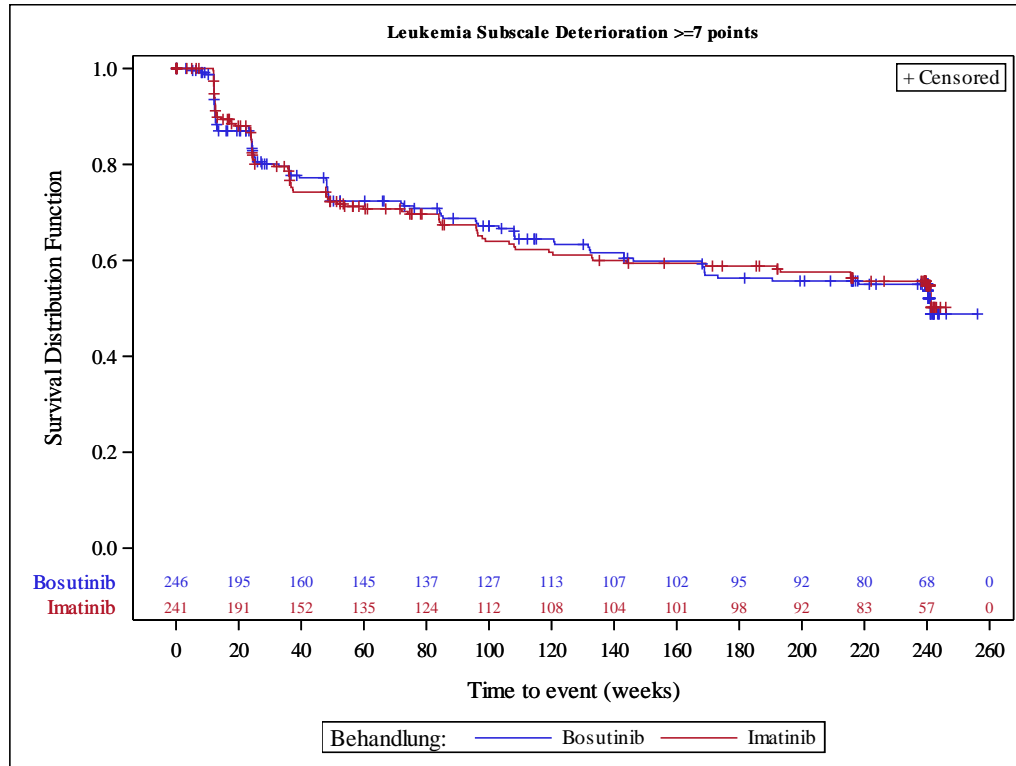
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

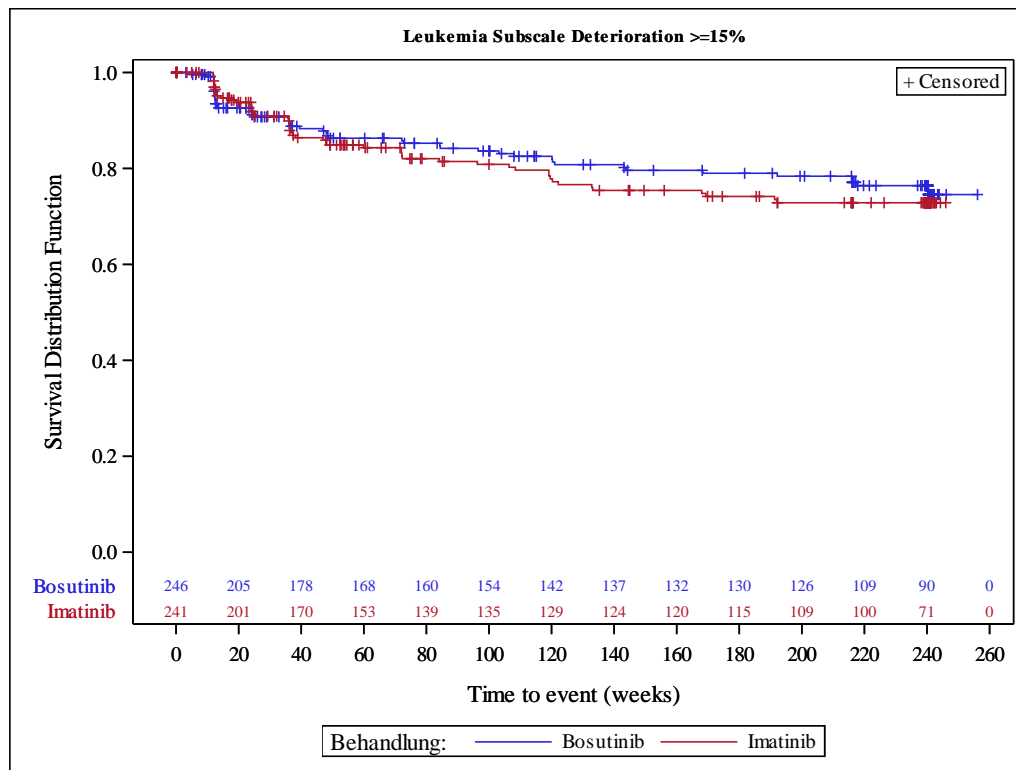


Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

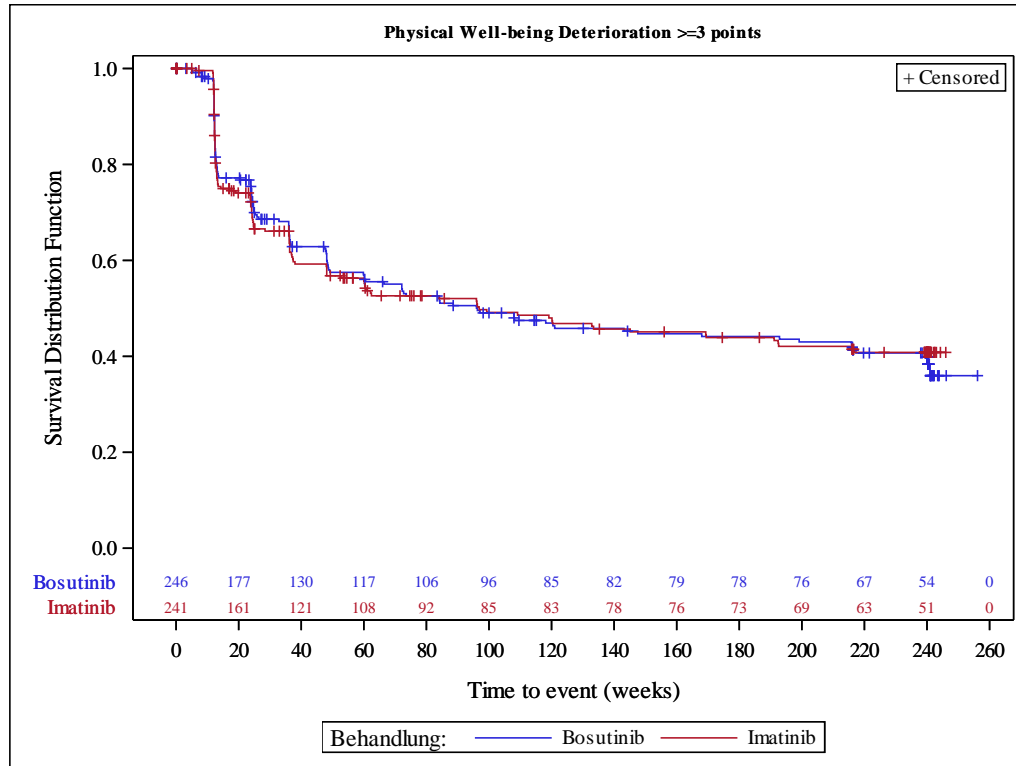
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

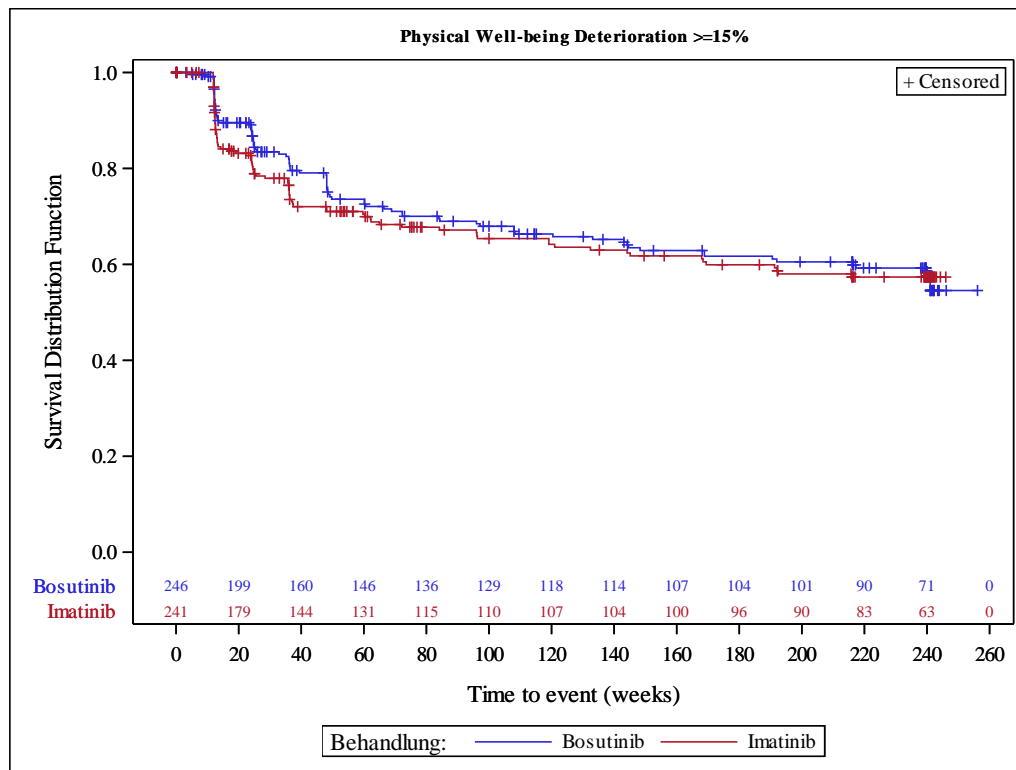
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

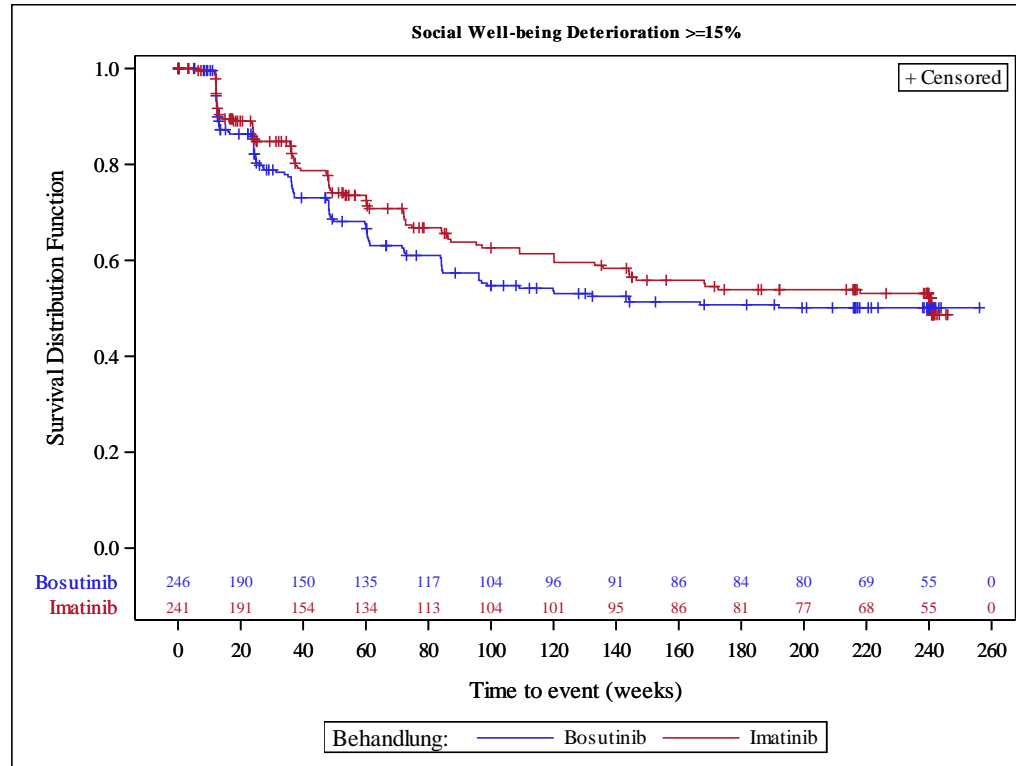
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

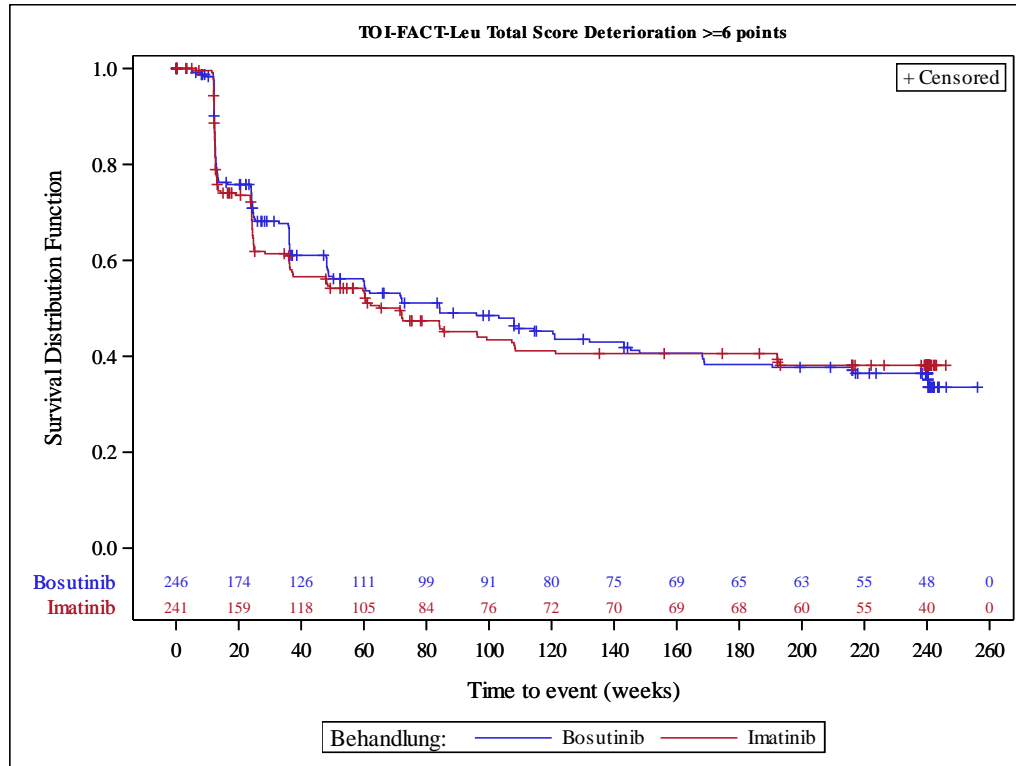
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

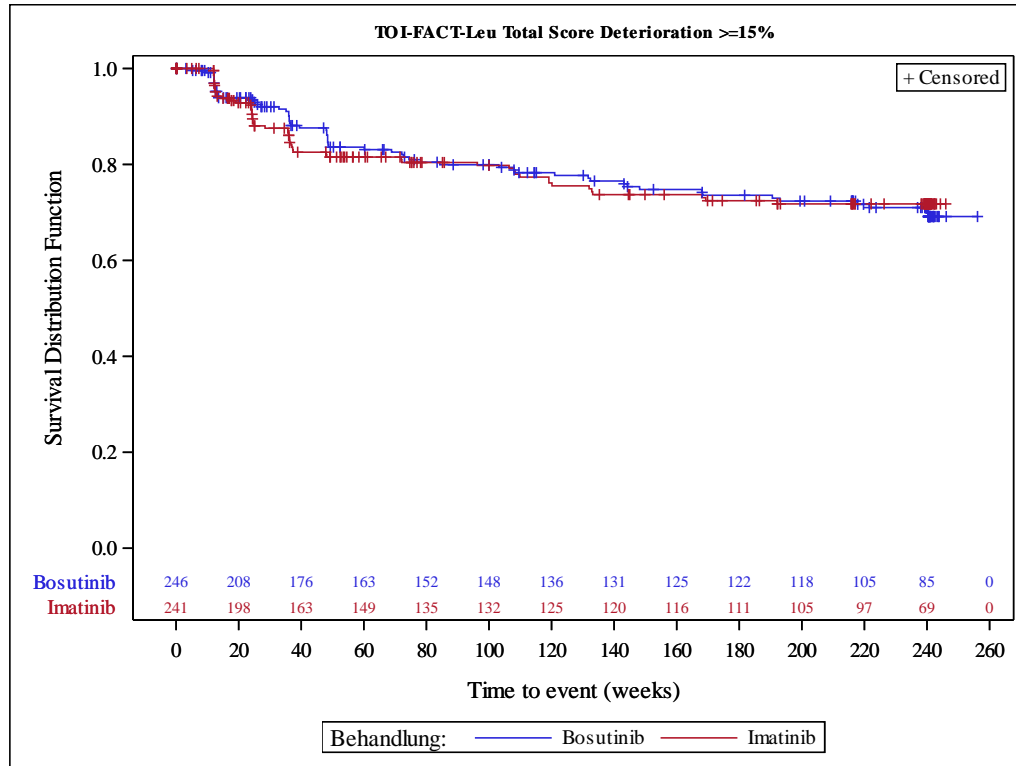
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (mITT)  
 mITT Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35 (Anhang): Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Emotional Well-being Deterioration >=2 points       |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 145 ( 54.1)          | 145 ( 54.1)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 123 ( 45.9)          | 123 ( 45.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 25.0 ( 24.1, 36.3)   | 24.3 ( 24.1, 25.1)  |
| Median (95% CI)                                     | 84.0 ( 60.3, 121.0)  | 71.6 ( 48.1, 132.1) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.94 (0.74, 1.18)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5860               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.77, 1.22)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7772               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Emotional Well-being Deterioration >=15%            |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 95 ( 35.4)           | 83 ( 31.0)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 173 ( 64.6)          | 185 ( 69.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 60.3 ( 36.7, 84.3)   | 59.9 ( 36.7, 108.3) |
| Median (95% CI)                                     | NE ( 241.1, NE )     | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.17 (0.87, 1.57)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3002               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.15 (0.86, 1.54)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3532               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| FACT-G Total Score Deterioration >=3 points         |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 189 ( 70.5)          | 170 ( 63.4)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 79 ( 29.5)           | 98 ( 36.6)          |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 12.6 ( 12.3, 13.1)   | 12.6 ( 12.4, 13.0)  |
| Median (95% CI)                                     | 36.1 ( 24.7, 38.1)   | 36.9 ( 24.7, 60.3)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 190.6 ( 96.0, NE )   | NE (169.3, NE )     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.14 (0.92, 1.41)    |                     |
| p-value [c]   | 0.2152               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.15 (0.94, 1.42)    |                     |
| p-value [c]   | 0.1677               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268)  |
|---|----------------------|----------------------|
| FACT-G Total Score Deterioration >=7 points         |                      |                      |
| Number of subjects with events, n (%)               | 153 ( 57.1)          | 135 ( 50.4)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 115 ( 42.9)          | 133 ( 49.6)          |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                      |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 24.3 ( 13.6, 34.0)   | 24.1 ( 13.6, 28.4)   |
| Median (95% CI)                                     | 71.7 ( 48.6, 96.1)   | 120.1 ( 72.4, 192.0) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE (243.1, NE )      |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.18 (0.93, 1.49)    |                      |
| p-value [c]   | 0.1677               |                      |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.18 (0.94, 1.49)    |                      |
| p-value [c]   | 0.1530               |                      |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| FACT-G Total Score Deterioration >=15%              |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 69 ( 25.7)           | 56 ( 20.9)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 199 ( 74.3)          | 212 ( 79.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 132.4 ( 72.6, 221.6) | 146.4 ( 83.4, NE )  |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.25 (0.87, 1.78)    |                     |
| p-value [c]   | 0.2218               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.22 (0.86, 1.74)    |                     |
| p-value [c]   | 0.2594               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| FACT-Leu Total Score Deterioration >=6 points       |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 171 ( 63.8)          | 158 ( 59.0)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 97 ( 36.2)           | 110 ( 41.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 20.3 ( 12.6, 24.3)   | 13.3 ( 12.6, 24.0)  |
| Median (95% CI)                                     | 59.6 ( 36.4, 71.9)   | 60.1 ( 36.3, 84.1)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE (168.3, NE )      | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.06 (0.85, 1.31)    |                     |
| p-value [c]   | 0.6224               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.07 (0.86, 1.33)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5329               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| FACT-Leu Total Score Deterioration >=12 points      |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 122 ( 45.5)          | 117 ( 43.7)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 146 ( 54.5)          | 151 ( 56.3)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 36.3 ( 24.6, 48.3)   | 35.7 ( 24.1, 37.0)  |
| Median (95% CI)                                     | 148.1 (108.6, NE )   | 172.6 (107.3, NE )  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.78, 1.30)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9861               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.03 (0.80, 1.33)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8144               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| FACT-Leu Total Score Deterioration >=15%            |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 55 ( 20.5)           | 49 ( 18.3)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 213 ( 79.5)          | 219 ( 81.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 239.9 (121.0, NE )   | NE (109.9, NE )     |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.13 (0.77, 1.66)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5390               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.10 (0.75, 1.62)    |                     |
| p-value [c]   | 0.6163               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Functional Well-being Deterioration >=2 points      |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 175 ( 65.3)          | 159 ( 59.3)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 93 ( 34.7)           | 109 ( 40.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 13.0 ( 12.4, 24.0)   | 12.7 ( 12.4, 19.0)  |
| Median (95% CI)                                     | 48.1 ( 36.3, 60.1)   | 49.1 ( 36.1, 72.1)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 240.6 (143.1, NE )   | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.12 (0.90, 1.39)    |                     |
| p-value [c]   | 0.2981               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.11 (0.89, 1.37)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3518               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Functional Well-being Deterioration >=3 points      |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 156 ( 58.2)          | 136 ( 50.7)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 112 ( 41.8)          | 132 ( 49.3)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 24.4 ( 16.0, 34.0)   | 24.1 ( 12.9, 28.4)  |
| Median (95% CI)                                     | 60.4 ( 48.1, 84.4)   | 86.6 ( 60.1, 146.6) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.17 (0.93, 1.48)    |                     |
| p-value [c]   | 0.1738               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.17 (0.93, 1.48)    |                     |
| p-value [c]   | 0.1704               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Functional Well-being Deterioration >=15%           |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 108 ( 40.3)          | 84 ( 31.3)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 160 ( 59.7)          | 184 ( 68.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 48.1 ( 36.1, 60.0)   | 61.3 ( 36.1, 108.1) |
| Median (95% CI)                                     | NE ( 133.4, NE )     | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.35 (1.01, 1.79)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0403               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.33 (1.00, 1.77)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0486               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Leukemia Subscale Deterioration >=4 points          |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 141 ( 52.6)          | 142 ( 53.0)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 127 ( 47.4)          | 126 ( 47.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 24.7 ( 24.0, 36.1)   | 24.1 ( 13.4, 24.4)  |
| Median (95% CI)                                     | 108.1 ( 72.1, 168.1) | 72.1 ( 48.4, 121.0) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.92 (0.73, 1.16)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4783               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.93 (0.73, 1.17)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5196               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Leukemia Subscale Deterioration >=7 points          |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 100 ( 37.3)          | 100 ( 37.3)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 168 ( 62.7)          | 168 ( 62.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 48.6 ( 36.1, 95.7)   | 37.0 ( 24.7, 80.0)  |
| Median (95% CI)                                     | NE (218.1, NE )      | NE (215.6, NE )     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.73, 1.28)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8138               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.74, 1.28)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8442               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Leukemia Subscale Deterioration >=15%               |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 52 ( 19.4)           | 57 ( 21.3)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 216 ( 80.6)          | 211 ( 78.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 240.4 (143.1, NE )   | 169.3 ( 96.3, NE )  |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.85 (0.58, 1.24)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3902               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.88 (0.60, 1.28)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5027               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Physical Well-being Deterioration >=2 points        |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 170 ( 63.4)          | 170 ( 63.4)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 98 ( 36.6)           | 98 ( 36.6)          |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 13.0 ( 12.4, 24.0)   | 12.7 ( 12.4, 14.3)  |
| Median (95% CI)                                     | 48.1 ( 36.1, 66.4)   | 36.6 ( 24.9, 52.7)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE (217.3, NE )      | NE (191.1, NE )     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.94 (0.76, 1.17)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5859               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.96 (0.77, 1.18)    |                     |
| p-value [c]   | 0.6715               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Physical Well-being Deterioration >=3 points        |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 138 ( 51.5)          | 140 ( 52.2)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 130 ( 48.5)          | 128 ( 47.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 24.1 ( 13.0, 32.9)   | 13.6 ( 12.6, 24.1)  |
| Median (95% CI)                                     | 108.0 ( 60.6, 216.3) | 96.1 ( 48.1, 169.3) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.91 (0.72, 1.15)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4156               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.94 (0.74, 1.18)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5761               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Physical Well-being Deterioration >=15%             |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 92 ( 34.3)           | 98 ( 36.6)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 176 ( 65.7)          | 170 ( 63.4)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 49.1 ( 36.3, 84.3)   | 36.1 ( 24.4, 60.3)  |
| Median (95% CI)                                     | NE (241.0, NE )      | NE (192.4, NE )     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.88 (0.66, 1.17)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3592               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.88 (0.66, 1.16)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3581               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Social Well-being Deterioration >=2 points          |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 168 ( 62.7)          | 158 ( 59.0)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 100 ( 37.3)          | 110 ( 41.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 12.7 ( 12.4, 23.6)   | 13.0 ( 12.4, 24.0)  |
| Median (95% CI)                                     | 47.4 ( 36.0, 60.4)   | 48.3 ( 36.4, 63.3)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 241.1 (143.9, NE )   | NE (240.4, NE )     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.08 (0.87, 1.35)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4719               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.10 (0.88, 1.36)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3909               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| Social Well-being Deterioration >=15%               |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 114 ( 42.5)          | 101 ( 37.7)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 154 ( 57.5)          | 167 ( 62.3)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 36.3 ( 24.9, 48.1)   | 53.3 ( 37.6, 72.3)  |
| Median (95% CI)                                     | 192.0 ( 95.6, NE )   | 240.9 (144.3, NE )  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.19 (0.91, 1.56)    |                     |
| p-value [c]   | 0.1938               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.18 (0.90, 1.55)    |                     |
| p-value [c]   | 0.2164               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| TOI-FACT-Leu Total Score Deterioration >=5 points   |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 158 ( 59.0)          | 154 ( 57.5)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 110 ( 41.0)          | 114 ( 42.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 13.4 ( 12.6, 24.1)   | 12.6 ( 12.4, 13.6)  |
| Median (95% CI)                                     | 60.1 ( 48.1, 90.1)   | 59.7 ( 36.3, 84.1)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE (240.4, NE )      | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.78, 1.21)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7897               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.99 (0.79, 1.24)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9254               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| TOI-FACT-Leu Total Score Deterioration >=6 points   |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 148 ( 55.2)          | 146 ( 54.5)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 120 ( 44.8)          | 122 ( 45.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 24.0 ( 12.9, 25.0)   | 13.1 ( 12.6, 24.1)  |
| Median (95% CI)                                     | 84.3 ( 59.9, 121.0)  | 62.1 ( 37.0, 99.3)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.93 (0.74, 1.18)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5553               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.96 (0.76, 1.20)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7026               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=268) |
|---|----------------------|---------------------|
| TOI-FACT-Leu Total Score Deterioration >=15%        |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)               | 62 ( 23.1)           | 62 ( 23.1)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 206 ( 76.9)          | 206 ( 76.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 168.0 ( 84.3, NE )   | 120.1 ( 72.0, NE )  |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.95 (0.67, 1.36)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7954               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.95 (0.67, 1.36)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7937               |                     |

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 17 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)

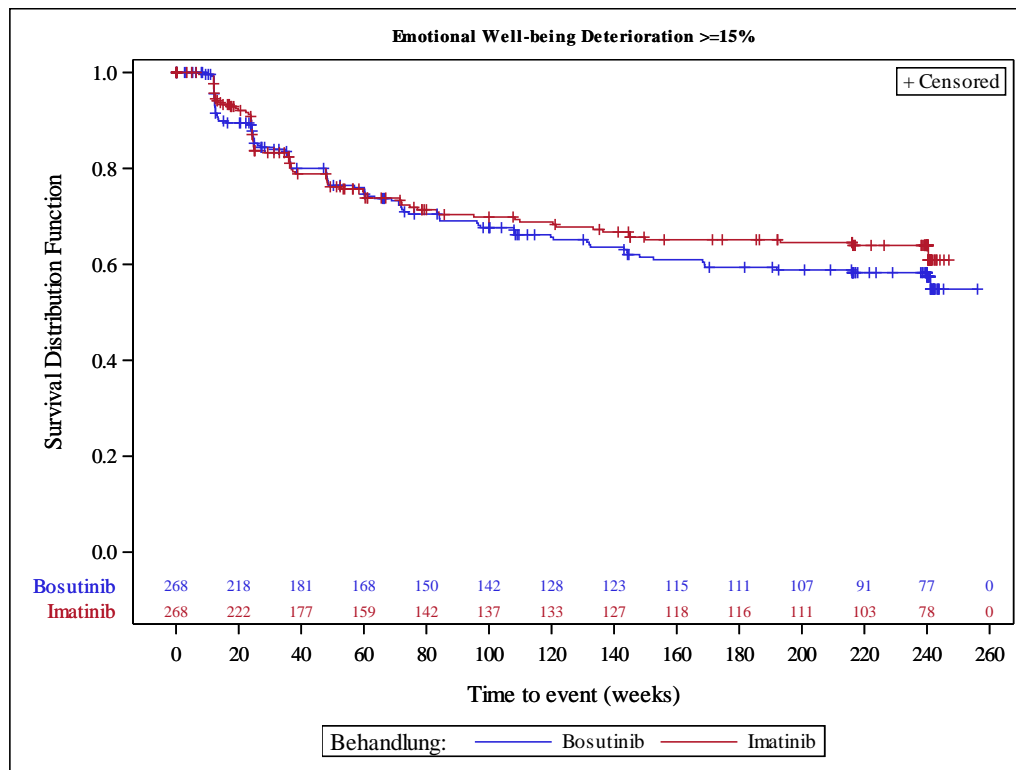
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

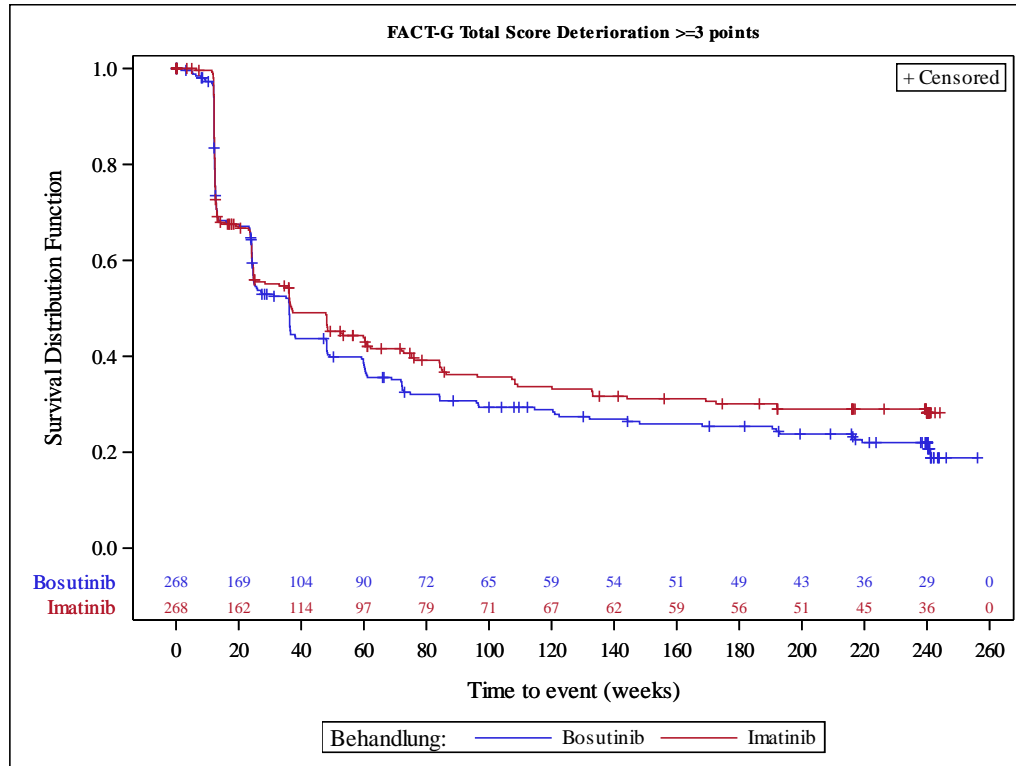
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

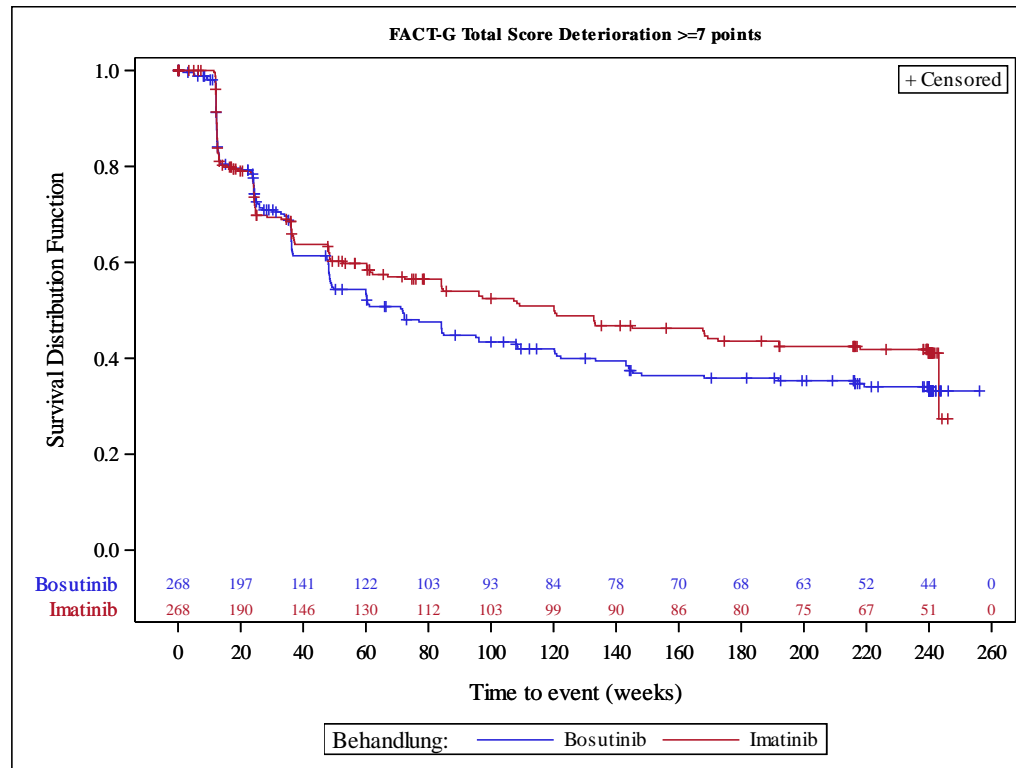
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

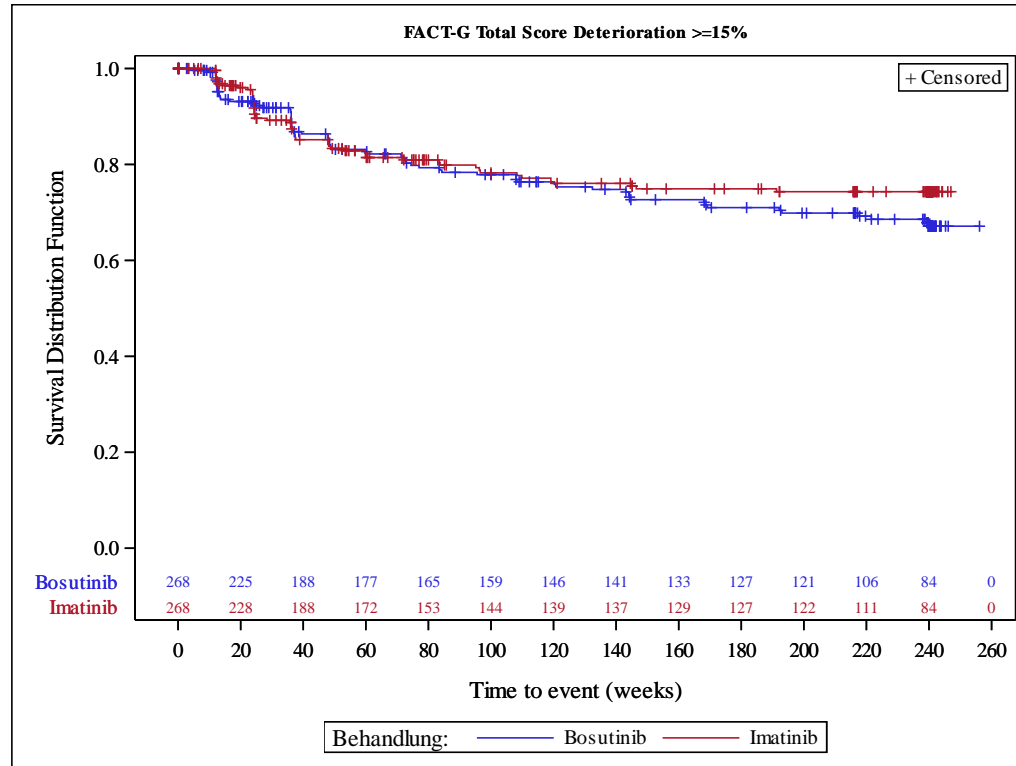


Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

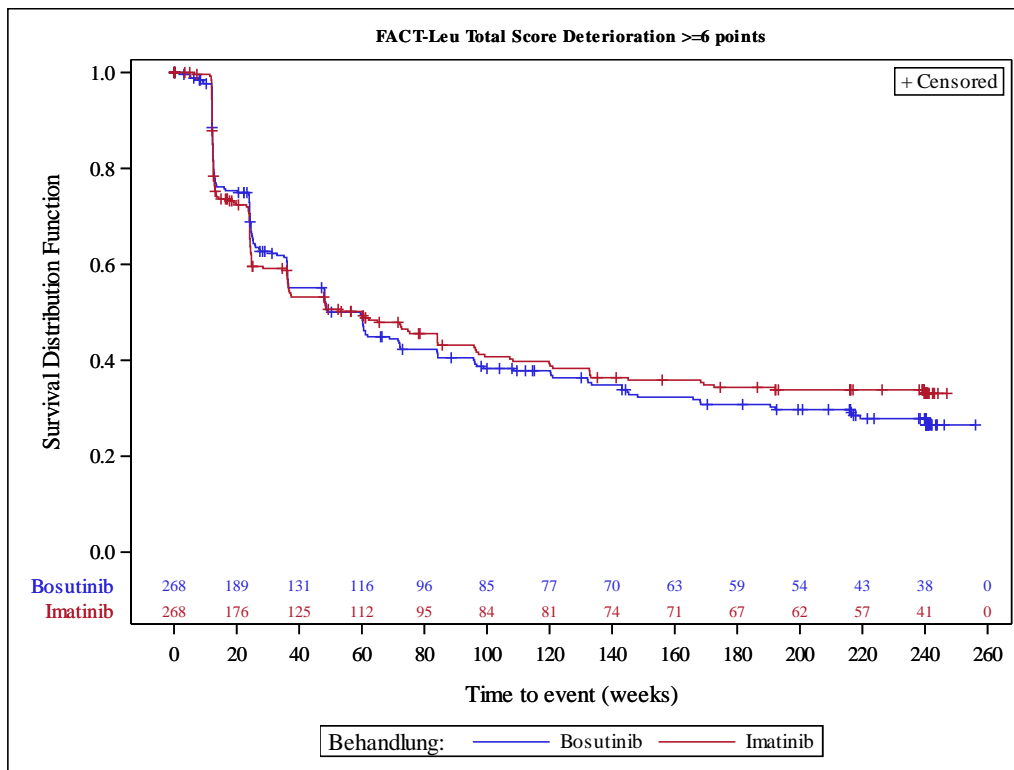
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

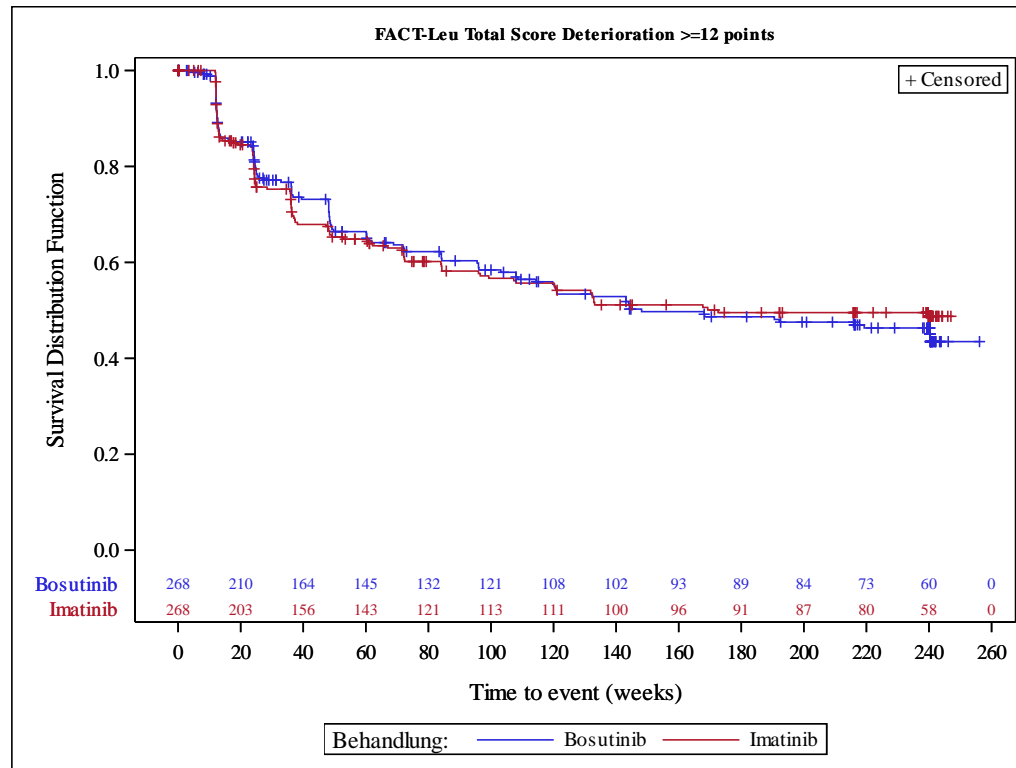
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

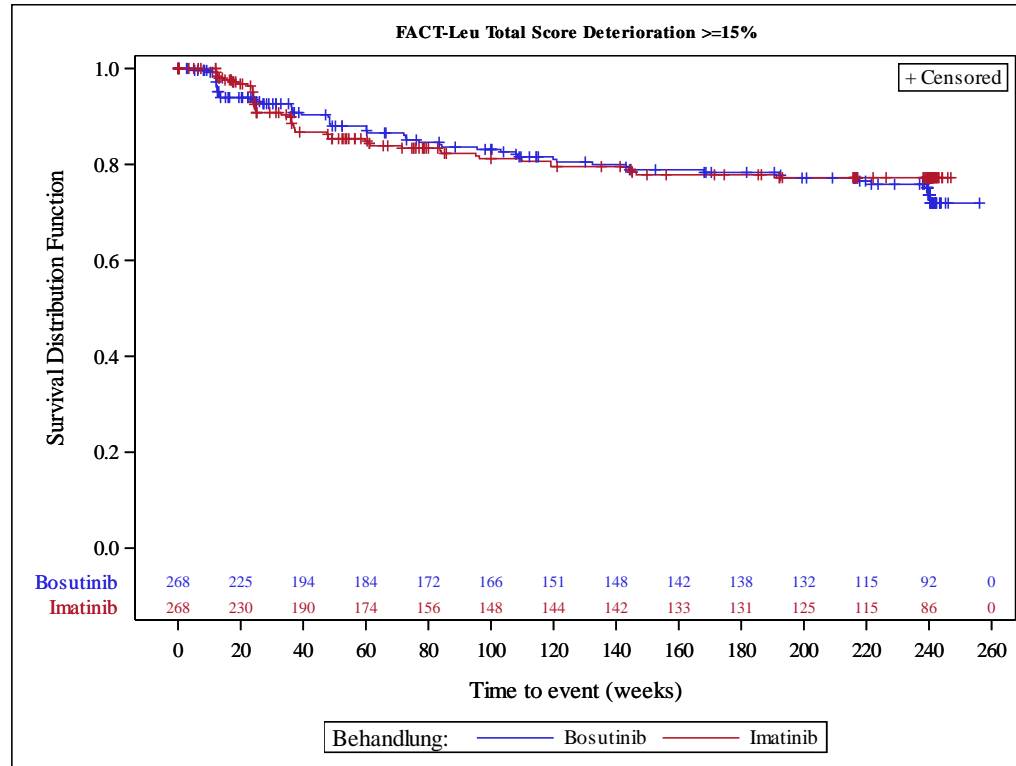
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

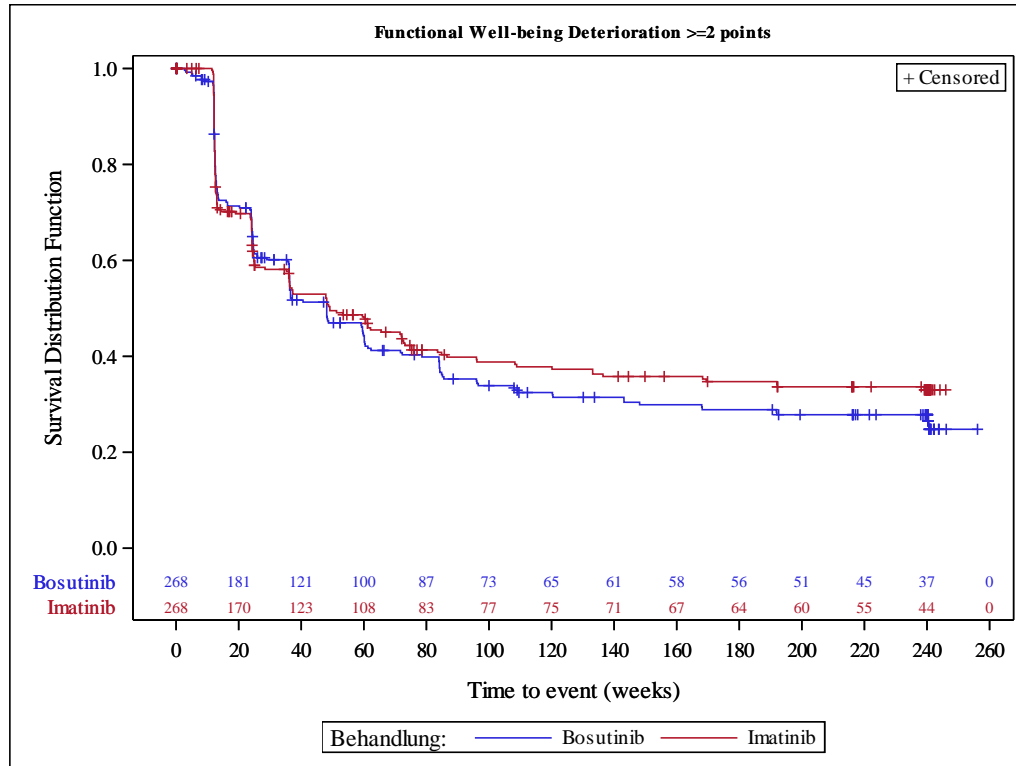
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

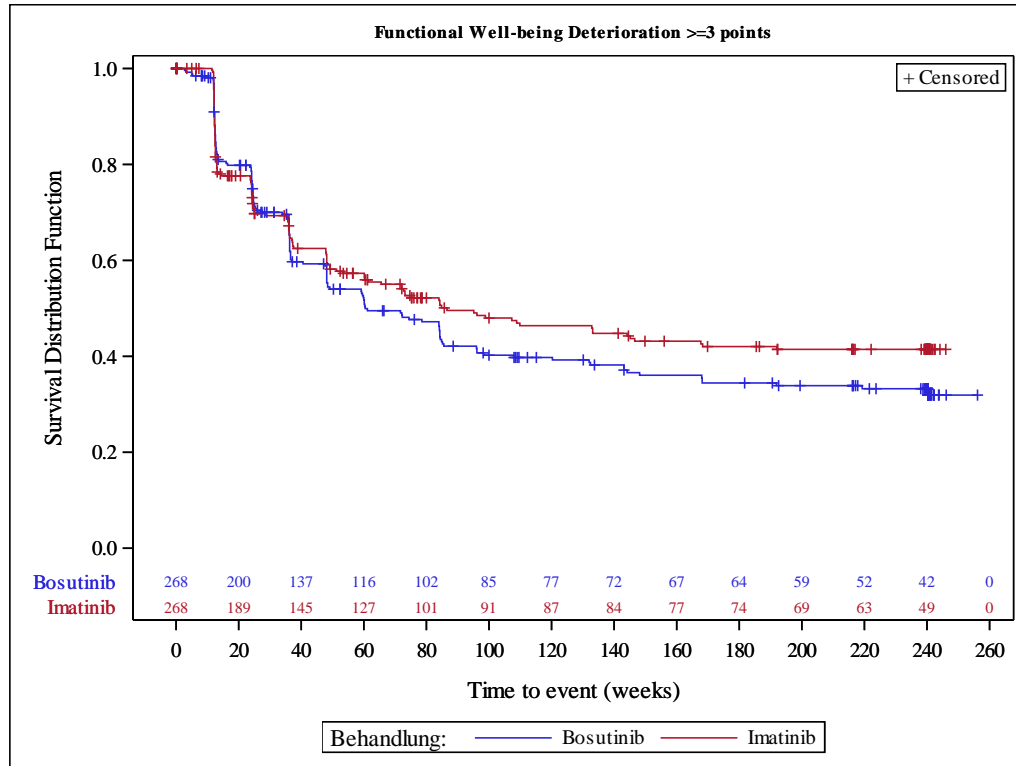
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

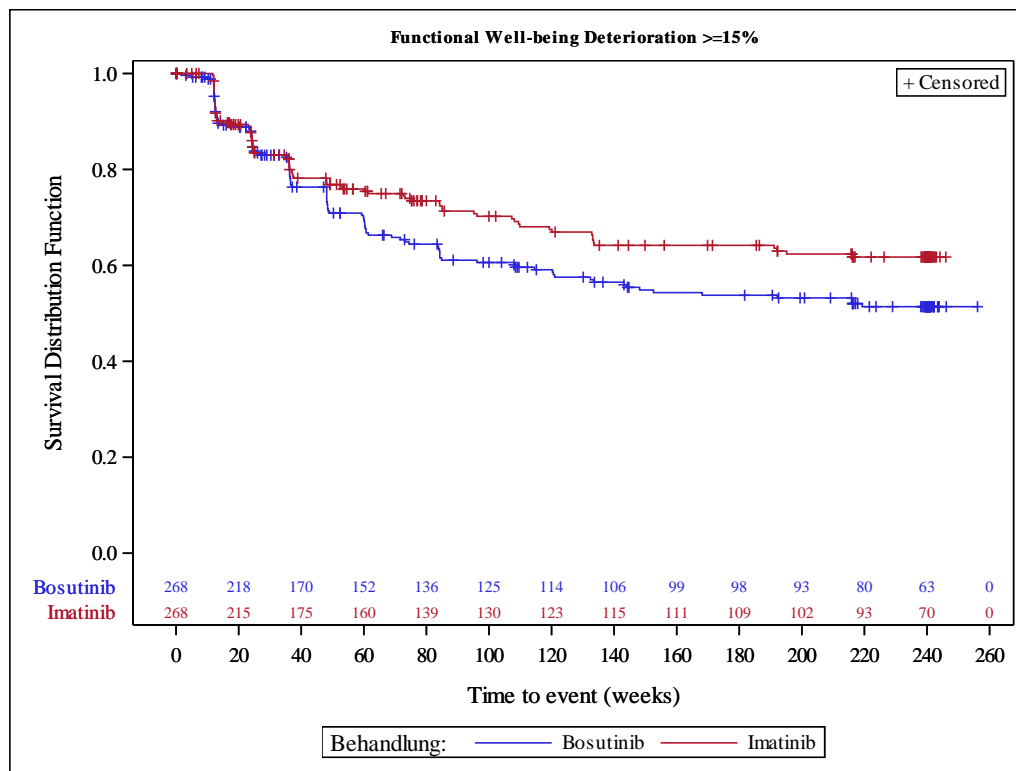
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

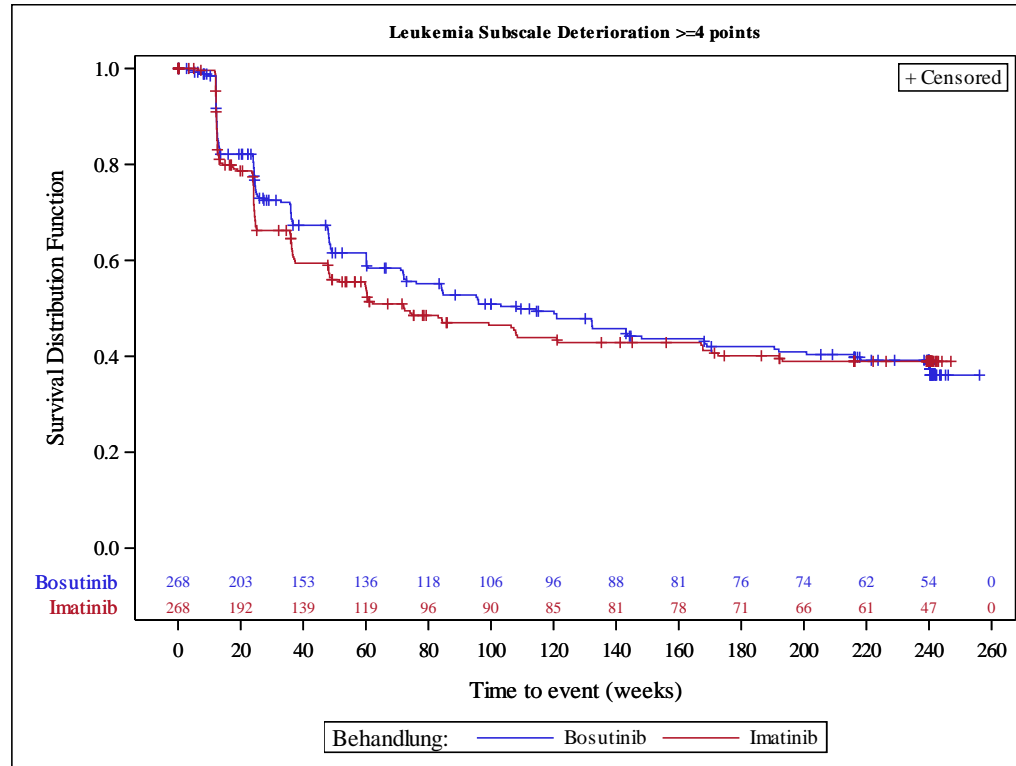
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

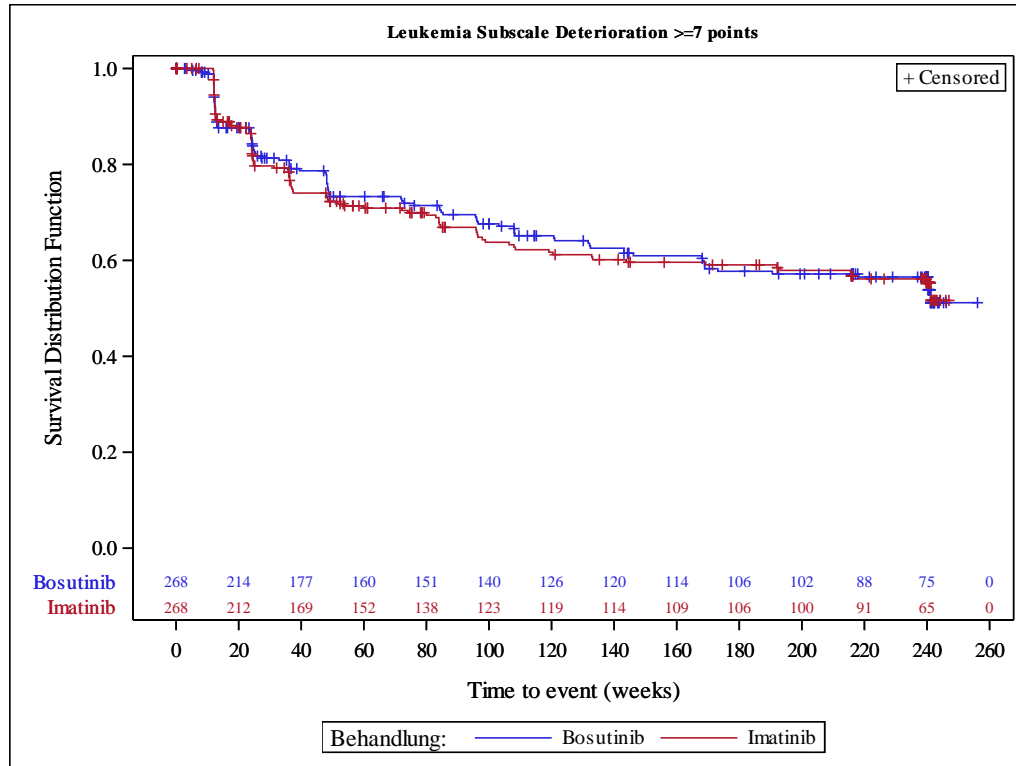


Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

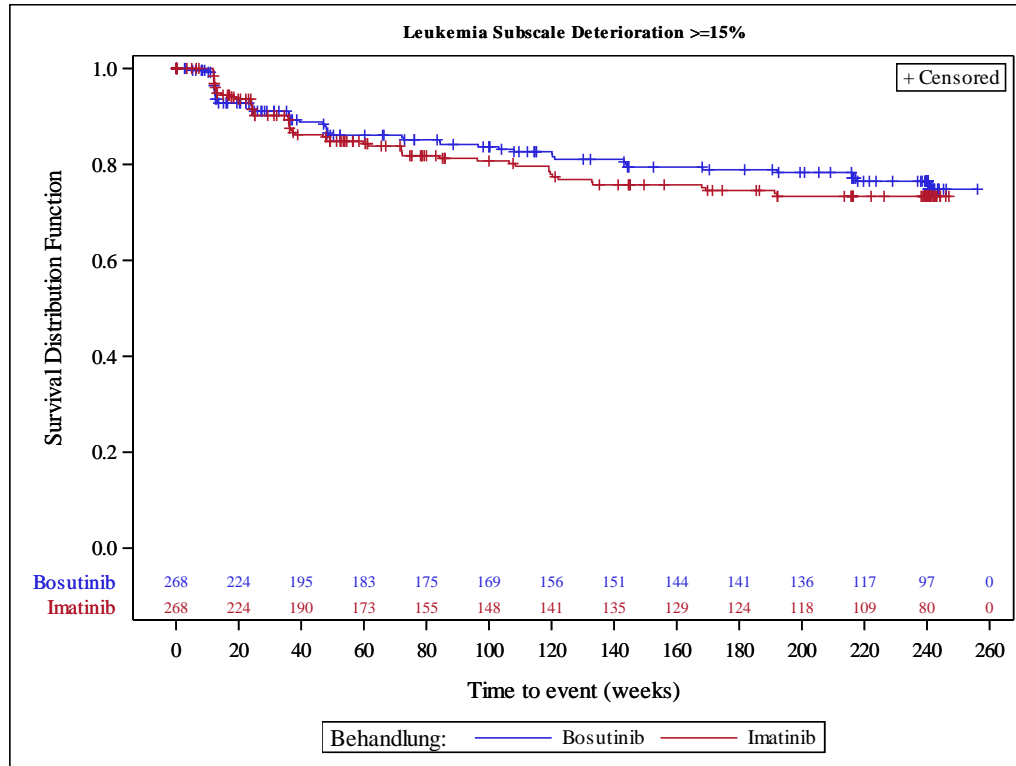
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

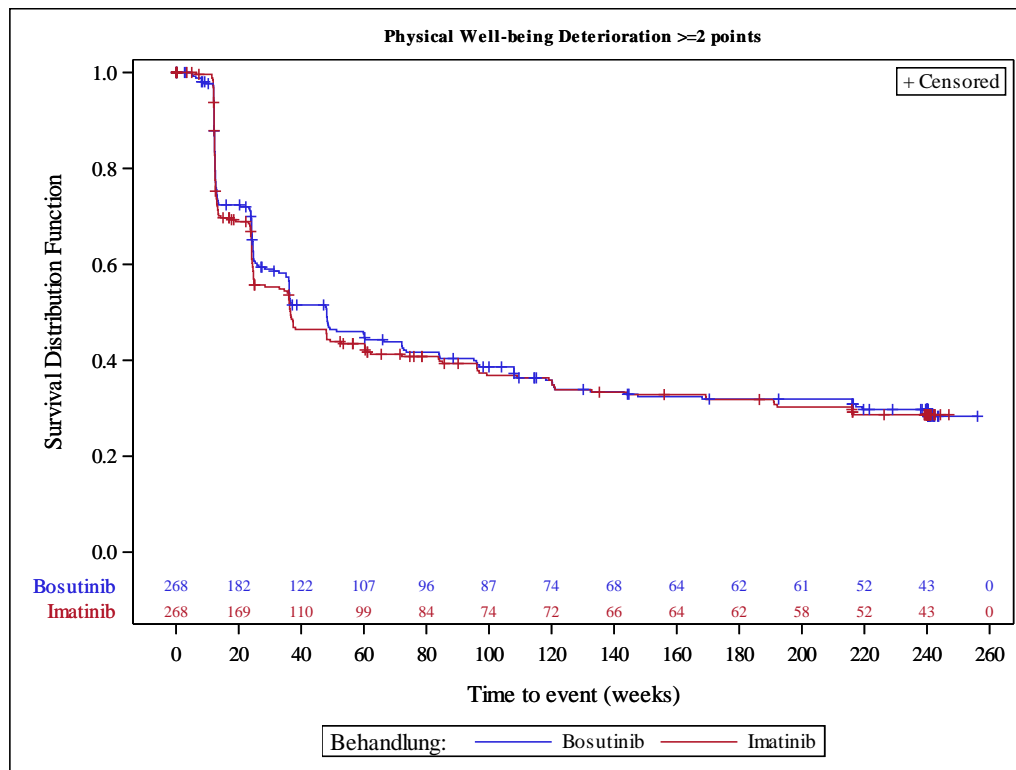
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

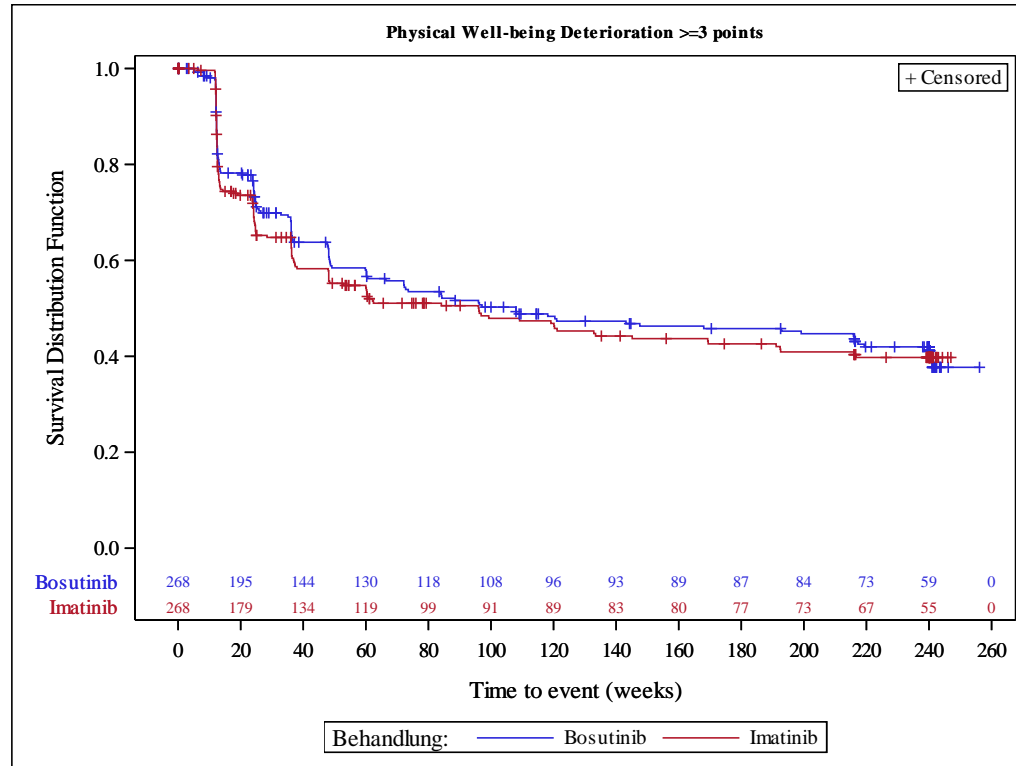
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

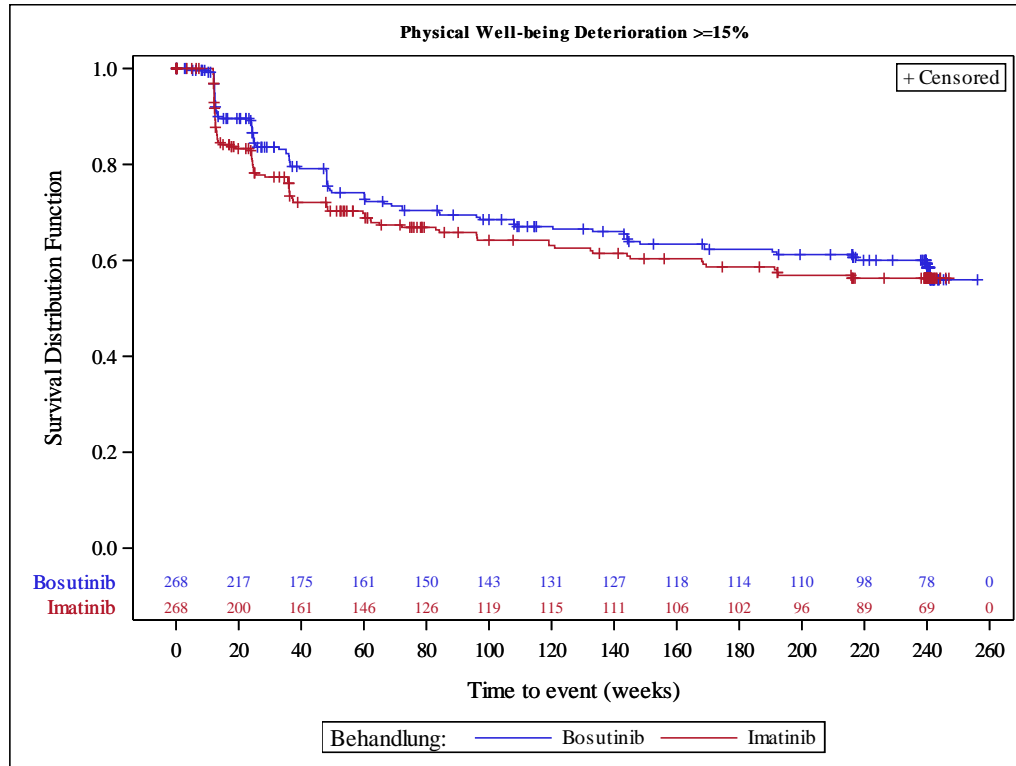
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

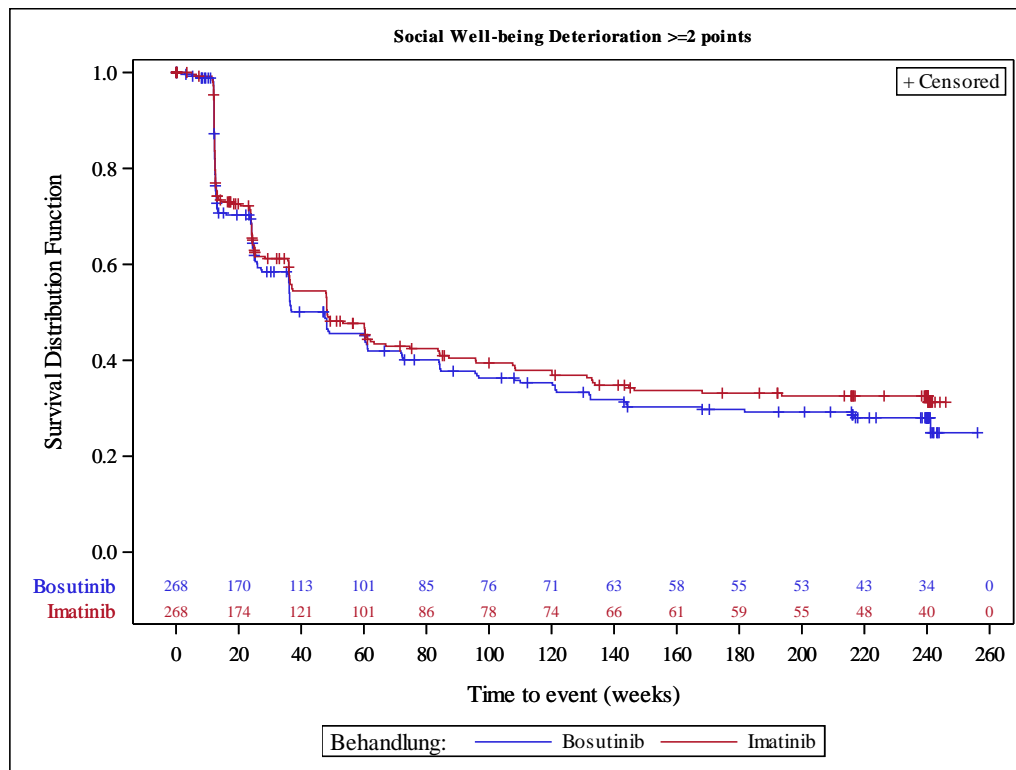
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

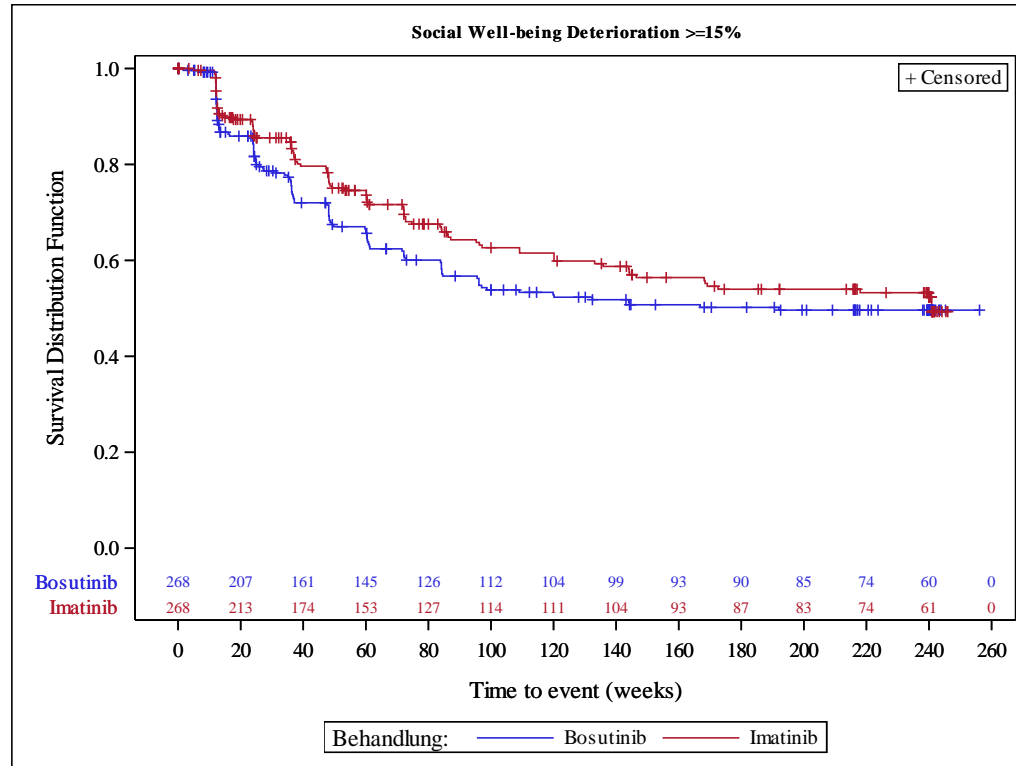
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

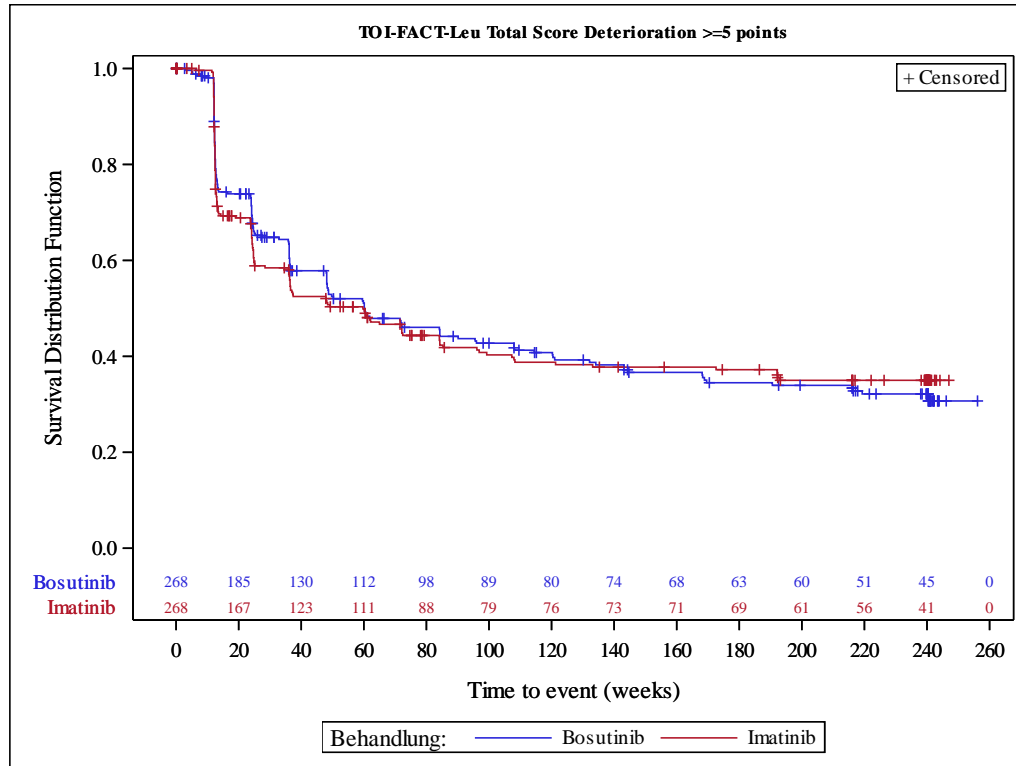
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

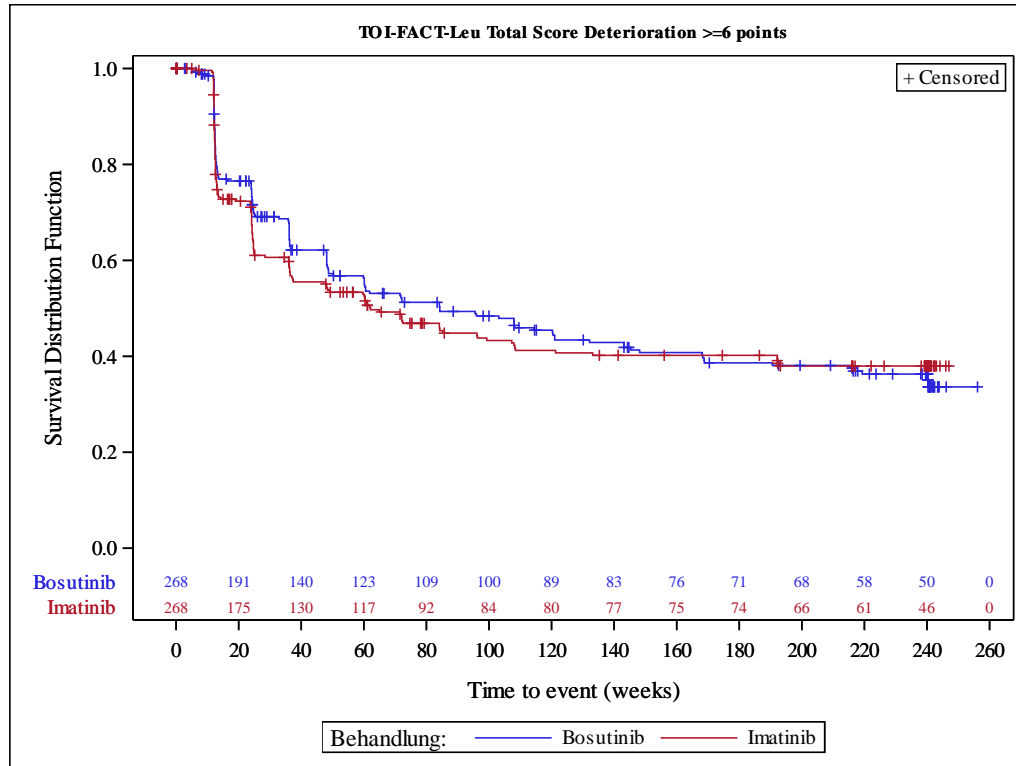


Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

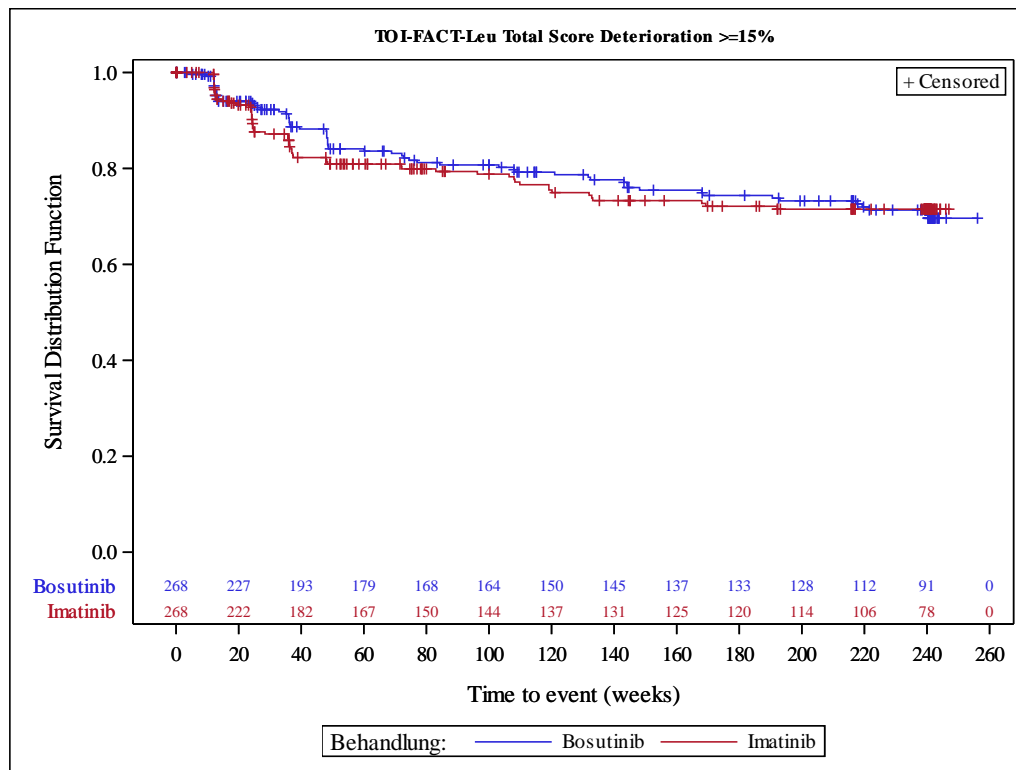
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to Deterioration in FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)



Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36 (Anhang): Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score     | Visit                   | Bosutinib (N=268) |              |                      |              | Imatinib (N=268) |              |                      |              |
|--------------------|-------------------------|-------------------|--------------|----------------------|--------------|------------------|--------------|----------------------|--------------|
|                    |                         | Value at Visit    |              | Change from Baseline |              | Value at Visit   |              | Change from Baseline |              |
|                    |                         | N                 | Mean (SD)    | N                    | Mean (SD)    | N                | Mean (SD)    | N                    | Mean (SD)    |
| FACT-G Total Score | Baseline                | 261               | 84.3 (14.74) |                      |              | 261              | 83.0 (15.88) |                      |              |
|                    | Month 3                 | 235               | 86.7 (15.80) | 229                  | 1.3 (11.68)  | 243              | 85.3 (15.51) | 241                  | 1.8 (11.05)  |
|                    | Month 6                 | 229               | 87.1 (14.63) | 223                  | 2.6 (12.45)  | 219              | 85.6 (15.89) | 217                  | 1.5 (11.97)  |
|                    | Month 9                 | 209               | 85.8 (15.88) | 204                  | 0.5 (12.78)  | 208              | 85.7 (15.62) | 206                  | 1.8 (12.49)  |
|                    | Month 12                | 210               | 86.2 (15.58) | 206                  | 1.1 (12.94)  | 212              | 86.4 (14.61) | 210                  | 2.3 (12.09)  |
|                    | Month 15 (Fu Month 3)   | 204               | 85.6 (15.73) | 197                  | 0.5 (12.51)  | 191              | 86.6 (15.02) | 189                  | 2.6 (12.51)  |
|                    | Month 18 (Fu Month 6)   | 203               | 86.6 (15.68) | 197                  | 1.4 (12.81)  | 187              | 87.3 (14.49) | 185                  | 2.8 (12.79)  |
|                    | Month 21 (Fu Month 9)   | 197               | 85.9 (15.73) | 191                  | 0.5 (13.45)  | 175              | 87.2 (15.01) | 173                  | 2.3 (12.07)  |
|                    | Month 24 (Fu Month 12)  | 196               | 86.6 (15.49) | 192                  | 1.3 (12.78)  | 173              | 86.7 (15.48) | 171                  | 2.0 (13.36)  |
|                    | Month 27 (Fu Month 15)  | 178               | 86.0 (16.83) | 177                  | 0.5 (13.47)  | 168              | 86.7 (16.00) | 168                  | 2.3 (14.50)  |
|                    | Month 30 (Fu Month 18)  | 182               | 86.3 (16.77) | 178                  | 0.5 (12.85)  | 167              | 87.2 (15.23) | 167                  | 2.6 (13.85)  |
|                    | Month 33 (Fu Month 21)  | 173               | 86.6 (15.87) | 169                  | 1.3 (12.79)  | 171              | 86.8 (15.84) | 170                  | 2.0 (14.32)  |
|                    | Month 36 (Fu Month 24)  | 175               | 87.3 (16.00) | 171                  | 1.2 (14.59)  | 161              | 87.2 (15.42) | 160                  | 2.5 (15.26)  |
|                    | Month 42 (Fu Month 30)  | 166               | 87.1 (16.12) | 163                  | 1.1 (13.61)  | 156              | 86.3 (16.54) | 155                  | 1.1 (13.96)  |
|                    | Month 48 (Fu Month 36)  | 163               | 87.3 (14.97) | 160                  | 0.8 (12.96)  | 158              | 86.2 (16.02) | 157                  | 1.1 (13.47)  |
|                    | Month 54 (Fu Month 42)  | 158               | 86.9 (15.44) | 155                  | 0.6 (13.75)  | 152              | 87.3 (16.01) | 151                  | 2.2 (14.50)  |
|                    | Month 60 (Fu Month 48)  | 1                 | 99.0 ( - )   | 1                    | 37.0 ( - )   | 1                | 105.0 ( - )  | 1                    | -1.0 ( - )   |
|                    | Early Discontinuation   | 84                | 81.6 (16.61) | 83                   | -2.3 (14.12) | 83               | 79.8 (17.79) | 81                   | -2.0 (13.10) |
|                    | Conclusion Of Treatment | 140               | 86.8 (14.70) | 137                  | 1.2 (13.80)  | 139              | 86.3 (15.86) | 139                  | 1.6 (12.68)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score       | Visit                   | Bosutinib (N=268) |               |                      |              | Imatinib (N=268) |               |                      |              |
|----------------------|-------------------------|-------------------|---------------|----------------------|--------------|------------------|---------------|----------------------|--------------|
|                      |                         | Value at Visit    |               | Change from Baseline |              | Value at Visit   |               | Change from Baseline |              |
|                      |                         | N                 | Mean (SD)     | N                    | Mean (SD)    | N                | Mean (SD)     | N                    | Mean (SD)    |
| FACT-Leu Total Score | Baseline                | 261               | 137.8 (21.92) |                      |              | 260              | 135.6 (24.40) |                      |              |
|                      | Month 3                 | 235               | 142.5 (23.49) | 229                  | 3.1 (17.09)  | 243              | 139.8 (23.25) | 240                  | 3.6 (16.94)  |
|                      | Month 6                 | 227               | 143.0 (21.72) | 222                  | 4.4 (17.82)  | 219              | 140.4 (24.26) | 217                  | 3.2 (18.75)  |
|                      | Month 9                 | 209               | 142.0 (23.36) | 204                  | 2.6 (18.12)  | 206              | 141.1 (23.74) | 203                  | 3.9 (19.51)  |
|                      | Month 12                | 210               | 141.9 (24.28) | 206                  | 2.8 (19.65)  | 212              | 142.3 (22.25) | 209                  | 4.8 (18.37)  |
|                      | Month 15 (Fu Month 3)   | 202               | 141.4 (23.07) | 196                  | 2.1 (17.43)  | 191              | 142.7 (21.57) | 188                  | 5.1 (18.61)  |
|                      | Month 18 (Fu Month 6)   | 203               | 142.7 (23.31) | 197                  | 3.3 (18.22)  | 187              | 143.5 (20.77) | 184                  | 5.0 (18.86)  |
|                      | Month 21 (Fu Month 9)   | 198               | 141.3 (23.98) | 192                  | 2.0 (19.68)  | 175              | 144.0 (21.59) | 172                  | 5.1 (18.55)  |
|                      | Month 24 (Fu Month 12)  | 196               | 142.8 (22.88) | 192                  | 3.1 (18.42)  | 174              | 142.6 (22.97) | 172                  | 3.8 (19.61)  |
|                      | Month 27 (Fu Month 15)  | 177               | 142.0 (25.12) | 176                  | 1.8 (20.08)  | 168              | 143.3 (23.09) | 168                  | 5.1 (20.19)  |
|                      | Month 30 (Fu Month 18)  | 181               | 142.2 (24.71) | 177                  | 1.8 (18.70)  | 167              | 143.4 (22.53) | 166                  | 4.7 (20.49)  |
|                      | Month 33 (Fu Month 21)  | 172               | 142.9 (23.37) | 169                  | 3.1 (18.39)  | 171              | 142.5 (23.94) | 169                  | 3.7 (21.62)  |
|                      | Month 36 (Fu Month 24)  | 174               | 143.3 (23.81) | 170                  | 2.8 (21.88)  | 161              | 143.4 (22.76) | 159                  | 4.8 (22.48)  |
|                      | Month 42 (Fu Month 30)  | 166               | 142.8 (23.95) | 163                  | 2.0 (20.54)  | 156              | 142.0 (24.51) | 154                  | 3.0 (20.52)  |
|                      | Month 48 (Fu Month 36)  | 163               | 144.3 (21.60) | 160                  | 2.6 (19.07)  | 158              | 142.0 (24.16) | 156                  | 2.9 (20.15)  |
|                      | Month 54 (Fu Month 42)  | 158               | 143.5 (22.86) | 155                  | 2.1 (20.43)  | 150              | 142.7 (23.92) | 148                  | 3.9 (22.00)  |
|                      | Month 60 (Fu Month 48)  | 0                 | -             | 0                    | -            | 1                | 171.0 ( - )   | 1                    | -1.0 ( - )   |
|                      | Early Discontinuation   | 84                | 135.0 (24.18) | 83                   | -1.4 (20.50) | 83               | 130.9 (27.31) | 81                   | -2.9 (20.71) |
|                      | Conclusion Of Treatment | 140               | 143.1 (21.67) | 137                  | 2.6 (20.65)  | 138              | 142.1 (24.29) | 137                  | 3.4 (19.65)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score       | Visit                   | Bosutinib (N=268) |             |                      |            | Imatinib (N=268) |             |                      |             |
|----------------------|-------------------------|-------------------|-------------|----------------------|------------|------------------|-------------|----------------------|-------------|
|                      |                         | Value at Visit    |             | Change from Baseline |            | Value at Visit   |             | Change from Baseline |             |
|                      |                         | N                 | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)  | N                | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)   |
| Emotional Well-being | Baseline                | 262               | 18.2 (4.50) |                      |            | 261              | 17.9 (4.46) |                      |             |
|                      | Month 3                 | 235               | 19.4 (4.25) | 230                  | 0.8 (3.47) | 247              | 19.2 (4.05) | 245                  | 1.2 (3.57)  |
|                      | Month 6                 | 231               | 19.6 (3.89) | 225                  | 1.2 (3.62) | 222              | 19.1 (4.00) | 220                  | 0.9 (3.80)  |
|                      | Month 9                 | 211               | 19.5 (3.97) | 206                  | 0.8 (3.81) | 209              | 19.0 (4.04) | 207                  | 0.9 (4.04)  |
|                      | Month 12                | 212               | 19.5 (3.92) | 208                  | 1.0 (3.74) | 214              | 19.5 (3.70) | 212                  | 1.4 (3.63)  |
|                      | Month 15 (Fu Month 3)   | 205               | 19.4 (3.93) | 199                  | 1.0 (3.56) | 192              | 19.7 (3.54) | 190                  | 1.6 (3.75)  |
|                      | Month 18 (Fu Month 6)   | 205               | 19.7 (3.85) | 199                  | 1.2 (3.77) | 187              | 19.8 (3.57) | 185                  | 1.6 (3.68)  |
|                      | Month 21 (Fu Month 9)   | 198               | 19.4 (4.03) | 193                  | 0.9 (3.95) | 176              | 19.9 (3.63) | 174                  | 1.6 (3.69)  |
|                      | Month 24 (Fu Month 12)  | 199               | 19.6 (3.80) | 194                  | 1.0 (3.95) | 175              | 19.8 (3.70) | 173                  | 1.6 (3.81)  |
|                      | Month 27 (Fu Month 15)  | 180               | 19.4 (4.04) | 178                  | 0.8 (3.95) | 170              | 19.9 (3.87) | 169                  | 1.8 (3.73)  |
|                      | Month 30 (Fu Month 18)  | 183               | 19.3 (4.20) | 179                  | 0.7 (3.88) | 169              | 19.8 (3.58) | 168                  | 1.6 (3.62)  |
|                      | Month 33 (Fu Month 21)  | 175               | 19.5 (4.00) | 171                  | 0.9 (3.71) | 172              | 19.8 (3.98) | 171                  | 1.6 (3.91)  |
|                      | Month 36 (Fu Month 24)  | 175               | 19.7 (4.06) | 171                  | 1.0 (4.11) | 162              | 19.8 (3.53) | 161                  | 1.7 (4.25)  |
|                      | Month 42 (Fu Month 30)  | 167               | 19.6 (4.06) | 164                  | 1.0 (3.78) | 156              | 19.6 (3.99) | 155                  | 1.3 (3.99)  |
|                      | Month 48 (Fu Month 36)  | 165               | 19.8 (3.86) | 162                  | 1.0 (3.60) | 158              | 19.8 (3.98) | 157                  | 1.4 (4.07)  |
|                      | Month 54 (Fu Month 42)  | 160               | 19.7 (3.88) | 157                  | 0.9 (3.57) | 153              | 19.9 (3.91) | 152                  | 1.7 (3.91)  |
|                      | Month 60 (Fu Month 48)  | 1                 | 24.0 ( - )  | 1                    | 7.0 ( - )  | 1                | 22.0 ( - )  | 1                    | 0.0 ( - )   |
|                      | Early Discontinuation   | 85                | 18.1 (4.26) | 83                   | 0.3 (4.82) | 83               | 17.5 (4.92) | 81                   | -0.7 (4.56) |
|                      | Conclusion Of Treatment | 141               | 19.6 (3.93) | 138                  | 0.8 (3.49) | 139              | 19.7 (3.90) | 139                  | 1.6 (3.89)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score        | Visit                   | Bosutinib (N=268) |             |                      |             | Imatinib (N=268) |             |                      |             |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|-------------|----------------------|-------------|------------------|-------------|----------------------|-------------|
|                       |                         | Value at Visit    |             | Change from Baseline |             | Value at Visit   |             | Change from Baseline |             |
|                       |                         | N                 | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)   | N                | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)   |
| Functional Well-being | Baseline                | 263               | 19.7 (6.08) |                      |             | 261              | 19.8 (5.91) |                      |             |
|                       | Month 3                 | 237               | 20.7 (6.31) | 232                  | 0.6 (5.12)  | 248              | 20.5 (5.80) | 246                  | 0.5 (4.50)  |
|                       | Month 6                 | 231               | 20.8 (5.79) | 226                  | 1.1 (5.38)  | 223              | 20.7 (5.78) | 221                  | 0.7 (5.05)  |
|                       | Month 9                 | 212               | 20.0 (6.67) | 207                  | 0.1 (6.16)  | 209              | 21.0 (5.93) | 207                  | 1.0 (5.00)  |
|                       | Month 12                | 212               | 20.6 (5.99) | 208                  | 0.7 (5.70)  | 214              | 21.0 (5.56) | 212                  | 0.8 (5.16)  |
|                       | Month 15 (Fu Month 3)   | 206               | 20.4 (5.84) | 201                  | 0.3 (5.34)  | 192              | 21.1 (5.58) | 190                  | 0.9 (4.73)  |
|                       | Month 18 (Fu Month 6)   | 205               | 20.7 (5.82) | 200                  | 0.7 (5.84)  | 187              | 21.3 (5.15) | 185                  | 0.9 (4.83)  |
|                       | Month 21 (Fu Month 9)   | 198               | 20.5 (5.99) | 194                  | 0.4 (5.65)  | 176              | 21.2 (5.80) | 174                  | 0.7 (4.81)  |
|                       | Month 24 (Fu Month 12)  | 199               | 20.6 (6.08) | 195                  | 0.6 (5.70)  | 175              | 21.2 (5.48) | 173                  | 0.6 (5.32)  |
|                       | Month 27 (Fu Month 15)  | 180               | 20.7 (6.04) | 178                  | 0.5 (5.47)  | 170              | 20.9 (6.04) | 169                  | 0.4 (5.90)  |
|                       | Month 30 (Fu Month 18)  | 183               | 20.6 (6.26) | 180                  | 0.4 (5.48)  | 169              | 21.5 (5.53) | 168                  | 0.9 (5.85)  |
|                       | Month 33 (Fu Month 21)  | 175               | 20.9 (6.02) | 172                  | 1.0 (5.50)  | 172              | 21.2 (5.54) | 171                  | 0.5 (5.65)  |
|                       | Month 36 (Fu Month 24)  | 175               | 21.1 (6.01) | 172                  | 0.9 (5.87)  | 162              | 21.3 (5.62) | 161                  | 0.8 (5.97)  |
|                       | Month 42 (Fu Month 30)  | 167               | 21.0 (6.17) | 165                  | 0.6 (5.48)  | 156              | 21.1 (5.99) | 155                  | 0.5 (5.25)  |
|                       | Month 48 (Fu Month 36)  | 165               | 20.7 (6.09) | 163                  | 0.5 (5.60)  | 158              | 20.7 (6.02) | 157                  | 0.1 (5.77)  |
|                       | Month 54 (Fu Month 42)  | 160               | 20.7 (6.07) | 158                  | 0.4 (5.74)  | 153              | 21.2 (5.71) | 152                  | 0.7 (5.67)  |
|                       | Month 60 (Fu Month 48)  | 1                 | 26.0 ( - )  | 1                    | 12.0 ( - )  | 1                | 28.0 ( - )  | 1                    | 0.0 ( - )   |
|                       | Early Discontinuation   | 85                | 19.3 (6.47) | 83                   | -0.2 (6.08) | 83               | 18.6 (6.67) | 81                   | -0.3 (4.89) |
|                       | Conclusion Of Treatment | 141               | 20.9 (5.70) | 139                  | 0.8 (5.76)  | 139              | 20.7 (5.65) | 139                  | 0.2 (5.07)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score    | Visit                   | Bosutinib (N=268) |              |                      |            | Imatinib (N=268) |              |                      |             |
|-------------------|-------------------------|-------------------|--------------|----------------------|------------|------------------|--------------|----------------------|-------------|
|                   |                         | Value at Visit    |              | Change from Baseline |            | Value at Visit   |              | Change from Baseline |             |
|                   |                         | N                 | Mean (SD)    | N                    | Mean (SD)  | N                | Mean (SD)    | N                    | Mean (SD)   |
| Leukemia Subscale | Baseline                | 263               | 53.5 (8.72)  |                      |            | 261              | 52.6 (10.05) |                      |             |
|                   | Month 3                 | 238               | 55.7 (9.01)  | 233                  | 1.7 (7.51) | 249              | 54.6 (9.31)  | 246                  | 1.7 (8.00)  |
|                   | Month 6                 | 229               | 55.8 (8.54)  | 224                  | 1.9 (7.00) | 223              | 54.8 (9.59)  | 221                  | 1.6 (8.47)  |
|                   | Month 9                 | 213               | 56.1 (8.83)  | 208                  | 2.0 (7.49) | 208              | 55.3 (9.34)  | 205                  | 2.1 (8.85)  |
|                   | Month 12                | 213               | 55.4 (10.08) | 209                  | 1.6 (8.60) | 214              | 55.8 (9.04)  | 211                  | 2.5 (8.23)  |
|                   | Month 15 (Fu Month 3)   | 205               | 55.9 (8.91)  | 201                  | 1.8 (7.31) | 192              | 56.1 (8.07)  | 189                  | 2.5 (8.26)  |
|                   | Month 18 (Fu Month 6)   | 205               | 56.0 (9.14)  | 200                  | 1.9 (7.28) | 187              | 56.2 (8.03)  | 184                  | 2.1 (8.04)  |
|                   | Month 21 (Fu Month 9)   | 199               | 55.6 (9.40)  | 195                  | 1.5 (7.88) | 177              | 56.6 (7.86)  | 174                  | 2.8 (8.43)  |
|                   | Month 24 (Fu Month 12)  | 199               | 56.0 (8.99)  | 195                  | 1.8 (7.43) | 175              | 55.9 (8.62)  | 172                  | 1.8 (8.28)  |
|                   | Month 27 (Fu Month 15)  | 179               | 55.7 (9.77)  | 177                  | 1.2 (8.27) | 171              | 56.5 (8.71)  | 169                  | 2.8 (8.31)  |
|                   | Month 30 (Fu Month 18)  | 182               | 55.8 (9.14)  | 179                  | 1.3 (7.68) | 169              | 56.2 (8.22)  | 167                  | 2.2 (8.31)  |
|                   | Month 33 (Fu Month 21)  | 174               | 56.1 (8.88)  | 172                  | 1.8 (7.41) | 172              | 55.8 (9.31)  | 170                  | 1.8 (9.20)  |
|                   | Month 36 (Fu Month 24)  | 176               | 55.9 (9.41)  | 173                  | 1.4 (8.89) | 162              | 56.2 (8.46)  | 160                  | 2.3 (8.90)  |
|                   | Month 42 (Fu Month 30)  | 169               | 55.8 (9.34)  | 167                  | 1.1 (8.76) | 156              | 55.7 (9.11)  | 154                  | 1.7 (8.72)  |
|                   | Month 48 (Fu Month 36)  | 165               | 56.6 (8.76)  | 163                  | 1.7 (8.10) | 158              | 55.8 (9.33)  | 156                  | 1.7 (9.01)  |
|                   | Month 54 (Fu Month 42)  | 160               | 56.4 (9.01)  | 158                  | 1.6 (8.38) | 152              | 55.5 (8.99)  | 150                  | 1.7 (9.31)  |
|                   | Month 60 (Fu Month 48)  | 0                 | -            | 0                    | -          | 1                | 66.0 ( - )   | 1                    | 0.0 ( - )   |
|                   | Early Discontinuation   | 86                | 53.2 (8.85)  | 84                   | 0.7 (8.77) | 83               | 51.1 (10.92) | 81                   | -0.9 (9.47) |
|                   | Conclusion Of Treatment | 141               | 56.2 (8.56)  | 139                  | 1.4 (8.35) | 140              | 55.7 (9.59)  | 139                  | 1.7 (9.09)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score      | Visit                   | Bosutinib (N=268) |             |                      |             | Imatinib (N=268) |             |                      |             |
|---------------------|-------------------------|-------------------|-------------|----------------------|-------------|------------------|-------------|----------------------|-------------|
|                     |                         | Value at Visit    |             | Change from Baseline |             | Value at Visit   |             | Change from Baseline |             |
|                     |                         | N                 | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)   | N                | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)   |
| Physical Well-being | Baseline                | 263               | 23.6 (4.31) |                      |             | 262              | 23.0 (5.17) |                      |             |
|                     | Month 3                 | 239               | 23.8 (4.59) | 234                  | 0.0 (4.00)  | 247              | 22.9 (5.04) | 245                  | -0.1 (4.54) |
|                     | Month 6                 | 232               | 23.9 (4.16) | 227                  | 0.2 (4.06)  | 222              | 23.0 (5.09) | 220                  | -0.3 (4.73) |
|                     | Month 9                 | 213               | 23.9 (4.21) | 208                  | 0.1 (3.84)  | 210              | 23.1 (4.94) | 208                  | -0.0 (4.80) |
|                     | Month 12                | 213               | 23.5 (4.74) | 209                  | -0.2 (4.36) | 213              | 23.4 (4.49) | 211                  | 0.2 (4.51)  |
|                     | Month 15 (Fu Month 3)   | 207               | 24.0 (4.25) | 202                  | 0.3 (3.82)  | 192              | 23.5 (4.13) | 190                  | 0.3 (4.60)  |
|                     | Month 18 (Fu Month 6)   | 204               | 24.0 (4.37) | 199                  | 0.3 (4.09)  | 187              | 23.8 (4.08) | 185                  | 0.4 (4.88)  |
|                     | Month 21 (Fu Month 9)   | 199               | 23.9 (4.13) | 195                  | 0.2 (4.13)  | 177              | 23.8 (4.31) | 175                  | 0.2 (4.45)  |
|                     | Month 24 (Fu Month 12)  | 197               | 24.3 (3.92) | 194                  | 0.7 (3.61)  | 174              | 23.6 (4.27) | 172                  | 0.0 (4.90)  |
|                     | Month 27 (Fu Month 15)  | 179               | 23.6 (4.96) | 178                  | -0.1 (4.28) | 169              | 23.8 (4.29) | 169                  | 0.2 (4.85)  |
|                     | Month 30 (Fu Month 18)  | 183               | 24.0 (4.50) | 180                  | 0.2 (4.11)  | 167              | 23.9 (4.03) | 167                  | 0.2 (4.84)  |
|                     | Month 33 (Fu Month 21)  | 175               | 24.1 (4.18) | 172                  | 0.4 (4.03)  | 171              | 23.6 (4.54) | 170                  | -0.1 (5.38) |
|                     | Month 36 (Fu Month 24)  | 177               | 24.2 (4.33) | 174                  | 0.4 (4.39)  | 162              | 23.9 (4.33) | 161                  | 0.2 (5.13)  |
|                     | Month 42 (Fu Month 30)  | 168               | 24.2 (3.97) | 166                  | 0.2 (3.98)  | 156              | 23.6 (4.61) | 155                  | -0.2 (4.94) |
|                     | Month 48 (Fu Month 36)  | 164               | 24.3 (3.87) | 162                  | 0.4 (3.99)  | 158              | 23.9 (4.27) | 157                  | 0.2 (4.79)  |
|                     | Month 54 (Fu Month 42)  | 159               | 24.1 (4.52) | 157                  | 0.1 (4.58)  | 154              | 23.5 (4.72) | 153                  | 0.1 (5.38)  |
|                     | Month 60 (Fu Month 48)  | 1                 | 21.0 ( - )  | 1                    | 8.2 ( - )   | 1                | 27.0 ( - )  | 1                    | -1.0 ( - )  |
|                     | Early Discontinuation   | 85                | 22.0 (5.15) | 84                   | -1.7 (4.80) | 83               | 21.8 (5.84) | 81                   | -0.4 (4.85) |
|                     | Conclusion Of Treatment | 141               | 24.3 (4.02) | 139                  | 0.6 (4.29)  | 141              | 23.9 (4.15) | 141                  | 0.3 (4.99)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score    | Visit                   | Bosutinib (N=268) |             |                      |             | Imatinib (N=268) |             |                      |             |
|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------|----------------------|-------------|------------------|-------------|----------------------|-------------|
|                   |                         | Value at Visit    |             | Change from Baseline |             | Value at Visit   |             | Change from Baseline |             |
|                   |                         | N                 | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)   | N                | Mean (SD)   | N                    | Mean (SD)   |
| Social Well-being | Baseline                | 262               | 22.8 (5.09) |                      |             | 262              | 22.3 (5.23) |                      |             |
|                   | Month 3                 | 239               | 22.7 (5.38) | 233                  | -0.2 (4.79) | 246              | 22.7 (5.06) | 244                  | 0.2 (4.02)  |
|                   | Month 6                 | 231               | 22.7 (5.04) | 226                  | 0.0 (4.45)  | 220              | 22.8 (5.07) | 218                  | 0.2 (4.11)  |
|                   | Month 9                 | 212               | 22.1 (5.46) | 207                  | -0.6 (5.20) | 209              | 22.5 (5.30) | 207                  | -0.1 (4.51) |
|                   | Month 12                | 212               | 22.4 (5.47) | 208                  | -0.4 (4.94) | 212              | 22.4 (5.49) | 210                  | -0.2 (4.98) |
|                   | Month 15 (Fu Month 3)   | 206               | 21.8 (5.97) | 200                  | -1.0 (5.31) | 191              | 22.2 (5.55) | 189                  | -0.3 (4.78) |
|                   | Month 18 (Fu Month 6)   | 203               | 22.1 (5.86) | 198                  | -0.7 (5.41) | 187              | 22.4 (5.40) | 185                  | -0.0 (4.63) |
|                   | Month 21 (Fu Month 9)   | 199               | 21.7 (5.91) | 194                  | -1.1 (5.33) | 176              | 22.3 (5.50) | 174                  | -0.2 (5.12) |
|                   | Month 24 (Fu Month 12)  | 196               | 21.9 (5.80) | 193                  | -1.0 (5.04) | 174              | 22.0 (5.69) | 172                  | -0.3 (4.70) |
|                   | Month 27 (Fu Month 15)  | 178               | 22.2 (5.71) | 177                  | -0.8 (5.01) | 169              | 22.1 (5.59) | 169                  | -0.1 (5.30) |
|                   | Month 30 (Fu Month 18)  | 182               | 22.4 (5.57) | 179                  | -0.6 (5.00) | 167              | 22.1 (5.47) | 167                  | -0.1 (5.00) |
|                   | Month 33 (Fu Month 21)  | 173               | 22.1 (5.79) | 170                  | -0.8 (5.28) | 171              | 22.3 (5.78) | 170                  | 0.0 (5.12)  |
|                   | Month 36 (Fu Month 24)  | 176               | 22.0 (5.58) | 173                  | -1.0 (5.41) | 161              | 22.2 (5.60) | 160                  | -0.2 (5.22) |
|                   | Month 42 (Fu Month 30)  | 169               | 22.3 (5.73) | 167                  | -0.7 (5.53) | 156              | 22.0 (5.79) | 155                  | -0.5 (5.10) |
|                   | Month 48 (Fu Month 36)  | 164               | 22.0 (5.71) | 162                  | -1.0 (5.29) | 158              | 21.8 (5.95) | 157                  | -0.6 (4.89) |
|                   | Month 54 (Fu Month 42)  | 159               | 22.3 (5.67) | 157                  | -0.8 (5.40) | 153              | 22.5 (5.59) | 152                  | -0.1 (5.01) |
|                   | Month 60 (Fu Month 48)  | 1                 | 28.0 ( - )  | 1                    | 9.8 ( - )   | 1                | 28.0 ( - )  | 1                    | 0.0 ( - )   |
|                   | Early Discontinuation   | 85                | 21.9 (5.68) | 84                   | -0.8 (5.51) | 83               | 21.8 (5.21) | 81                   | -0.6 (5.22) |
|                   | Conclusion Of Treatment | 140               | 22.0 (5.42) | 138                  | -0.8 (5.47) | 141              | 22.0 (5.70) | 141                  | -0.5 (4.44) |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of FACT Scores and Change from Baseline by Visit (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score           | Visit                   | Bosutinib (N=268) |               |                      |              | Imatinib (N=268) |               |                      |              |
|--------------------------|-------------------------|-------------------|---------------|----------------------|--------------|------------------|---------------|----------------------|--------------|
|                          |                         | Value at Visit    |               | Change from Baseline |              | Value at Visit   |               | Change from Baseline |              |
|                          |                         | N                 | Mean (SD)     | N                    | Mean (SD)    | N                | Mean (SD)     | N                    | Mean (SD)    |
| TOI-FACT-Leu Total Score | Baseline                | 263               | 96.8 (16.56)  |                      |              | 260              | 95.4 (18.79)  |                      |              |
|                          | Month 3                 | 237               | 100.2 (17.75) | 232                  | 2.3 (13.40)  | 246              | 97.9 (17.91)  | 243                  | 2.1 (13.82)  |
|                          | Month 6                 | 227               | 100.6 (16.32) | 222                  | 3.3 (13.60)  | 222              | 98.5 (18.55)  | 220                  | 2.0 (15.15)  |
|                          | Month 9                 | 212               | 100.0 (17.29) | 207                  | 2.3 (14.01)  | 207              | 99.4 (18.08)  | 204                  | 3.0 (15.48)  |
|                          | Month 12                | 211               | 99.7 (18.50)  | 207                  | 2.2 (15.71)  | 213              | 100.3 (16.99) | 210                  | 3.5 (14.44)  |
|                          | Month 15 (Fu Month 3)   | 204               | 100.3 (16.66) | 200                  | 2.2 (12.74)  | 192              | 100.7 (15.72) | 189                  | 3.7 (14.20)  |
|                          | Month 18 (Fu Month 6)   | 204               | 100.7 (17.20) | 199                  | 2.9 (14.18)  | 187              | 101.3 (15.23) | 184                  | 3.4 (14.76)  |
|                          | Month 21 (Fu Month 9)   | 197               | 100.4 (16.90) | 193                  | 2.3 (14.71)  | 176              | 101.7 (15.89) | 173                  | 3.6 (14.44)  |
|                          | Month 24 (Fu Month 12)  | 197               | 101.0 (16.76) | 194                  | 3.0 (13.81)  | 174              | 100.8 (16.54) | 172                  | 2.5 (15.26)  |
|                          | Month 27 (Fu Month 15)  | 178               | 100.1 (18.72) | 177                  | 1.6 (15.43)  | 168              | 101.3 (16.75) | 168                  | 3.5 (15.52)  |
|                          | Month 30 (Fu Month 18)  | 182               | 100.4 (18.04) | 179                  | 1.8 (14.24)  | 167              | 101.5 (16.04) | 166                  | 3.2 (16.25)  |
|                          | Month 33 (Fu Month 21)  | 174               | 101.2 (17.28) | 172                  | 3.2 (14.09)  | 171              | 100.4 (17.45) | 169                  | 2.0 (17.34)  |
|                          | Month 36 (Fu Month 24)  | 174               | 101.6 (17.54) | 171                  | 2.9 (16.78)  | 162              | 101.4 (16.72) | 160                  | 3.4 (17.25)  |
|                          | Month 42 (Fu Month 30)  | 166               | 100.9 (17.55) | 164                  | 1.9 (15.53)  | 156              | 100.4 (17.99) | 154                  | 2.1 (15.77)  |
|                          | Month 48 (Fu Month 36)  | 164               | 102.1 (15.93) | 162                  | 2.8 (14.61)  | 158              | 100.4 (17.66) | 156                  | 2.1 (15.89)  |
|                          | Month 54 (Fu Month 42)  | 159               | 101.3 (17.06) | 157                  | 2.1 (15.82)  | 151              | 100.1 (17.68) | 149                  | 2.5 (17.37)  |
|                          | Month 60 (Fu Month 48)  | 0                 | -             | 0                    | -            | 1                | 121.0 ( - )   | 1                    | -1.0 ( - )   |
|                          | Early Discontinuation   | 84                | 94.8 (18.21)  | 83                   | -0.8 (15.67) | 83               | 91.6 (21.32)  | 81                   | -1.6 (16.07) |
|                          | Conclusion Of Treatment | 141               | 101.4 (16.04) | 139                  | 2.8 (15.81)  | 138              | 100.4 (17.65) | 137                  | 2.4 (15.74)  |

Unscheduled visits are excluded from the analysis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37 (Anhang): Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score     | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |             | Imatinib (N=268) |           |             | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value             | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value             |        |
|--------------------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------|
|                    |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE) | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE) |                                |                     |                       |                     |        |
| FACT-G Total Score | Month 3                |                   |           | 1.39 (0.75) |                  |           | 1.41 (0.74) | -0.02 (-1.95, 1.92)            | 0.9858              |                       |                     |        |
|                    | Month 6                |                   |           | 2.29 (0.79) |                  |           | 1.06 (0.79) | 1.23 (-0.83, 3.30)             | 0.2403              |                       |                     |        |
|                    | Month 9                |                   |           | 0.77 (0.84) |                  |           | 1.21 (0.83) | -0.44 (-2.64, 1.76)            | 0.6973              |                       |                     |        |
|                    | Month 12               |                   |           | 1.07 (0.83) |                  |           | 1.54 (0.82) | -0.47 (-2.63, 1.70)            | 0.6722              |                       |                     |        |
|                    | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 0.37 (0.84) |                  |           | 1.77 (0.84) | -1.40 (-3.62, 0.82)            | 0.2151              |                       |                     |        |
|                    | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 1.19 (0.84) |                  |           | 2.05 (0.85) | -0.86 (-3.07, 1.36)            | 0.4489              |                       |                     |        |
|                    | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 0.31 (0.86) |                  |           | 1.66 (0.87) | -1.35 (-3.63, 0.93)            | 0.2465              |                       |                     |        |
|                    | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 1.11 (0.88) |                  |           | 1.33 (0.90) | -0.22 (-2.57, 2.14)            | 0.8555              |                       |                     |        |
|                    | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | 0.16 (0.96) |                  |           | 1.26 (0.97) | -1.10 (-3.68, 1.48)            | 0.4025              |                       |                     |        |
|                    | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 0.38 (0.92) |                  |           | 1.54 (0.94) | -1.15 (-3.63, 1.33)            | 0.3615              |                       |                     |        |
|                    | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 1.28 (0.95) |                  |           | 1.21 (0.96) | 0.07 (-2.48, 2.62)             | 0.9586              |                       |                     |        |
|                    | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 1.13 (1.01) |                  |           | 1.84 (1.02) | -0.71 (-3.44, 2.02)            | 0.6090              |                       |                     |        |
|                    | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 0.86 (0.98) |                  |           | 0.86 (1.00) | -0.01 (-2.65, 2.64)            | 0.9968              |                       |                     |        |
|                    | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 0.44 (0.95) |                  |           | 0.63 (0.96) | -0.19 (-2.74, 2.36)            | 0.8831              |                       |                     |        |
|                    | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | 0.03 (1.00) |                  |           | 1.87 (1.02) | -1.85 (-4.56, 0.87)            | 0.1817              |                       |                     |        |
|                    | Overall                |                   | 240       | 28          | 0.85 (0.75)      | 252       | 16          | 1.42 (0.75)                    | -0.56 (-2.51, 1.38) | 0.5703                | -0.05 (-0.22, 0.13) | 0.5961 |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score       | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |             | Imatinib (N=268) |           |             | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value             | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value             |        |
|----------------------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------|
|                      |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE) | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE) |                                |                     |                       |                     |        |
| FACT-Leu Total Score | Month 3                |                   |           | 3.16 (1.12) |                  |           | 2.73 (1.10) | 0.43 (-2.44, 3.31)             | 0.7674              |                       |                     |        |
|                      | Month 6                |                   |           | 3.98 (1.17) |                  |           | 2.11 (1.18) | 1.87 (-1.20, 4.94)             | 0.2328              |                       |                     |        |
|                      | Month 9                |                   |           | 2.87 (1.23) |                  |           | 2.48 (1.23) | 0.39 (-2.85, 3.63)             | 0.8123              |                       |                     |        |
|                      | Month 12               |                   |           | 2.62 (1.26) |                  |           | 3.18 (1.25) | -0.56 (-3.88, 2.75)            | 0.7377              |                       |                     |        |
|                      | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 2.05 (1.20) |                  |           | 3.70 (1.21) | -1.65 (-4.81, 1.51)            | 0.3055              |                       |                     |        |
|                      | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 2.94 (1.22) |                  |           | 3.63 (1.24) | -0.69 (-3.91, 2.54)            | 0.6756              |                       |                     |        |
|                      | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 1.79 (1.27) |                  |           | 3.61 (1.29) | -1.82 (-5.19, 1.56)            | 0.2906              |                       |                     |        |
|                      | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 2.91 (1.28) |                  |           | 2.54 (1.31) | 0.36 (-3.06, 3.79)             | 0.8346              |                       |                     |        |
|                      | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | 1.35 (1.38) |                  |           | 3.15 (1.40) | -1.80 (-5.49, 1.90)            | 0.3399              |                       |                     |        |
|                      | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 1.53 (1.36) |                  |           | 2.67 (1.38) | -1.14 (-4.78, 2.50)            | 0.5387              |                       |                     |        |
|                      | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 3.15 (1.41) |                  |           | 2.08 (1.43) | 1.07 (-2.72, 4.87)             | 0.5784              |                       |                     |        |
|                      | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 2.63 (1.49) |                  |           | 3.36 (1.51) | -0.74 (-4.76, 3.28)            | 0.7179              |                       |                     |        |
|                      | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 1.89 (1.46) |                  |           | 2.13 (1.49) | -0.24 (-4.19, 3.70)            | 0.9031              |                       |                     |        |
|                      | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 2.02 (1.41) |                  |           | 1.72 (1.43) | 0.30 (-3.48, 4.08)             | 0.8757              |                       |                     |        |
|                      | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | 1.29 (1.49) |                  |           | 2.96 (1.52) | -1.68 (-5.71, 2.35)            | 0.4129              |                       |                     |        |
|                      | Overall                |                   | 240       | 28          | 2.41 (1.12)      | 251       | 17          | 2.80 (1.13)                    | -0.39 (-3.31, 2.52) | 0.7915                | -0.02 (-0.20, 0.15) | 0.8054 |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score       | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |             | Imatinib (N=268) |           |             | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value             | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value             |
|----------------------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
|                      |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE) | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE) |                                |                     |                       |                     |
| Emotional Well-being | Month 3                |                   |           | 0.84 (0.22) |                  |           | 0.99 (0.21) | -0.14 (-0.71, 0.42)            | 0.6118              |                       |                     |
|                      | Month 6                |                   |           | 1.10 (0.22) |                  |           | 0.75 (0.22) | 0.35 (-0.23, 0.94)             | 0.2341              |                       |                     |
|                      | Month 9                |                   |           | 0.84 (0.24) |                  |           | 0.70 (0.24) | 0.14 (-0.49, 0.77)             | 0.6666              |                       |                     |
|                      | Month 12               |                   |           | 0.91 (0.22) |                  |           | 1.17 (0.22) | -0.26 (-0.84, 0.32)            | 0.3741              |                       |                     |
|                      | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 0.90 (0.22) |                  |           | 1.29 (0.22) | -0.39 (-0.97, 0.19)            | 0.1847              |                       |                     |
|                      | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 1.13 (0.22) |                  |           | 1.28 (0.23) | -0.15 (-0.74, 0.44)            | 0.6149              |                       |                     |
|                      | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 0.93 (0.24) |                  |           | 1.23 (0.24) | -0.30 (-0.94, 0.33)            | 0.3505              |                       |                     |
|                      | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 1.04 (0.24) |                  |           | 1.27 (0.24) | -0.22 (-0.87, 0.42)            | 0.4954              |                       |                     |
|                      | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | 0.84 (0.25) |                  |           | 1.33 (0.25) | -0.50 (-1.16, 0.17)            | 0.1431              |                       |                     |
|                      | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 0.73 (0.24) |                  |           | 1.24 (0.24) | -0.52 (-1.16, 0.13)            | 0.1164              |                       |                     |
|                      | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 1.02 (0.25) |                  |           | 1.24 (0.25) | -0.22 (-0.89, 0.46)            | 0.5307              |                       |                     |
|                      | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 1.01 (0.26) |                  |           | 1.32 (0.27) | -0.31 (-1.02, 0.40)            | 0.3886              |                       |                     |
|                      | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 0.99 (0.26) |                  |           | 1.06 (0.26) | -0.07 (-0.76, 0.62)            | 0.8439              |                       |                     |
|                      | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 1.07 (0.25) |                  |           | 1.13 (0.26) | -0.07 (-0.75, 0.62)            | 0.8516              |                       |                     |
|                      | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | 0.88 (0.25) |                  |           | 1.34 (0.26) | -0.46 (-1.15, 0.22)            | 0.1828              |                       |                     |
|                      | Overall                |                   | 241       | 27          | 0.95 (0.19)      | 252       | 16          | 1.16 (0.19)                    | -0.21 (-0.69, 0.27) | 0.3962                | -0.07 (-0.25, 0.11) |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score        | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |             | Imatinib (N=268) |           |             | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value             | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value             |
|-----------------------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
|                       |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE) | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE) |                                |                     |                       |                     |
| Functional Well-being | Month 3                |                   |           | 0.47 (0.31) |                  |           | 0.42 (0.30) | 0.06 (-0.74, 0.86)             | 0.8902              |                       |                     |
|                       | Month 6                |                   |           | 0.90 (0.32) |                  |           | 0.48 (0.32) | 0.42 (-0.43, 1.26)             | 0.3343              |                       |                     |
|                       | Month 9                |                   |           | 0.09 (0.36) |                  |           | 0.74 (0.36) | -0.65 (-1.61, 0.30)            | 0.1807              |                       |                     |
|                       | Month 12               |                   |           | 0.65 (0.34) |                  |           | 0.66 (0.34) | -0.01 (-0.91, 0.90)            | 0.9851              |                       |                     |
|                       | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 0.36 (0.33) |                  |           | 0.77 (0.33) | -0.41 (-1.27, 0.46)            | 0.3556              |                       |                     |
|                       | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 0.66 (0.33) |                  |           | 0.75 (0.34) | -0.09 (-0.97, 0.79)            | 0.8422              |                       |                     |
|                       | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 0.40 (0.34) |                  |           | 0.63 (0.35) | -0.24 (-1.16, 0.68)            | 0.6124              |                       |                     |
|                       | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 0.57 (0.35) |                  |           | 0.64 (0.36) | -0.07 (-1.02, 0.88)            | 0.8880              |                       |                     |
|                       | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | 0.46 (0.37) |                  |           | 0.34 (0.38) | 0.12 (-0.88, 1.12)             | 0.8109              |                       |                     |
|                       | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 0.41 (0.37) |                  |           | 0.76 (0.38) | -0.35 (-1.35, 0.65)            | 0.4866              |                       |                     |
|                       | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 0.90 (0.37) |                  |           | 0.45 (0.37) | 0.45 (-0.53, 1.44)             | 0.3682              |                       |                     |
|                       | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 0.82 (0.38) |                  |           | 0.67 (0.39) | 0.15 (-0.89, 1.19)             | 0.7757              |                       |                     |
|                       | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 0.62 (0.37) |                  |           | 0.49 (0.38) | 0.13 (-0.87, 1.14)             | 0.7961              |                       |                     |
|                       | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 0.34 (0.39) |                  |           | 0.09 (0.40) | 0.24 (-0.81, 1.29)             | 0.6508              |                       |                     |
|                       | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | 0.23 (0.38) |                  |           | 0.68 (0.39) | -0.45 (-1.48, 0.58)            | 0.3912              |                       |                     |
|                       | Overall                |                   | 242       | 26          | 0.53 (0.29)      | 253       | 15          | 0.57 (0.29)                    | -0.05 (-0.79, 0.70) | 0.9020                | -0.01 (-0.19, 0.17) |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score    | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |             | Imatinib (N=268) |           |             | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value            | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value            |        |
|-------------------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------|
|                   |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE) | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE) |                                |                    |                       |                    |        |
| Leukemia Subscale | Month 3                |                   |           | 1.65 (0.49) |                  |           | 1.13 (0.48) | 0.51 (-0.74, 1.77)             | 0.4212             |                       |                    |        |
|                   | Month 6                |                   |           | 1.72 (0.49) |                  |           | 0.94 (0.49) | 0.78 (-0.50, 2.05)             | 0.2305             |                       |                    |        |
|                   | Month 9                |                   |           | 2.07 (0.52) |                  |           | 1.21 (0.52) | 0.87 (-0.49, 2.23)             | 0.2106             |                       |                    |        |
|                   | Month 12               |                   |           | 1.49 (0.55) |                  |           | 1.61 (0.55) | -0.11 (-1.56, 1.33)            | 0.8777             |                       |                    |        |
|                   | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 1.66 (0.50) |                  |           | 1.89 (0.50) | -0.23 (-1.54, 1.08)            | 0.7337             |                       |                    |        |
|                   | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 1.82 (0.51) |                  |           | 1.59 (0.51) | 0.23 (-1.11, 1.56)             | 0.7407             |                       |                    |        |
|                   | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 1.47 (0.53) |                  |           | 1.93 (0.54) | -0.46 (-1.86, 0.93)            | 0.5133             |                       |                    |        |
|                   | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 1.70 (0.52) |                  |           | 1.15 (0.54) | 0.55 (-0.84, 1.94)             | 0.4351             |                       |                    |        |
|                   | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | 1.15 (0.56) |                  |           | 1.87 (0.57) | -0.72 (-2.21, 0.77)            | 0.3410             |                       |                    |        |
|                   | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 1.35 (0.54) |                  |           | 1.19 (0.55) | 0.16 (-1.26, 1.59)             | 0.8237             |                       |                    |        |
|                   | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 1.81 (0.58) |                  |           | 0.86 (0.58) | 0.95 (-0.58, 2.49)             | 0.2235             |                       |                    |        |
|                   | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 1.43 (0.58) |                  |           | 1.49 (0.59) | -0.06 (-1.63, 1.50)            | 0.9353             |                       |                    |        |
|                   | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 1.07 (0.60) |                  |           | 1.14 (0.61) | -0.07 (-1.69, 1.55)            | 0.9314             |                       |                    |        |
|                   | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 1.63 (0.58) |                  |           | 0.96 (0.59) | 0.67 (-0.89, 2.22)             | 0.4013             |                       |                    |        |
|                   | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | 1.27 (0.59) |                  |           | 0.94 (0.60) | 0.33 (-1.26, 1.93)             | 0.6817             |                       |                    |        |
|                   | Overall                |                   | 243       | 25          | 1.55 (0.46)      | 252       | 16          | 1.33 (0.46)                    | 0.23 (-0.95, 1.40) | 0.7053                | 0.03 (-0.14, 0.21) | 0.7269 |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score      | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |              | Imatinib (N=268) |           |              | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value            | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value            |
|---------------------|------------------------|-------------------|-----------|--------------|------------------|-----------|--------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
|                     |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE)  | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE)  |                                |                    |                       |                    |
| Physical Well-being | Month 3                |                   |           | 0.28 (0.27)  |                  |           | -0.19 (0.26) | 0.46 (-0.23, 1.16)             | 0.1915             |                       |                    |
|                     | Month 6                |                   |           | 0.44 (0.27)  |                  |           | -0.34 (0.27) | 0.78 (0.07, 1.49)              | 0.0304             |                       |                    |
|                     | Month 9                |                   |           | 0.42 (0.28)  |                  |           | -0.28 (0.28) | 0.69 (-0.03, 1.42)             | 0.0618             |                       |                    |
|                     | Month 12               |                   |           | -0.02 (0.28) |                  |           | -0.02 (0.28) | 0.00 (-0.74, 0.74)             | 0.9994             |                       |                    |
|                     | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 0.46 (0.26)  |                  |           | 0.09 (0.26)  | 0.37 (-0.32, 1.06)             | 0.2884             |                       |                    |
|                     | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 0.33 (0.28)  |                  |           | 0.19 (0.28)  | 0.14 (-0.60, 0.88)             | 0.7061             |                       |                    |
|                     | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 0.28 (0.27)  |                  |           | 0.10 (0.28)  | 0.18 (-0.54, 0.90)             | 0.6227             |                       |                    |
|                     | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 0.70 (0.27)  |                  |           | -0.06 (0.27) | 0.76 (0.05, 1.47)              | 0.0348             |                       |                    |
|                     | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | -0.15 (0.30) |                  |           | 0.00 (0.31)  | -0.15 (-0.97, 0.67)            | 0.7214             |                       |                    |
|                     | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 0.26 (0.29)  |                  |           | -0.04 (0.30) | 0.30 (-0.48, 1.08)             | 0.4502             |                       |                    |
|                     | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 0.38 (0.31)  |                  |           | -0.24 (0.32) | 0.63 (-0.21, 1.46)             | 0.1401             |                       |                    |
|                     | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 0.48 (0.31)  |                  |           | 0.11 (0.31)  | 0.37 (-0.46, 1.19)             | 0.3786             |                       |                    |
|                     | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 0.28 (0.30)  |                  |           | -0.09 (0.31) | 0.37 (-0.45, 1.19)             | 0.3752             |                       |                    |
|                     | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 0.28 (0.29)  |                  |           | 0.10 (0.30)  | 0.18 (-0.61, 0.96)             | 0.6595             |                       |                    |
|                     | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | -0.10 (0.34) |                  |           | -0.25 (0.35) | 0.15 (-0.78, 1.07)             | 0.7526             |                       |                    |
|                     | Overall                |                   | 243       | 25           | 0.29 (0.24)      | 253       | 15           | -0.06 (0.24)                   | 0.35 (-0.26, 0.96) | 0.2604                | 0.09 (-0.08, 0.27) |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score    | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |              | Imatinib (N=268) |           |              | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value             | Hedges'g (95% CI) [c] |                     |
|-------------------|------------------------|-------------------|-----------|--------------|------------------|-----------|--------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
|                   |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE)  | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE)  |                                |                     | p-Value               |                     |
| Social Well-being | Month 3                |                   |           | -0.31 (0.28) |                  |           | 0.00 (0.28)  | -0.31 (-1.04, 0.41)            | 0.3971              |                       |                     |
|                   | Month 6                |                   |           | -0.12 (0.27) |                  |           | 0.06 (0.28)  | -0.18 (-0.90, 0.54)            | 0.6198              |                       |                     |
|                   | Month 9                |                   |           | -0.56 (0.31) |                  |           | -0.13 (0.31) | -0.43 (-1.26, 0.39)            | 0.2995              |                       |                     |
|                   | Month 12               |                   |           | -0.40 (0.32) |                  |           | -0.37 (0.32) | -0.03 (-0.88, 0.82)            | 0.9402              |                       |                     |
|                   | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | -1.14 (0.34) |                  |           | -0.46 (0.34) | -0.68 (-1.58, 0.22)            | 0.1391              |                       |                     |
|                   | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | -0.87 (0.33) |                  |           | -0.21 (0.33) | -0.67 (-1.55, 0.22)            | 0.1391              |                       |                     |
|                   | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | -1.31 (0.34) |                  |           | -0.34 (0.35) | -0.98 (-1.90, -0.06)           | 0.0378              |                       |                     |
|                   | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | -1.12 (0.33) |                  |           | -0.49 (0.34) | -0.62 (-1.51, 0.27)            | 0.1698              |                       |                     |
|                   | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | -0.98 (0.34) |                  |           | -0.40 (0.35) | -0.58 (-1.51, 0.34)            | 0.2165              |                       |                     |
|                   | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | -0.85 (0.33) |                  |           | -0.43 (0.34) | -0.42 (-1.32, 0.47)            | 0.3535              |                       |                     |
|                   | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | -0.98 (0.35) |                  |           | -0.23 (0.35) | -0.75 (-1.69, 0.19)            | 0.1183              |                       |                     |
|                   | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | -1.22 (0.35) |                  |           | -0.32 (0.36) | -0.91 (-1.85, 0.04)            | 0.0592              |                       |                     |
|                   | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | -0.94 (0.35) |                  |           | -0.60 (0.36) | -0.33 (-1.28, 0.61)            | 0.4890              |                       |                     |
|                   | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | -1.16 (0.35) |                  |           | -0.65 (0.36) | -0.50 (-1.45, 0.44)            | 0.2965              |                       |                     |
|                   | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | -0.95 (0.36) |                  |           | -0.06 (0.36) | -0.89 (-1.86, 0.07)            | 0.0691              |                       |                     |
|                   | Overall                |                   | 242       | 26           | -0.86 (0.27)     | 253       | 15           | -0.31 (0.27)                   | -0.55 (-1.25, 0.15) | 0.1205                | -0.13 (-0.31, 0.05) |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Model Estimated Change from Baseline for FACT Scores (ITT)  
 ITT Population (Ph+ and Ph- CML)

| Subscale Score           | Visit                  | Bosutinib (N=268) |           |             | Imatinib (N=268) |           |             | Difference of LSMeans (95% CI) | p-Value            | Hedges'g (95% CI) [c] | p-Value            |        |
|--------------------------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|------------------|-----------|-------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------|
|                          |                        | N[a]              | N_MISS[b] | LSMean (SE) | N[a]             | N_MISS[b] | LSMean (SE) |                                |                    |                       |                    |        |
| TOI-FACT-Leu Total Score | Month 3                |                   |           | 2.41 (0.88) |                  |           | 1.55 (0.87) | 0.86 (-1.41, 3.13)             | 0.4581             |                       |                    |        |
|                          | Month 6                |                   |           | 3.16 (0.92) |                  |           | 1.12 (0.92) | 2.04 (-0.35, 4.43)             | 0.0941             |                       |                    |        |
|                          | Month 9                |                   |           | 2.66 (0.96) |                  |           | 1.78 (0.96) | 0.88 (-1.64, 3.39)             | 0.4921             |                       |                    |        |
|                          | Month 12               |                   |           | 2.18 (1.00) |                  |           | 2.25 (0.99) | -0.07 (-2.69, 2.54)            | 0.9556             |                       |                    |        |
|                          | Month 15 (Fu Month 3)  |                   |           | 2.47 (0.90) |                  |           | 2.75 (0.90) | -0.27 (-2.61, 2.07)            | 0.8183             |                       |                    |        |
|                          | Month 18 (Fu Month 6)  |                   |           | 2.68 (0.95) |                  |           | 2.48 (0.96) | 0.20 (-2.29, 2.70)             | 0.8737             |                       |                    |        |
|                          | Month 21 (Fu Month 9)  |                   |           | 2.14 (0.96) |                  |           | 2.69 (0.98) | -0.55 (-3.10, 2.01)            | 0.6749             |                       |                    |        |
|                          | Month 24 (Fu Month 12) |                   |           | 2.98 (0.97) |                  |           | 1.69 (0.99) | 1.29 (-1.29, 3.86)             | 0.3267             |                       |                    |        |
|                          | Month 27 (Fu Month 15) |                   |           | 1.49 (1.04) |                  |           | 2.22 (1.06) | -0.74 (-3.52, 2.05)            | 0.6045             |                       |                    |        |
|                          | Month 30 (Fu Month 18) |                   |           | 1.86 (1.04) |                  |           | 1.83 (1.06) | 0.03 (-2.74, 2.81)             | 0.9811             |                       |                    |        |
|                          | Month 33 (Fu Month 21) |                   |           | 3.05 (1.09) |                  |           | 1.00 (1.11) | 2.05 (-0.87, 4.98)             | 0.1687             |                       |                    |        |
|                          | Month 36 (Fu Month 24) |                   |           | 2.91 (1.12) |                  |           | 2.27 (1.14) | 0.64 (-2.39, 3.67)             | 0.6790             |                       |                    |        |
|                          | Month 42 (Fu Month 30) |                   |           | 1.96 (1.10) |                  |           | 1.62 (1.12) | 0.34 (-2.63, 3.31)             | 0.8214             |                       |                    |        |
|                          | Month 48 (Fu Month 36) |                   |           | 2.22 (1.07) |                  |           | 1.27 (1.09) | 0.94 (-1.92, 3.81)             | 0.5166             |                       |                    |        |
|                          | Month 54 (Fu Month 42) |                   |           | 1.44 (1.13) |                  |           | 1.43 (1.15) | 0.01 (-3.03, 3.04)             | 0.9973             |                       |                    |        |
|                          | Overall                |                   | 242       | 26          | 2.37 (0.86)      | 252       | 16          | 1.86 (0.86)                    | 0.51 (-1.71, 2.73) | 0.6516                | 0.04 (-0.14, 0.21) | 0.6751 |

Results based on a repeated measures model with the fixed effects of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline value, sokal score and region; an unstructured covariance matrix was used.  
 [a] N displays number of subjects included in the mixed-effects model.  
 [b] N\_MISS displays number of subjects not included in the mixed-effects model.  
 [c] An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38 (Anhang): Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC, PT (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC, PT (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)                     | Bosutinib<br>(N=246) | Imatinib<br>(N=239) |
|---|----------------------|---------------------|
|   | n (%)                | n (%)               |
| Subjects with events  | 62 ( 25.2)           | 34 ( 14.2)          |
| Investigations  | 29 ( 11.8)           | 7 ( 2.9)            |
| Alanine aminotransferase increased                                  | 13 ( 5.3)            | 0                   |
| Aspartate aminotransferase increased                                | 7 ( 2.8)             | 0                   |
| Lipase increased  | 5 ( 2.0)             | 1 ( 0.4)            |
| Blood creatine phosphokinase increased                              | 1 ( 0.4)             | 2 ( 0.8)            |
| Blood creatinine increased  | 1 ( 0.4)             | 1 ( 0.4)            |
| Platelet count decreased  | 1 ( 0.4)             | 1 ( 0.4)            |
| Transaminases increased   | 1 ( 0.4)             | 1 ( 0.4)            |
| Amylase increased   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Blood creatine increased  | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Haemoglobin decreased   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Liver function test increased                                       | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Gastrointestinal disorders  | 6 ( 2.4)             | 6 ( 2.5)            |
| Diarrhoea   | 4 ( 1.6)             | 3 ( 1.3)            |
| Abdominal pain  | 0                    | 2 ( 0.8)            |
| Nausea  | 1 ( 0.4)             | 1 ( 0.4)            |
| Abdominal pain upper  | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Dyspepsia   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Pancreatitis acute  | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Blood and lymphatic system disorders                                | 3 ( 1.2)             | 6 ( 2.5)            |
| Neutropenia   | 3 ( 1.2)             | 1 ( 0.4)            |
| Thrombocytopenia  | 2 ( 0.8)             | 3 ( 1.3)            |
| Leukopenia  | 1 ( 0.4)             | 1 ( 0.4)            |
| Anaemia   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 4 ( 1.6)             | 3 ( 1.3)            |
| Benign hydatidiform mole  | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Chronic myeloid leukaemia   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Endometrial cancer metastatic                                       | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Invasive ductal breast carcinoma                                    | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Lung neoplasm malignant   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Prostate cancer   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Rectal cancer   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Infections and infestations   | 4 ( 1.6)             | 1 ( 0.4)            |
| Pneumonia   | 2 ( 0.8)             | 1 ( 0.4)            |
| Hepatitis B   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Hepatitis E   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders                     | 5 ( 2.0)             | 1 ( 0.4)            |
| Pleural effusion  | 2 ( 0.8)             | 0                   |
| Cough   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Dyspnoea  | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Dyspnoea exertional   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Pulmonary hypertension  | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders                     | 0                    | 5 ( 2.1)            |
| Myalgia   | 0                    | 3 ( 1.3)            |
| Muscle spasms   | 0                    | 2 ( 0.8)            |
| Skin and subcutaneous tissue disorders                              | 1 ( 0.4)             | 4 ( 1.7)            |
| Rash  | 0                    | 2 ( 0.8)            |
| Night sweats  | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Rash maculo-papular   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Toxic skin eruption   | 0                    | 1 ( 0.4)            |

Coded using MedDRA v23.0.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Incidence of Adverse Events leading to discontinuation of study drug by SOC, PT (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)

| System Organ Class (SOC)<br>Preferred Term (PT)      | Bosutinib<br>(N=246) | Imatinib<br>(N=239) |
|--|----------------------|---------------------|
|  | n (%)                | n (%)               |
| General disorders and administration site conditions | 1 ( 0.4)             | 3 ( 1.3)            |
| Face oedema  | 0                    | 2 ( 0.8)            |
| Asthenia   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Fatigue  | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Cardiac disorders                                    | 3 ( 1.2)             | 0                   |
| Atrial fibrillation                                  | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Coronary artery disease                              | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Coronary artery occlusion                            | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Eye disorders  | 0                    | 2 ( 0.8)            |
| Periorbital oedema                                   | 0                    | 2 ( 0.8)            |
| Lacrimation increased                                | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Hepatobiliary disorders                              | 2 ( 0.8)             | 1 ( 0.4)            |
| Hepatitis  | 1 ( 0.4)             | 1 ( 0.4)            |
| Hepatotoxicity                                       | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Nervous system disorders                             | 1 ( 0.4)             | 2 ( 0.8)            |
| Cerebrovascular accident                             | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Disturbance in attention                             | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Haemorrhagic stroke                                  | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Congenital, familial and genetic disorders           | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Trisomy 21   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Trisomy 8  | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions       | 2 ( 0.8)             | 0                   |
| Unintended pregnancy                                 | 2 ( 0.8)             | 0                   |
| Renal and urinary disorders                          | 1 ( 0.4)             | 1 ( 0.4)            |
| Chronic kidney disease                               | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Nephrotic syndrome                                   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Psychiatric disorders                                | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Depression   | 1 ( 0.4)             | 0                   |
| Vascular disorders                                   | 0                    | 1 ( 0.4)            |
| Hypotension  | 0                    | 1 ( 0.4)            |

Coded using MedDRA v23.0.

**Anhang 4-G8: Unerwünschte Ereignisse (UE)**

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 265 ( 98.9)          | 262 ( 98.9)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 3 ( 1.1)             | 3 ( 1.1)            |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 0.1 ( NE, NE )       | 0.3 ( 0.1, 0.3)     |
| Median (95% CI)                                     | 0.4 ( 0.3, 0.7)      | 1.0 ( 0.9, 1.1)     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 1.9 ( 1.4, 2.1)      | 3.7 ( 2.4, 4.1)     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.28 (1.08, 1.53)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0025               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.26 (1.06, 1.50)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0044               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.00 (0.98, 1.02)    |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.01 (0.20, 5.06)    |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.02, 0.02)   |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

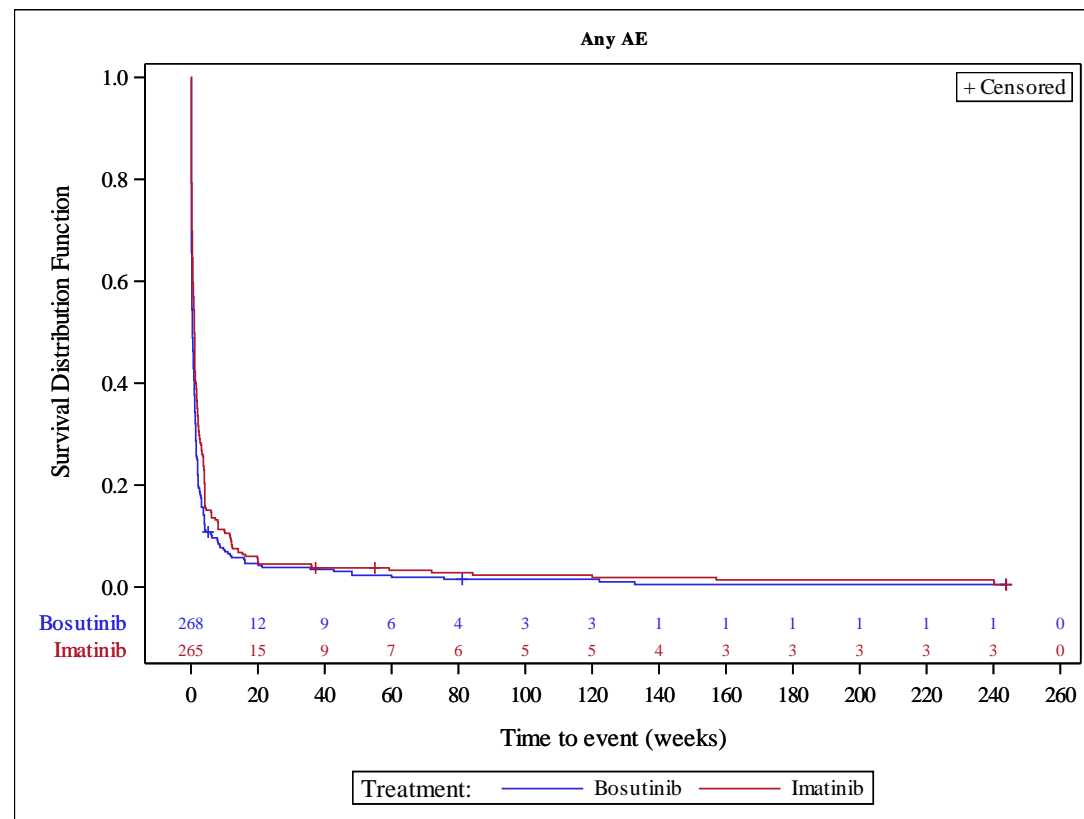
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 18 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE <3 (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE <3 (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 264 ( 98.5)          | 259 ( 97.7)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 4 ( 1.5)             | 6 ( 2.3)            |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 0.1 ( NE, NE )       | 0.3 ( 0.1, 0.3)     |
| Median (95% CI)                                     | 0.4 ( 0.3, 0.7)      | 1.1 ( 0.9, 1.1)     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 2.0 ( 1.4, 2.6)      | 3.9 ( 2.6, 4.1)     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.26 (1.06, 1.51)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0048               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.26 (1.06, 1.49)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0050               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.01 (0.98, 1.03)    |                     |
| p-value   | 0.5122               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.53 (0.43, 5.48)    |                     |
| p-value   | 0.5145               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.02, 0.03)   |                     |
| p-value   | 0.5118               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

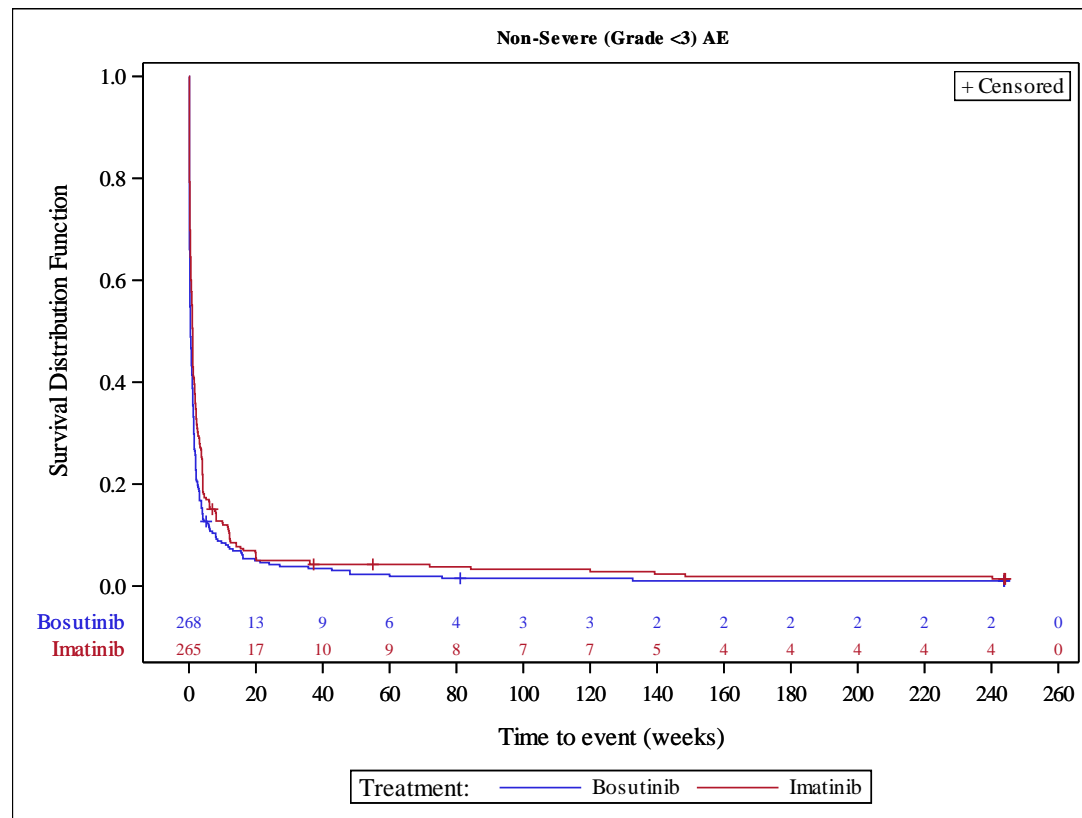
[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 19 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE <3 (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE <3 (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265)  |
|---|----------------------|----------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 197 ( 73.5)          | 152 ( 57.4)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 71 ( 26.5)           | 113 ( 42.6)          |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                      |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 4.1 ( 3.7, 5.6)      | 12.3 ( 8.0, 16.1)    |
| Median (95% CI)                                     | 22.9 ( 12.1, 41.7)   | 120.1 ( 49.9, 167.6) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 224.1 (168.6, NE )   | NE ( NE, NE )        |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.56 (1.26, 1.93)    |                      |
| p-value [c]   | <.0001               |                      |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.55 (1.25, 1.92)    |                      |
| p-value [c]   | <.0001               |                      |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.28 (1.13, 1.45)    |                      |
| p-value   | 0.0001               |                      |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.06 (1.43, 2.97)    |                      |
| p-value   | <.0001               |                      |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.16 (0.08, 0.24)    |                      |
| p-value   | <.0001               |                      |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

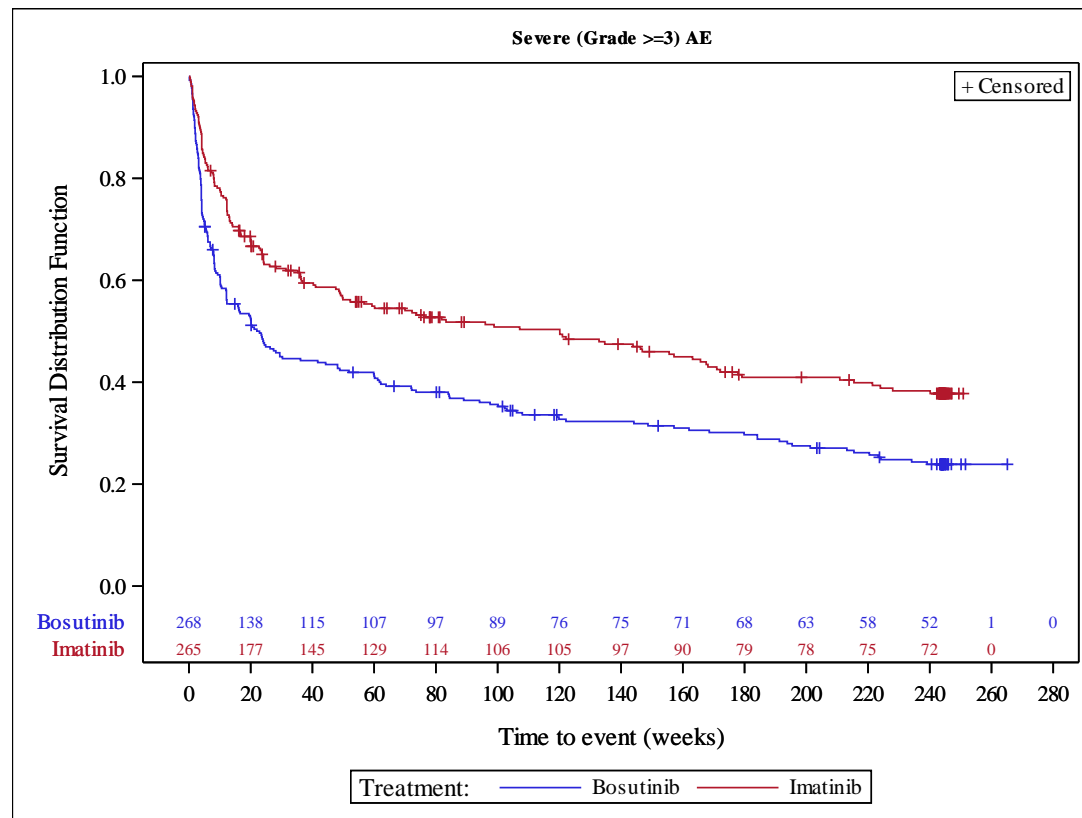
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 20 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265)  |
|---|----------------------|----------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 98 ( 36.6)           | 68 ( 25.7)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 170 ( 63.4)          | 197 ( 74.3)          |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                      |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 73.9 ( 49.1, 122.1)  | 157.1 ( 81.9, 228.0) |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )        |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )        |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.46 (1.07, 1.99)    |                      |
| p-value [c]   | 0.0170               |                      |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.46 (1.07, 1.99)    |                      |
| p-value [c]   | 0.0160               |                      |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.43 (1.10, 1.85)    |                      |
| p-value   | 0.0073               |                      |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.67 (1.15, 2.42)    |                      |
| p-value   | 0.0068               |                      |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.11 (0.03, 0.19)    |                      |
| p-value   | 0.0062               |                      |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

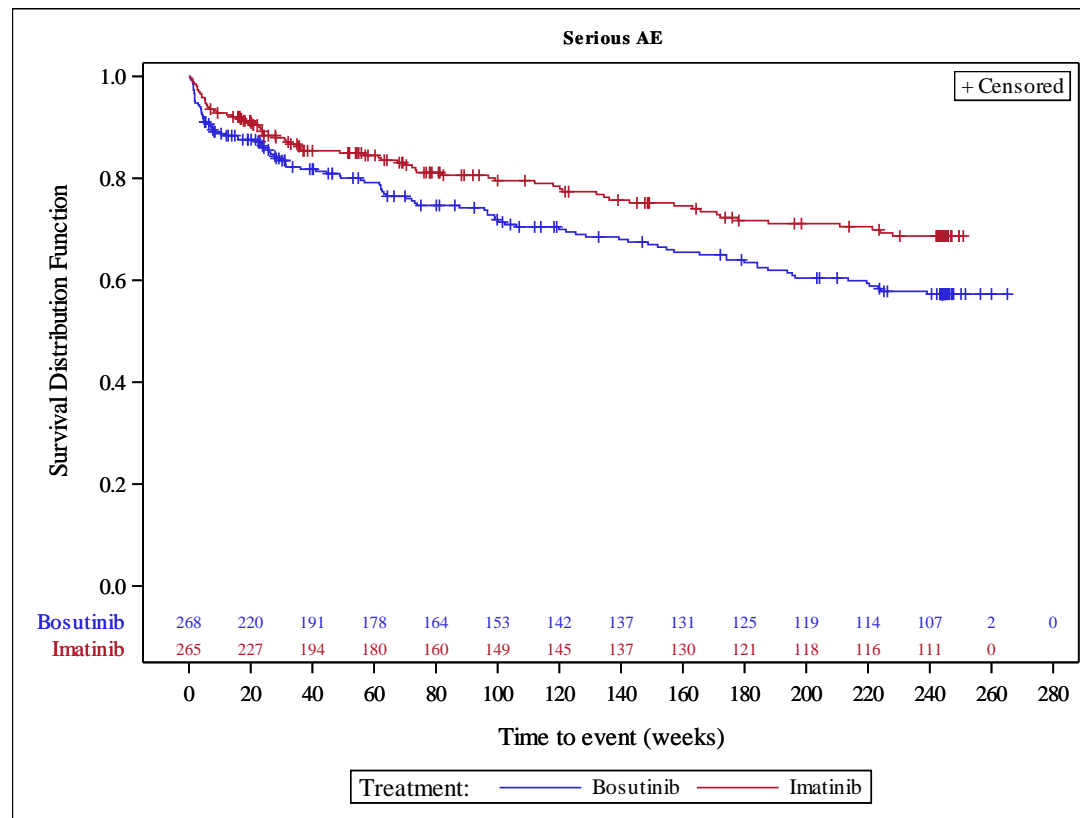
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 21 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
Overall Study Population  
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug (Safety)  
Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 68 ( 25.4)           | 38 ( 14.3)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 200 ( 74.6)          | 227 ( 85.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 191.3 (103.0, NE )   | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.75 (1.18, 2.61)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0050               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.74 (1.17, 2.59)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0057               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.77 (1.24, 2.53)    |                     |
| p-value   | 0.0018               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.03 (1.31, 3.15)    |                     |
| p-value   | 0.0016               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.11 (0.04, 0.18)    |                     |
| p-value   | 0.0013               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

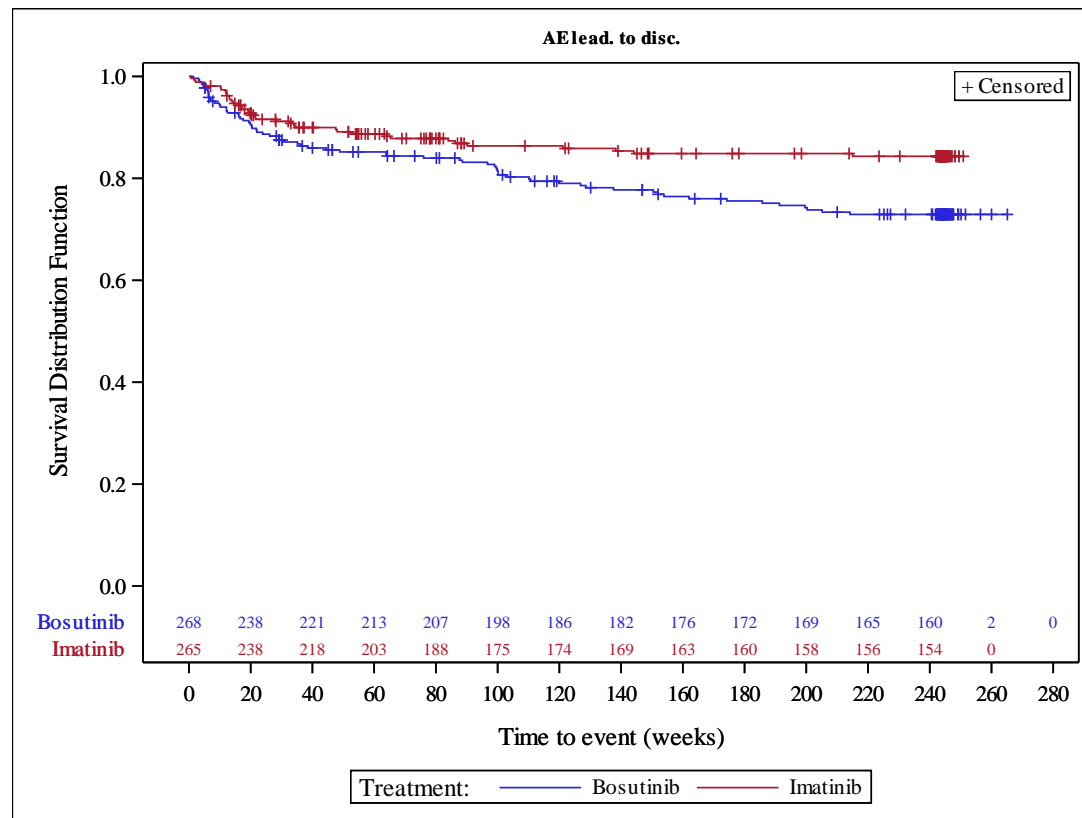
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 22 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug (Safety)  
 Safety Population

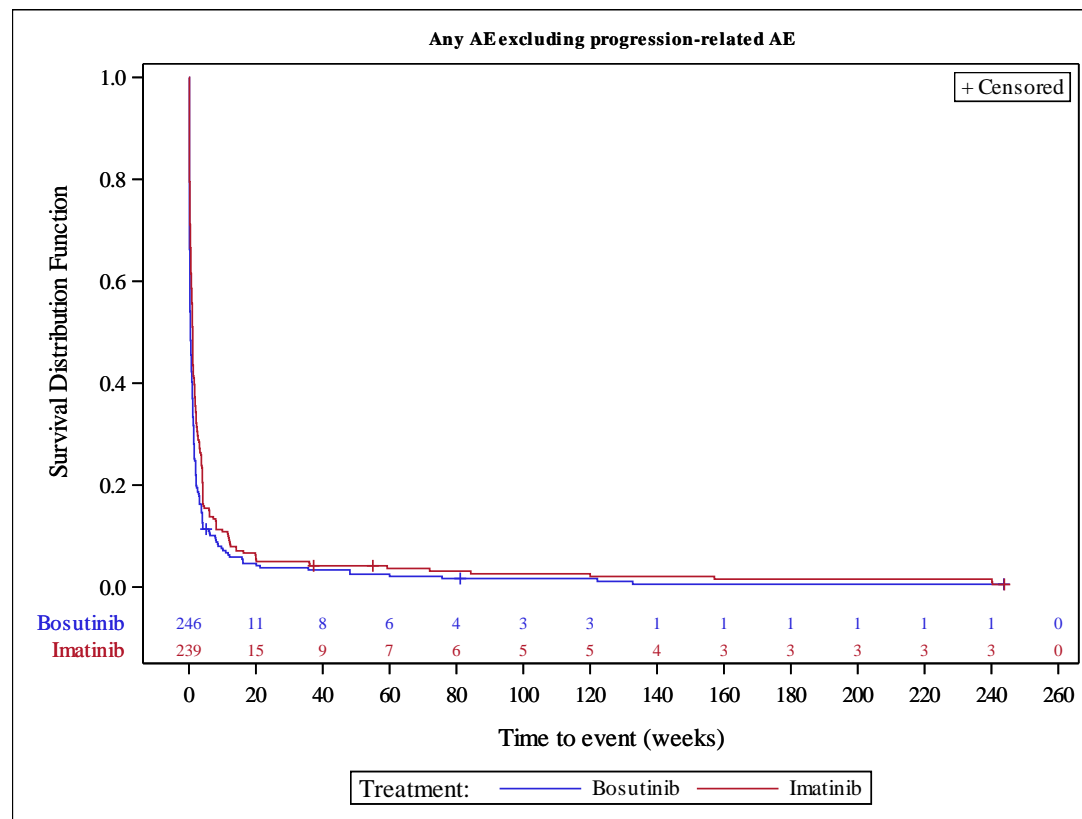


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 23 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding progression-related Events (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding progression-related Events (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
Overall Study Population  
Summary of Incidence and Time to First Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)  
Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 265 ( 98.9)          | 262 ( 98.9)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 3 ( 1.1)             | 3 ( 1.1)            |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 0.1 ( NE, NE )       | 0.3 ( 0.1, 0.3)     |
| Median (95% CI)                                     | 0.4 ( 0.3, 0.7)      | 1.0 ( 0.9, 1.1)     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 1.9 ( 1.4, 2.1)      | 3.7 ( 2.4, 4.1)     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.28 (1.08, 1.53)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0025               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.26 (1.06, 1.50)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0044               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.00 (0.98, 1.02)    |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.01 (0.20, 5.06)    |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.02, 0.02)   |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related events are Acute myeloid leukaemia (PT), Chronic myeloid leukaemia (PT) and Leukaemic retinopathy (PT)

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

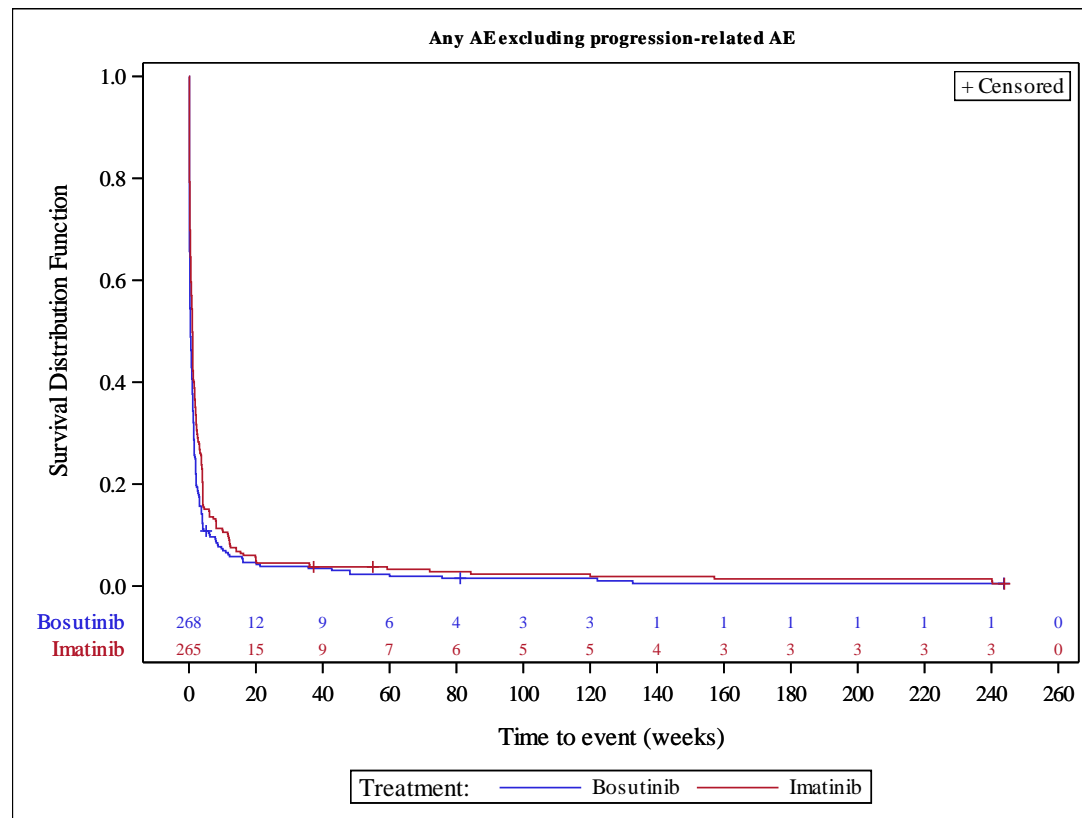
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 24 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population

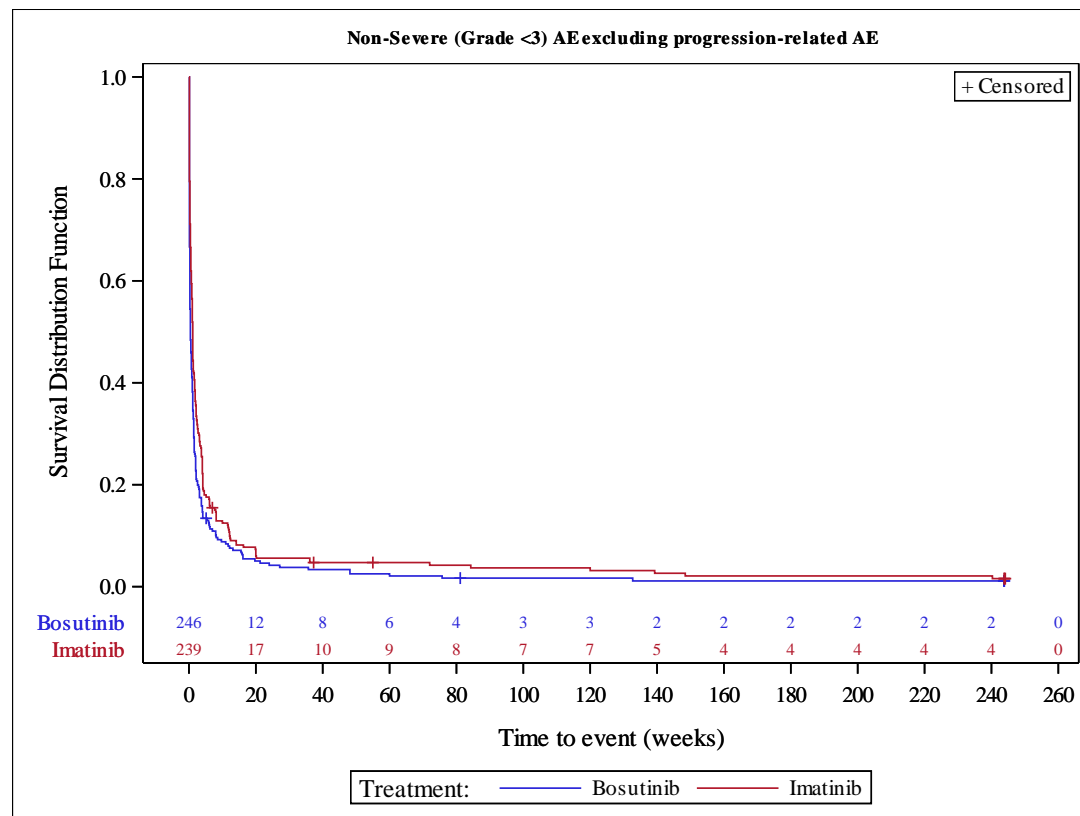


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 25 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE <3 excluding progression-related Events (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE <3 excluding progression-related Events (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE <3 excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE <3 excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 264 ( 98.5)          | 259 ( 97.7)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 4 ( 1.5)             | 6 ( 2.3)            |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 0.1 ( NE, NE )       | 0.3 ( 0.1, 0.3)     |
| Median (95% CI)                                     | 0.4 ( 0.3, 0.7)      | 1.1 ( 0.9, 1.1)     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 2.0 ( 1.4, 2.6)      | 3.9 ( 2.6, 4.1)     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.26 (1.06, 1.51)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0048               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.26 (1.06, 1.49)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0050               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.01 (0.98, 1.03)    |                     |
| p-value   | 0.5122               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.53 (0.43, 5.48)    |                     |
| p-value   | 0.5145               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.02, 0.03)   |                     |
| p-value   | 0.5118               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related events are Acute myeloid leukaemia (PT), Chronic myeloid leukaemia (PT) and Leukaemic retinopathy (PT)

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

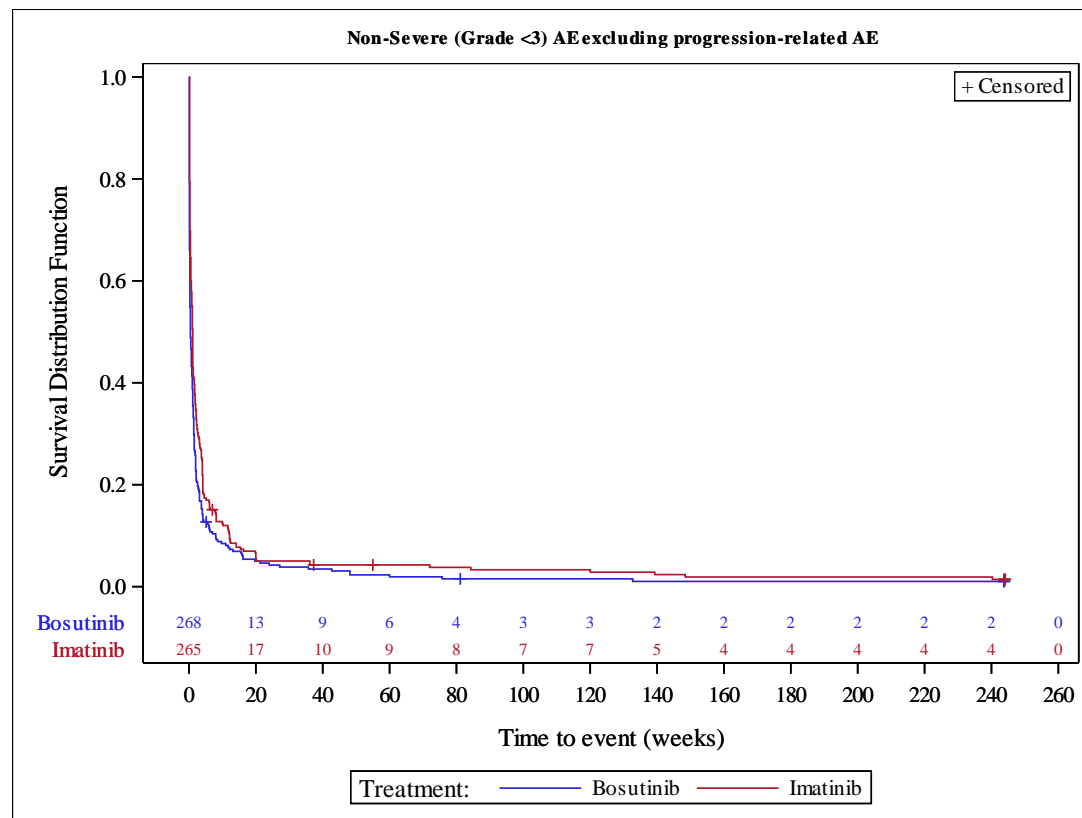
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 26 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE <3 excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE <3 excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population

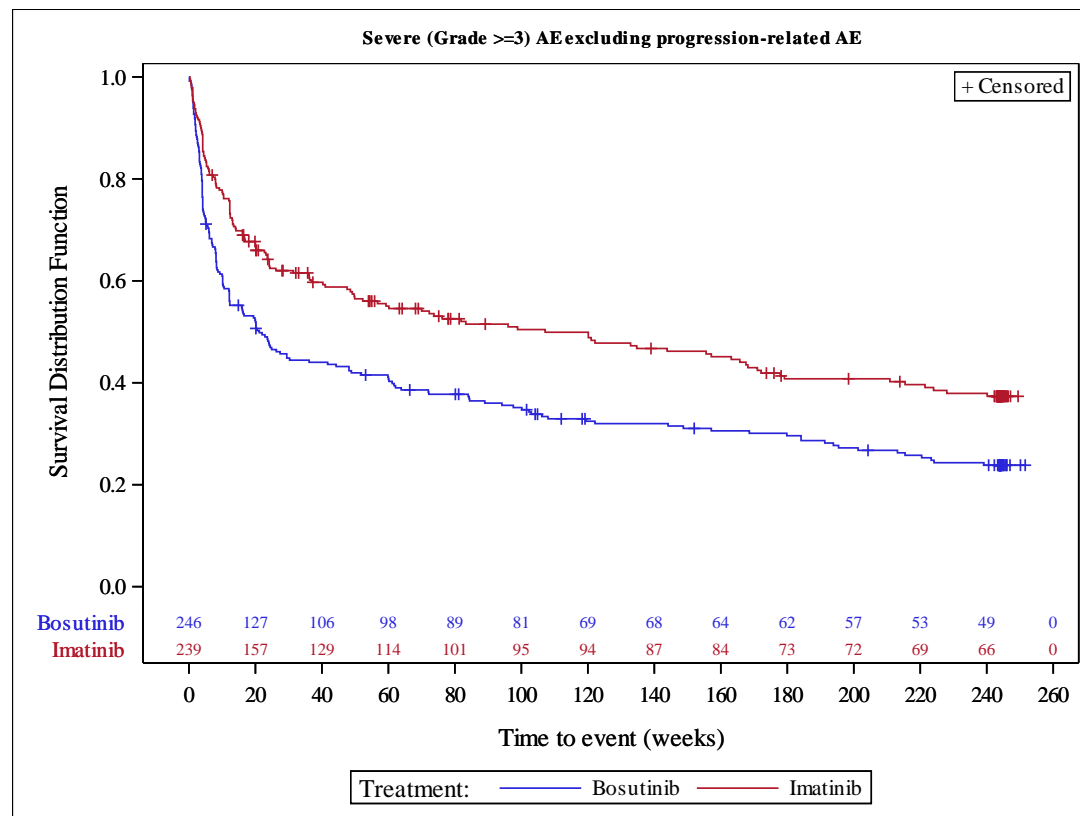


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 27 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  excluding progression-related Events (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  excluding progression-related Events (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BEFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population

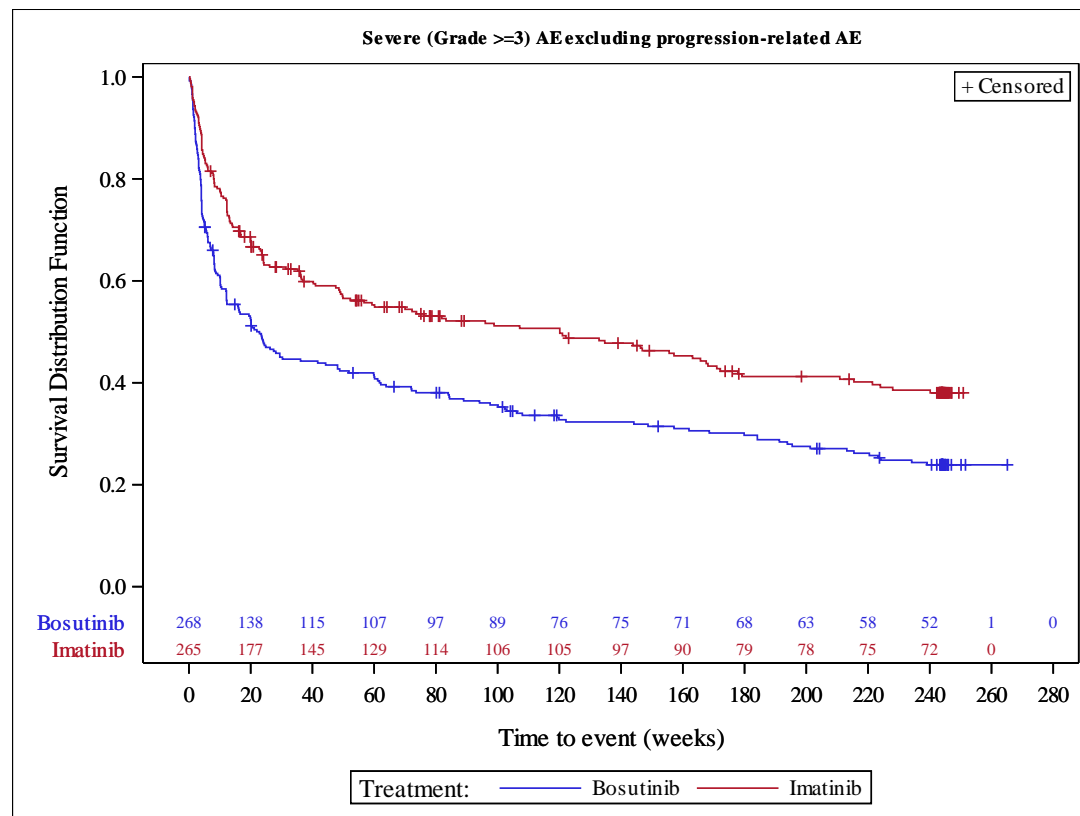
|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265)  |
|---|----------------------|----------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 197 ( 73.5)          | 151 ( 57.0)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 71 ( 26.5)           | 114 ( 43.0)          |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                      |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 4.1 ( 3.7, 5.6)      | 12.3 ( 8.0, 16.1)    |
| Median (95% CI)                                     | 22.9 ( 12.1, 41.7)   | 120.1 ( 52.3, 167.6) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 224.1 (168.6, NE )   | NE ( NE, NE )        |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.57 (1.27, 1.94)    |                      |
| p-value [c]   | <.0001               |                      |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.56 (1.26, 1.93)    |                      |
| p-value [c]   | <.0001               |                      |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.29 (1.14, 1.46)    |                      |
| p-value   | <.0001               |                      |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.09 (1.46, 3.02)    |                      |
| p-value   | <.0001               |                      |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.17 (0.09, 0.24)    |                      |
| p-value   | <.0001               |                      |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Progression-related events are Acute myeloid leukaemia (PT), Chronic myeloid leukaemia (PT) and Leukaemic retinopathy (PT)  
 [a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.  
 [d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 28 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of CTCAE  $\geq 3$  excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population



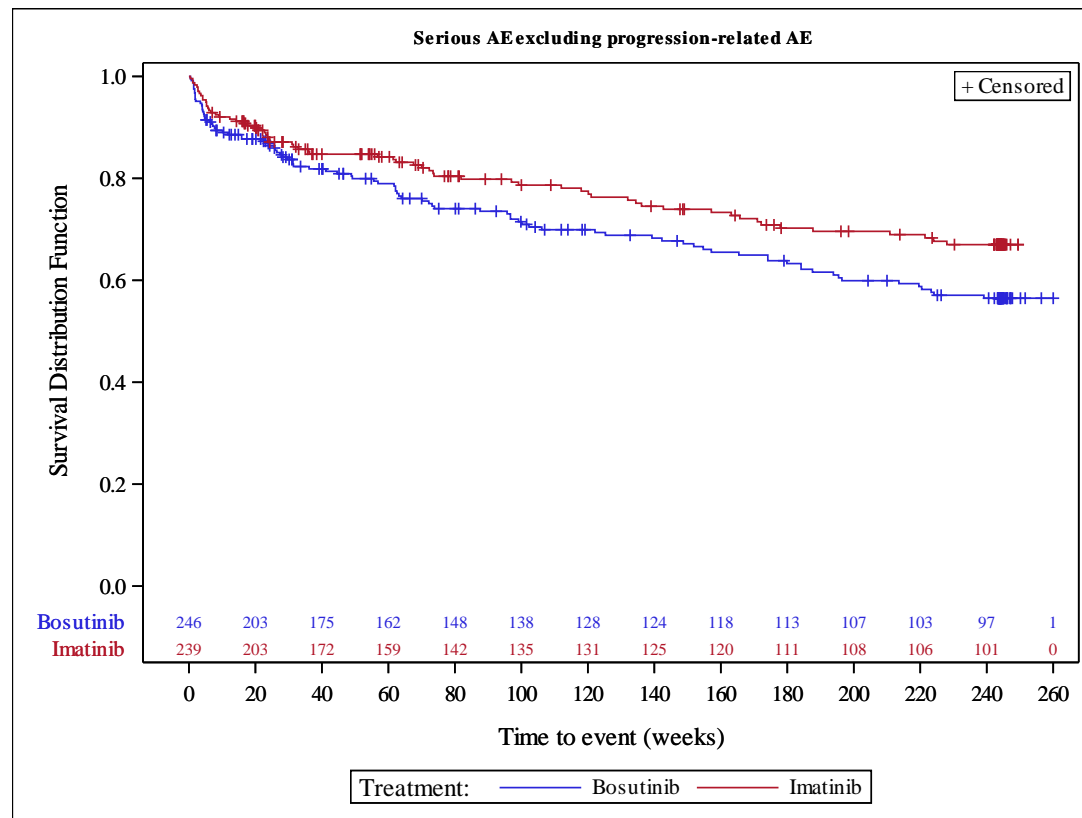
Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265)  |
|---|----------------------|----------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 98 ( 36.6)           | 67 ( 25.3)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 170 ( 63.4)          | 198 ( 74.7)          |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                      |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 73.9 ( 49.1, 122.1)  | 157.1 ( 97.0, 228.0) |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )        |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )        |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.48 (1.08, 2.02)    |                      |
| p-value [c]   | 0.0135               |                      |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                      |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.48 (1.09, 2.02)    |                      |
| p-value [c]   | 0.0127               |                      |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.45 (1.11, 1.88)    |                      |
| p-value   | 0.0054               |                      |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.70 (1.17, 2.47)    |                      |
| p-value   | 0.0050               |                      |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.11 (0.03, 0.19)    |                      |
| p-value   | 0.0045               |                      |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

Progression-related events are Acute myeloid leukaemia (PT), Chronic myeloid leukaemia (PT) and Leukaemic retinopathy (PT)

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

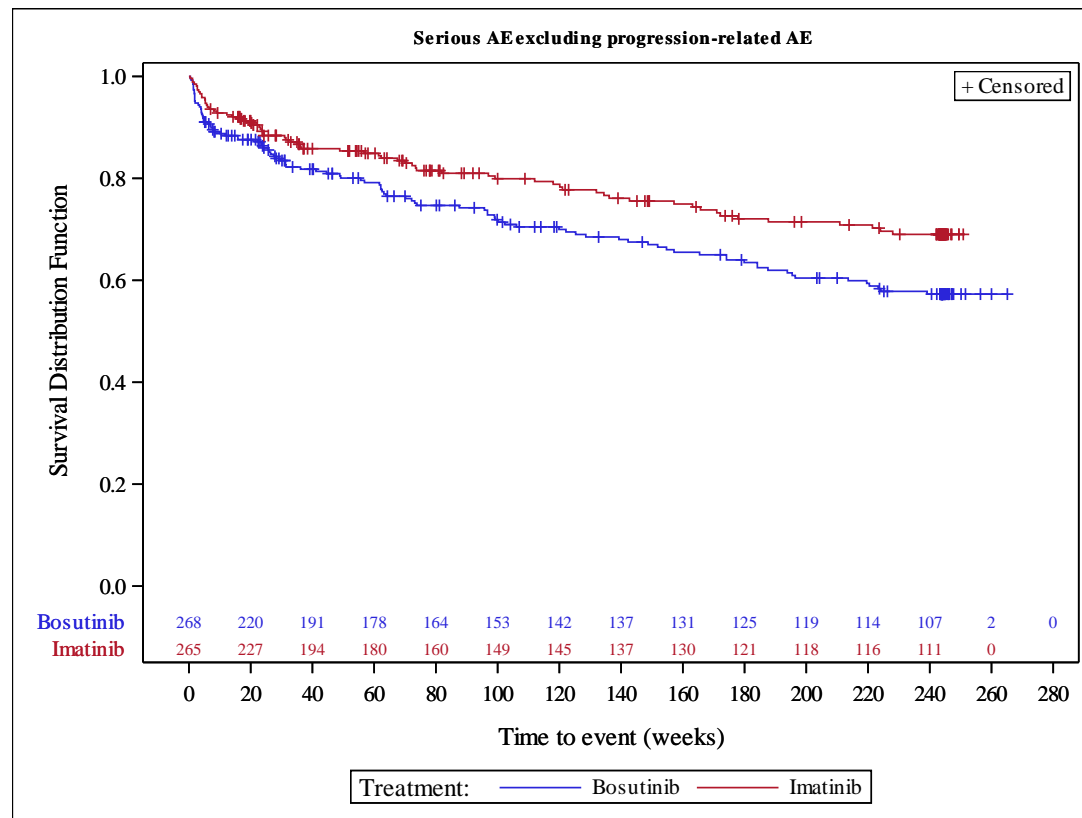
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population

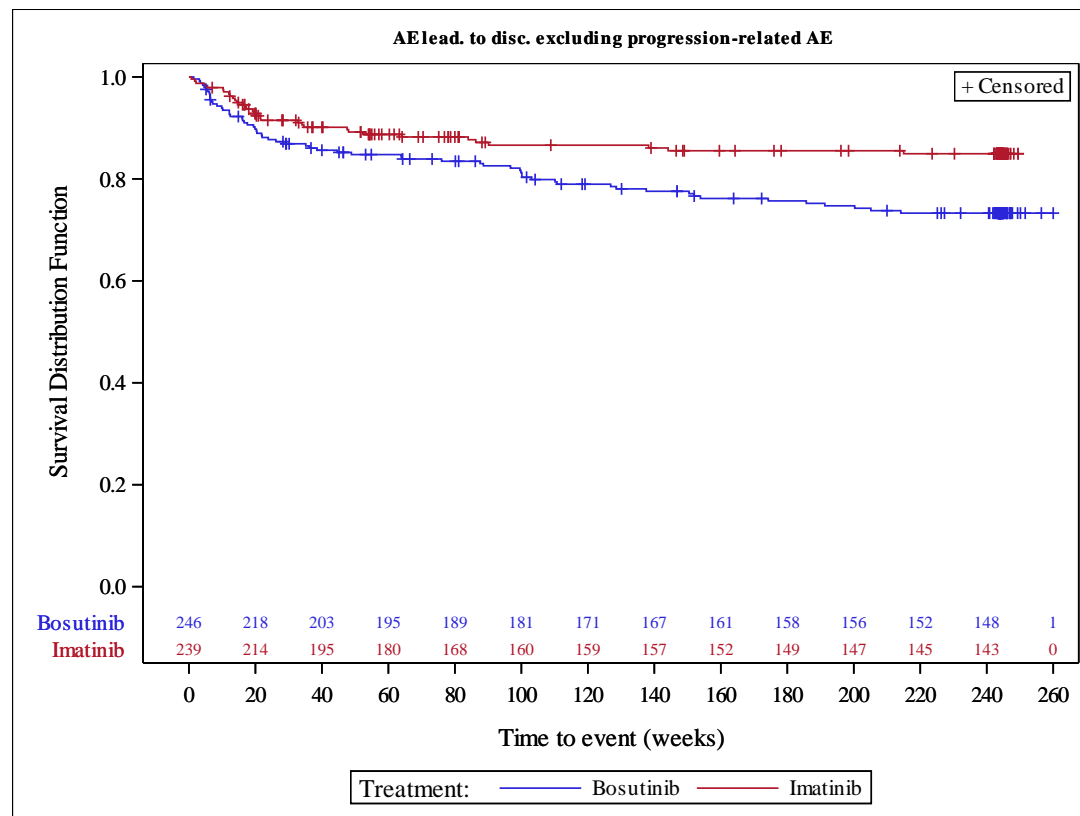


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (mITT)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (mITT)  
 Safety Population (Ph+ CML Harboring b2a2 and/or b3a2 transcripts)



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population

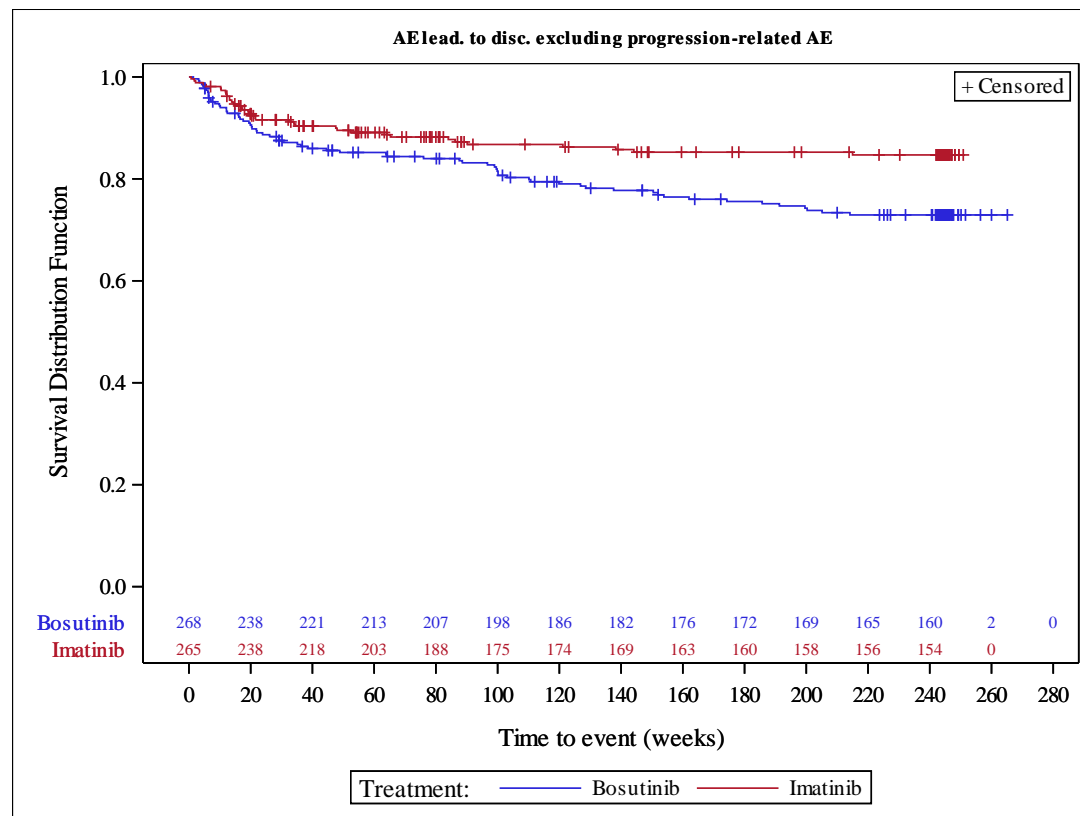
|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 68 ( 25.4)           | 37 ( 14.0)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 200 ( 74.6)          | 228 ( 86.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 191.3 (103.0, NE )   | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.80 (1.21, 2.69)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0035               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.79 (1.20, 2.66)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0040               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.82 (1.26, 2.61)    |                     |
| p-value   | 0.0012               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.10 (1.35, 3.26)    |                     |
| p-value   | 0.0011               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.11 (0.05, 0.18)    |                     |
| p-value   | 0.0008               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Progression-related events are Acute myeloid leukaemia (PT), Chronic myeloid leukaemia (PT) and Leukaemic retinopathy (PT)  
 [a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.  
 [b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.  
 [c] 2-sided Log-rank test is used.  
 Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.  
 [d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to discontinuation of study drug excluding progression-related Events (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 10$  percent or  $\geq 10$  patients) (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 10\%$  or  $\geq 10$  patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 118 ( 44.0)          | 122 ( 46.0)         |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 150 ( 56.0)          | 143 ( 54.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 6.1 ( 4.0, 9.3)      | 8.0 ( 4.3, 12.1)    |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( 96.6, NE )      | NE ( 85.3, NE )     |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.03 (0.80, 1.33)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.8311               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.77, 1.28)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.9757               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                | 0.96 (0.79, 1.15)                                   |                      |                     |
| p-value                                   | 0.6414  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                   | 0.92 (0.66, 1.30)                                   |                      |                     |
| p-value                                   | 0.6413  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]              | -0.02 (-0.10, 0.06)                                 |                      |                     |
| p-value                                   | 0.6413  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia | Number of subjects with events, n (%)               | 57 ( 21.3)           | 58 ( 21.9)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 211 ( 78.7)          | 207 ( 78.1)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( 72.6, NE )      | 240.3 ( 86.1, NE )  |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.96 (0.67, 1.38)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.8254               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.98 (0.68, 1.41)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.8929               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.97 (0.70, 1.34)    |                     |
|  | p-value   | 0.8623               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.96 (0.64, 1.46)    |                     |
|  | p-value   | 0.8623               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.01 (-0.08, 0.06)  |                     |
|  | p-value   | 0.8623               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Leukopenia | Number of subjects with events, n (%)               | 11 ( 4.1)            | 19 ( 7.2)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 257 ( 95.9)          | 246 ( 92.8)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.56 (0.27, 1.18)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1235               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.56 (0.27, 1.18)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1226               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.57 (0.28, 1.18)    |                     |
|   | p-value   | 0.1304               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.55 (0.26, 1.19)    |                     |
|   | p-value   | 0.1294               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.03 (-0.07, 0.01)  |                     |
|   | p-value   | 0.1244               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Lymphopenia | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 5 ( 1.9)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 260 ( 98.1)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.04 (0.70, 5.98)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.1830               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.99 (0.68, 5.82)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.2006               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.98 (0.69, 5.71)    |                     |
|  | p-value   | 0.2074               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.02 (0.68, 5.98)    |                     |
|  | p-value   | 0.2064               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.02 (-0.01, 0.05)   |                     |
|  | p-value   | 0.1964               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia | Number of subjects with events, n (%)               | 29 ( 10.8)           | 48 ( 18.1)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 239 ( 89.2)          | 217 ( 81.9)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.57 (0.36, 0.90)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0151               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.58 (0.36, 0.91)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0174               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.60 (0.39, 0.92)    |                     |
|  | p-value   | 0.0185               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.55 (0.33, 0.90)    |                     |
|  | p-value   | 0.0177               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.07 (-0.13, -0.01) |                     |
|  | p-value   | 0.0162               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia | Number of subjects with events, n (%)               | 64 ( 23.9)           | 32 ( 12.1)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 204 ( 76.1)          | 233 ( 87.9)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( 10.1, NE )      | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.25 (1.47, 3.45)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.16 (1.42, 3.31)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0002               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.98 (1.34, 2.92)    |                     |
|   | p-value   | 0.0006               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.28 (1.44, 3.63)    |                     |
|   | p-value   | 0.0005               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.12 (0.05, 0.18)    |                     |
|   | p-value   | 0.0003               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                 |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Cardiac disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 38 ( 14.2)           | 25 ( 9.4)           |
|                        | Number of censored subjects, n (%)                  | 230 ( 85.8)          | 240 ( 90.6)         |
|                        | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                        | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                        | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                        | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                        | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                        | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.50 (0.91, 2.49)    |                     |
|                        | p-value[c]  | 0.1119               |                     |
|                        | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                        | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.51 (0.91, 2.50)    |                     |
|                        | p-value[c]  | 0.1067               |                     |
|                        | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.50 (0.93, 2.42)    |                     |
|                        | p-value   | 0.0929               |                     |
|                        | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.59 (0.93, 2.71)    |                     |
|                        | p-value   | 0.0918               |                     |
|                        | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.05 (-0.01, 0.10)   |                     |
|                        | p-value   | 0.0886               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                           |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|----------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Ear and labyrinth disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 20 ( 7.5)            | 15 ( 5.7)           |
|                                  | Number of censored subjects, n (%)                  | 248 ( 92.5)          | 250 ( 94.3)         |
|                                  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.28 (0.65, 2.49)    |                     |
|                                  | p-value[c]  | 0.4754               |                     |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.28 (0.66, 2.51)    |                     |
|                                  | p-value[c]  | 0.4637               |                     |
|                                  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.32 (0.69, 2.52)    |                     |
|                                  | p-value   | 0.4028               |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]           | 1.34 (0.67, 2.69)                                   |                      |                     |
| p-value                          | 0.4024  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d]      | 0.02 (-0.02, 0.06)                                  |                      |                     |
| p-value                          | 0.4003  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                      |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|-----------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Eye disorders          | Number of subjects with events, n (%)               | 43 ( 16.0)           | 122 ( 46.0)         |
|                             | Number of censored subjects, n (%)                  | 225 ( 84.0)          | 143 ( 54.0)         |
|                             | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                             | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | 8.1 ( 6.1, 15.0)    |
|                             | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | 230.0 ( 86.1, NE )  |
|                             | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.27 (0.19, 0.38)    |                     |
|                             | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.27 (0.19, 0.39)    |                     |
|                             | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|                             | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.35 (0.26, 0.47)    |                     |
| p-value                     | <.0001  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]      | 0.22 (0.15, 0.34)                                   |                      |                     |
| p-value                     | <.0001  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d] | -0.30 (-0.37, -0.23)                                |                      |                     |
| p-value                     | <.0001  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Eye disorders, PT: Conjunctival haemorrhage | Number of subjects with events, n (%)               | 2 ( 0.7)             | 18 ( 6.8)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 266 ( 99.3)          | 247 ( 93.2)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.10 (0.02, 0.44)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0002               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.10 (0.02, 0.44)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0002               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.11 (0.03, 0.47)    |                     |
|  | p-value   | 0.0029               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.10 (0.02, 0.45)    |                     |
|  | p-value   | 0.0025               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.06 (-0.09, -0.03) |                     |
|  | p-value   | 0.0002               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                          |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Eye disorders, PT: Dry eye | Number of subjects with events, n (%)               | 4 ( 1.5)             | 16 ( 6.0)           |
|                                 | Number of censored subjects, n (%)                  | 264 ( 98.5)          | 249 ( 94.0)         |
|                                 | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                 | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.23 (0.08, 0.69)    |                     |
|                                 | p-value[c]  | 0.0043               |                     |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.24 (0.08, 0.70)    |                     |
|                                 | p-value[c]  | 0.0048               |                     |
|                                 | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.25 (0.08, 0.73)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0114               |                     |
|                                 | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.24 (0.08, 0.71)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0107               |                     |
|                                 | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.05 (-0.08, -0.01) |                     |
|                                 | p-value   | 0.0056               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Eye disorders, PT: Eyelid oedema | Number of subjects with events, n (%)               | 3 ( 1.1)             | 24 ( 9.1)           |
|                                       | Number of censored subjects, n (%)                  | 265 ( 98.9)          | 241 ( 90.9)         |
|                                       | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                       | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                       | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                       | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                       | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                       | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.12 (0.04, 0.39)    |                     |
|                                       | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|                                       | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                       | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.12 (0.04, 0.39)    |                     |
|                                       | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|                                       | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.12 (0.04, 0.41)    |                     |
|                                       | p-value   | 0.0006               |                     |
|                                       | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.11 (0.03, 0.38)    |                     |
|                                       | p-value   | 0.0004               |                     |
|                                       | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.08 (-0.12, -0.04) |                     |
|                                       | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Eye disorders, PT: Lacrimation increased | Number of subjects with events, n (%)               | 1 ( 0.4)             | 18 ( 6.8)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 267 ( 99.6)          | 247 ( 93.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.05 (0.01, 0.39)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.05 (0.01, 0.40)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.05 (0.01, 0.41)    |                     |
|   | p-value   | 0.0046               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.05 (0.01, 0.39)    |                     |
|   | p-value   | 0.0040               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.06 (-0.10, -0.03) |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                     |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Eye disorders, PT: Periorbital oedema | Number of subjects with events, n (%)               | 4 ( 1.5)             | 44 ( 16.6)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 264 ( 98.5)          | 221 ( 83.4)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.08 (0.03, 0.22)    |                     |
|  | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.08 (0.03, 0.23)    |                     |
|  | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.09 (0.03, 0.25)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.08 (0.03, 0.22)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.15 (-0.20, -0.10) |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                 |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Eye disorders, PT: Vision blurred | Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 14 ( 5.3)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 251 ( 94.7)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.35 (0.13, 0.98)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0369               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.35 (0.12, 0.96)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0329               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.35 (0.13, 0.97)    |                     |
|  | p-value   | 0.0428               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.34 (0.12, 0.96)    |                     |
|  | p-value   | 0.0417               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.03 (-0.07, -0.00) |                     |
|  | p-value   | 0.0331               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                          |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 229 ( 85.4)          | 182 ( 68.7)         |
|                                 | Number of censored subjects, n (%)                  | 39 ( 14.6)           | 83 ( 31.3)          |
|                                 | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                 | 25%-ile (95% CI)                                    | 0.1 ( 0.1, 0.3)      | 0.7 ( 0.4, 1.1)     |
|                                 | Median (95% CI)                                     | 1.0 ( 0.6, 1.4)      | 9.4 ( 5.3, 19.9)    |
|                                 | 75%-ile (95% CI)                                    | 8.1 ( 3.7, 26.7)     | NE (131.1, NE )     |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.86 (1.52, 2.27)    |                     |
|                                 | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.79 (1.47, 2.18)    |                     |
|                                 | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|                                 | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.24 (1.13, 1.37)    |                     |
|                                 | p-value   | <.0001               |                     |
|                                 | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.68 (1.75, 4.11)    |                     |
|                                 | p-value   | <.0001               |                     |
|                                 | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.17 (0.10, 0.24)    |                     |
|                                 | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal distension | Number of subjects with events, n (%)               | 14 ( 5.2)            | 8 ( 3.0)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 254 ( 94.8)          | 257 ( 97.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.61 (0.68, 3.86)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.2767               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.67 (0.70, 3.99)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.2401               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.73 (0.74, 4.06)    |                     |
|   | p-value   | 0.2071               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.77 (0.73, 4.29)    |                     |
|   | p-value   | 0.2062               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.02 (-0.01, 0.06)   |                     |
|   | p-value   | 0.1994               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain | Number of subjects with events, n (%)               | 61 ( 22.8)           | 25 ( 9.4)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 207 ( 77.2)          | 240 ( 90.6)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 226.4 ( 78.6, NE )   | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.69 (1.69, 4.29)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.60 (1.63, 4.15)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.41 (1.56, 3.72)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.83 (1.71, 4.67)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.13 (0.07, 0.19)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper | Number of subjects with events, n (%)               | 28 ( 10.4)           | 27 ( 10.2)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 240 ( 89.6)          | 238 ( 89.8)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.01 (0.59, 1.71)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.9790               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.02 (0.60, 1.73)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.9396               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.03 (0.62, 1.69)    |                     |
|   | p-value   | 0.9217               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.03 (0.59, 1.80)    |                     |
|   | p-value   | 0.9217               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.05, 0.05)   |                     |
|   | p-value   | 0.9217               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation | Number of subjects with events, n (%)               | 36 ( 13.4)           | 17 ( 6.4)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 232 ( 86.6)          | 248 ( 93.6)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.20 (1.23, 3.92)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0060               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.14 (1.20, 3.82)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0079               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.09 (1.21, 3.63)    |                     |
|   | p-value   | 0.0086               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.26 (1.24, 4.14)    |                     |
|   | p-value   | 0.0080               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.07 (0.02, 0.12)    |                     |
|   | p-value   | 0.0063               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea | Number of subjects with events, n (%)               | 201 ( 75.0)          | 107 ( 40.4)         |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 67 ( 25.0)           | 158 ( 59.6)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | 0.3 ( 0.1, 0.3)      | 12.0 ( 6.7, 27.0)   |
|  | Median (95% CI)                                     | 1.4 ( 1.1, 1.9)      | NE (174.9, NE )     |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | 163.9 ( 32.6, NE )   | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 3.20 (2.52, 4.07)    |                     |
|  | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.98 (2.35, 3.78)    |                     |
|  | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.86 (1.58, 2.18)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 4.43 (3.06, 6.41)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.35 (0.27, 0.42)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dyspepsia | Number of subjects with events, n (%)               | 26 ( 9.7)            | 24 ( 9.1)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 242 ( 90.3)          | 241 ( 90.9)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.06 (0.61, 1.84)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.8480               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.06 (0.61, 1.85)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.8341               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.07 (0.63, 1.82)    |                     |
|  | p-value   | 0.7985               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.08 (0.60, 1.93)    |                     |
|  | p-value   | 0.7985               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.01 (-0.04, 0.06)   |                     |
|  | p-value   | 0.7984               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Gastrooesophageal reflux disease | Number of subjects with events, n (%)               | 8 ( 3.0)             | 14 ( 5.3)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 260 ( 97.0)          | 251 ( 94.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.54 (0.23, 1.29)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1596               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.54 (0.23, 1.29)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1592               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.57 (0.24, 1.32)    |                     |
|   | p-value   | 0.1890               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.55 (0.23, 1.34)    |                     |
|   | p-value   | 0.1881               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.06, 0.01)  |                     |
|   | p-value   | 0.1823               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Haemorrhoids | Number of subjects with events, n (%)               | 13 ( 4.9)            | 6 ( 2.3)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 255 ( 95.1)          | 259 ( 97.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.19 (0.83, 5.77)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1027               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.15 (0.82, 5.66)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1115               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.14 (0.83, 5.55)    |                     |
|   | p-value   | 0.1169               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.20 (0.82, 5.88)    |                     |
|   | p-value   | 0.1157               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.01, 0.06)   |                     |
|   | p-value   | 0.1058               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                      |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea | Number of subjects with events, n (%)               | 100 ( 37.3)          | 112 ( 42.3)         |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 168 ( 62.7)          | 153 ( 57.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 3.7 ( 1.4, 10.4)     | 5.3 ( 1.1, 10.0)    |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE (183.6, NE )     |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.89 (0.68, 1.16)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3823               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.87 (0.66, 1.14)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3034               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.88 (0.72, 1.09)    |                     |
|   | p-value   | 0.2438               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.81 (0.57, 1.15)    |                     |
|   | p-value   | 0.2432               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.05 (-0.13, 0.03)  |                     |
|   | p-value   | 0.2424               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Toothache | Number of subjects with events, n (%)               | 14 ( 5.2)            | 7 ( 2.6)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 254 ( 94.8)          | 258 ( 97.4)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.96 (0.79, 4.87)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.1381               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.92 (0.77, 4.75)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.1531               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.98 (0.81, 4.82)    |                     |
|  | p-value   | 0.1337               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.03 (0.81, 5.12)    |                     |
|  | p-value   | 0.1326               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.03 (-0.01, 0.06)   |                     |
|  | p-value   | 0.1240               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting | Number of subjects with events, n (%)               | 55 ( 20.5)           | 54 ( 20.4)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 213 ( 79.5)          | 211 ( 79.6)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( 82.0, NE )      | NE (118.3, NE )     |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.04 (0.71, 1.52)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.8398               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.03 (0.71, 1.50)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.8798               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.01 (0.72, 1.41)    |                     |
|   | p-value   | 0.9669               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.01 (0.66, 1.54)    |                     |
|   | p-value   | 0.9669               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.00 (-0.07, 0.07)   |                     |
|   | p-value   | 0.9669               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions | Number of subjects with events, n (%)               | 138 ( 51.5)          | 146 ( 55.1)         |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 130 ( 48.5)          | 119 ( 44.9)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 3.8 ( 2.0, 7.3)      | 3.0 ( 2.1, 4.9)     |
|   | Median (95% CI)                                     | 100.6 ( 48.0, NE )   | 52.7 ( 24.1, 169.1) |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.96 (0.76, 1.21)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.7087               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.89 (0.71, 1.13)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.3469               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.93 (0.80, 1.10)    |                     |
|   | p-value   | 0.4050               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.87 (0.62, 1.22)    |                     |
|   | p-value   | 0.4048               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.04 (-0.12, 0.05)  |                     |
|   | p-value   | 0.4043               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia | Number of subjects with events, n (%)               | 34 ( 12.7)           | 24 ( 9.1)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 234 ( 87.3)          | 241 ( 90.9)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.40 (0.83, 2.37)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.2010               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.43 (0.85, 2.40)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.1813               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.40 (0.85, 2.30)    |                     |
|   | p-value   | 0.1813               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.46 (0.84, 2.54)    |                     |
|   | p-value   | 0.1803               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.04 (-0.02, 0.09)   |                     |
|   | p-value   | 0.1774               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chills | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 9 ( 3.4)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 256 ( 96.6)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.09 (0.44, 2.68)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.8575               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.09 (0.44, 2.68)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.8554               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.10 (0.45, 2.66)    |                     |
|   | p-value   | 0.8348               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.10 (0.44, 2.76)    |                     |
|   | p-value   | 0.8348               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.00 (-0.03, 0.03)   |                     |
|   | p-value   | 0.8347               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Face oedema | Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 17 ( 6.4)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 248 ( 93.6)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.39 (0.16, 0.94)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0298               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.39 (0.16, 0.95)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0308               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.41 (0.17, 0.97)    |                     |
|  | p-value   | 0.0414               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.39 (0.16, 0.96)    |                     |
|  | p-value   | 0.0404               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.04 (-0.07, -0.00) |                     |
|  | p-value   | 0.0339               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue | Number of subjects with events, n (%)               | 57 ( 21.3)           | 54 ( 20.4)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 211 ( 78.7)          | 211 ( 79.6)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( 78.4, NE )      | NE (140.1, NE )     |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.05 (0.72, 1.53)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.7924               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.03 (0.71, 1.50)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.8700               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.04 (0.75, 1.45)    |                     |
|  | p-value   | 0.8000               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.06 (0.69, 1.60)    |                     |
|  | p-value   | 0.8000               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.01 (-0.06, 0.08)   |                     |
|  | p-value   | 0.8000               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)   | 16 ( 6.0)            | 6 ( 2.3)            |
| Number of censored subjects, n (%)  | 252 ( 94.0)          | 259 ( 97.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a]                                   |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)  | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)   | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)  | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)  |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 2.55 (1.00, 6.54)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0427               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)  |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 2.63 (1.03, 6.71)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0362               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]  | 2.64 (1.05, 6.63)    |                     |
| p-value   | 0.0395               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]   | 2.74 (1.06, 7.12)    |                     |
| p-value   | 0.0384               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]  | 0.04 (0.00, 0.07)    |                     |
| p-value   | 0.0304               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Non-cardiac chest pain |                      |                     |
| Number of subjects with events, n (%)   | 12 ( 4.5)            | 11 ( 4.2)           |
| Number of censored subjects, n (%)  | 256 ( 95.5)          | 254 ( 95.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a]                                   |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)  | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)   | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)  | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)  |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 1.10 (0.48, 2.49)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8250               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)  |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]   | 1.07 (0.47, 2.43)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8641               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]  | 1.08 (0.48, 2.40)    |                     |
| p-value   | 0.8528               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]   | 1.08 (0.47, 2.50)    |                     |
| p-value   | 0.8528               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]  | 0.00 (-0.03, 0.04)   |                     |
| p-value   | 0.8527               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Oedema peripheral | Number of subjects with events, n (%)               | 20 ( 7.5)            | 43 ( 16.2)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 248 ( 92.5)          | 222 ( 83.8)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.41 (0.24, 0.70)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0008               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.42 (0.25, 0.71)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0009               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.46 (0.28, 0.76)    |                     |
|  | p-value   | 0.0025               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.42 (0.24, 0.73)    |                     |
|  | p-value   | 0.0022               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.09 (-0.14, -0.03) |                     |
|  | p-value   | 0.0016               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain | Number of subjects with events, n (%)               | 6 ( 2.2)             | 11 ( 4.2)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 262 ( 97.8)          | 254 ( 95.8)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.53 (0.20, 1.45)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.2106               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.53 (0.20, 1.44)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.2053               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.54 (0.20, 1.44)    |                     |
|   | p-value   | 0.2170               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.53 (0.19, 1.45)    |                     |
|   | p-value   | 0.2161               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.02 (-0.05, 0.01)  |                     |
|   | p-value   | 0.2091               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia | Number of subjects with events, n (%)               | 46 ( 17.2)           | 30 ( 11.3)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 222 ( 82.8)          | 235 ( 88.7)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE (202.3, NE)       | NE ( NE, NE)        |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE)         | NE ( NE, NE)        |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE)         | NE ( NE, NE)        |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.60 (1.01, 2.53)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0440               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.54 (0.97, 2.45)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0619               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.52 (0.99, 2.32)    |                     |
|  | p-value   | 0.0564               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.62 (0.99, 2.66)    |                     |
|  | p-value   | 0.0552               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.06 (-0.00, 0.12)   |                     |
|  | p-value   | 0.0527               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                       |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Hepatobiliary disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 21 ( 7.8)            | 9 ( 3.4)            |
|                              | Number of censored subjects, n (%)                  | 247 ( 92.2)          | 256 ( 96.6)         |
|                              | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                              | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.37 (1.09, 5.19)    |                     |
|                              | p-value [c]   | 0.0252               |                     |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.33 (1.07, 5.09)    |                     |
|                              | p-value [c]   | 0.0284               |                     |
|                              | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.31 (1.08, 4.94)    |                     |
|                              | p-value   | 0.0316               |                     |
|                              | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.42 (1.09, 5.38)    |                     |
|                              | p-value   | 0.0305               |                     |
|                              | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.04 (0.01, 0.08)    |                     |
|                              | p-value   | 0.0252               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                       |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Immune system disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 10 ( 3.8)           |
|                              | Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 255 ( 96.2)         |
|                              | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                              | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.65 (0.25, 1.70)    |                     |
|                              | p-value[c]  | 0.3733               |                     |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.66 (0.25, 1.73)    |                     |
|                              | p-value[c]  | 0.3940               |                     |
|                              | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.69 (0.27, 1.79)    |                     |
|                              | p-value   | 0.4482               |                     |
|                              | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.68 (0.26, 1.82)    |                     |
|                              | p-value   | 0.4479               |                     |
|                              | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.01 (-0.04, 0.02)  |                     |
|                              | p-value   | 0.4456               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                           |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|----------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations | Number of subjects with events, n (%)               | 162 ( 60.4)          | 155 ( 58.5)         |
|                                  | Number of censored subjects, n (%)                  | 106 ( 39.6)          | 110 ( 41.5)         |
|                                  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                  | 25%-ile (95% CI)                                    | 13.7 ( 10.0, 21.3)   | 13.6 ( 9.1, 18.3)   |
|                                  | Median (95% CI)                                     | 72.1 ( 48.9, 95.9)   | 69.0 ( 42.6, 97.9)  |
|                                  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE (192.9, NE)       | NE ( NE, NE)        |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.80, 1.25)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.9907               |                     |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.02 (0.82, 1.27)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.8582               |                     |
|                                  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.03 (0.90, 1.19)    |                     |
| p-value                          | 0.6455  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]          | 1.08 (0.77, 1.53)                                   |                      |                     |
| p-value                          | 0.6454  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]     | 0.02 (-0.06, 0.10)                                  |                      |                     |
| p-value                          | 0.6453  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Bronchitis | Number of subjects with events, n (%)               | 19 ( 7.1)            | 7 ( 2.6)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 249 ( 92.9)          | 258 ( 97.4)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.52 (1.06, 5.99)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0308               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.62 (1.10, 6.24)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0234               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.68 (1.15, 6.28)    |                     |
|  | p-value   | 0.0228               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.81 (1.16, 6.81)    |                     |
|  | p-value   | 0.0219               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.04 (0.01, 0.08)    |                     |
|  | p-value   | 0.0163               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Conjunctivitis | Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 10 ( 3.8)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 255 ( 96.2)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.48 (0.16, 1.39)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.1658               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.48 (0.16, 1.40)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.1688               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.49 (0.17, 1.43)    |                     |
|  | p-value   | 0.1928               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.48 (0.16, 1.44)    |                     |
|  | p-value   | 0.1918               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.05, 0.01)  |                     |
|  | p-value   | 0.1830               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Folliculitis | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 2 ( 0.8)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 263 ( 99.2)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 5.05 (1.11, 23.06)   |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0201               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.89 (1.07, 22.32)   |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0231               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 4.94 (1.09, 22.35)   |                     |
|  | p-value   | 0.0379               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 5.10 (1.11, 23.49)   |                     |
|  | p-value   | 0.0367               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.00, 0.05)    |                     |
|  | p-value   | 0.0195               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Gastroenteritis | Number of subjects with events, n (%)               | 17 ( 6.3)            | 18 ( 6.8)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 251 ( 93.7)          | 247 ( 93.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.90 (0.46, 1.75)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.7541               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.90 (0.46, 1.75)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.7593               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.93 (0.49, 1.77)    |                     |
|   | p-value   | 0.8342               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.93 (0.47, 1.85)    |                     |
|   | p-value   | 0.8342               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.05, 0.04)  |                     |
|   | p-value   | 0.8342               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Influenza | Number of subjects with events, n (%)               | 25 ( 9.3)            | 16 ( 6.0)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 243 ( 90.7)          | 249 ( 94.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.49 (0.79, 2.79)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.2139               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.48 (0.79, 2.78)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.2162               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.55 (0.84, 2.83)    |                     |
|   | p-value   | 0.1581               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.60 (0.83, 3.07)    |                     |
|   | p-value   | 0.1570               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.01, 0.08)   |                     |
|   | p-value   | 0.1528               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis | Number of subjects with events, n (%)               | 36 ( 13.4)           | 30 ( 11.3)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 232 ( 86.6)          | 235 ( 88.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.19 (0.73, 1.93)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.4901               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.18 (0.73, 1.92)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.4942               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.19 (0.75, 1.87)    |                     |
|   | p-value   | 0.4600               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.22 (0.72, 2.04)    |                     |
|   | p-value   | 0.4597               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.02 (-0.03, 0.08)   |                     |
|   | p-value   | 0.4588               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Pneumonia | Number of subjects with events, n (%)               | 13 ( 4.9)            | 8 ( 3.0)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 255 ( 95.1)          | 257 ( 97.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.57 (0.65, 3.81)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3105               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.58 (0.65, 3.80)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3077               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.61 (0.68, 3.81)    |                     |
|   | p-value   | 0.2821               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.64 (0.67, 4.02)    |                     |
|   | p-value   | 0.2814               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.02 (-0.01, 0.05)   |                     |
|   | p-value   | 0.2759               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Rhinitis | Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 10 ( 3.8)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 255 ( 96.2)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.46 (0.16, 1.34)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.1423               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.48 (0.16, 1.40)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.1675               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.49 (0.17, 1.43)    |                     |
|  | p-value   | 0.1928               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.48 (0.16, 1.44)    |                     |
|  | p-value   | 0.1918               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.05, 0.01)  |                     |
|  | p-value   | 0.1830               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Sinusitis | Number of subjects with events, n (%)               | 15 ( 5.6)            | 8 ( 3.0)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 253 ( 94.4)          | 257 ( 97.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.83 (0.78, 4.32)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.1614               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.81 (0.77, 4.27)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.1685               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.85 (0.80, 4.30)    |                     |
|   | p-value   | 0.1503               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.90 (0.79, 4.57)    |                     |
|   | p-value   | 0.1492               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.03 (-0.01, 0.06)   |                     |
|   | p-value   | 0.1416               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection | Number of subjects with events, n (%)               | 37 ( 13.8)           | 33 ( 12.5)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 231 ( 86.2)          | 232 ( 87.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.12 (0.70, 1.79)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.6432               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.08 (0.68, 1.73)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.7431               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.11 (0.72, 1.72)    |                     |
|   | p-value   | 0.6440               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.13 (0.68, 1.86)    |                     |
|   | p-value   | 0.6439               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.04, 0.07)   |                     |
|   | p-value   | 0.6436               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations, PT: Urinary tract infection | Number of subjects with events, n (%)               | 27 ( 10.1)           | 20 ( 7.5)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 241 ( 89.9)          | 245 ( 92.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.31 (0.73, 2.33)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.3642               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.33 (0.74, 2.36)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.3371               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.33 (0.77, 2.32)    |                     |
|   | p-value   | 0.3057               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.37 (0.75, 2.51)    |                     |
|   | p-value   | 0.3051               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.03 (-0.02, 0.07)   |                     |
|   | p-value   | 0.3027               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Injury, poisoning and procedural complications | Number of subjects with events, n (%)               | 55 ( 20.5)           | 36 ( 13.6)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 213 ( 79.5)          | 229 ( 86.4)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 231.9 (145.6, NE )   | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.52 (1.00, 2.32)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0480               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.51 (0.99, 2.30)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0514               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.51 (1.03, 2.22)    |                     |
| p-value   | 0.0354  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.64 (1.04, 2.60)                                   |                      |                     |
| p-value   | 0.0344  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.07 (0.01, 0.13)                                   |                      |                     |
| p-value   | 0.0324  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Contusion | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 3 ( 1.1)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 262 ( 98.9)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.29 (0.90, 12.00)   |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0556               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.33 (0.92, 12.09)   |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0527               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 3.30 (0.92, 11.84)   |                     |
|  | p-value   | 0.0676               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 3.39 (0.92, 12.44)   |                     |
|  | p-value   | 0.0663               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.00, 0.05)   |                     |
|  | p-value   | 0.0503               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT              |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations | Number of subjects with events, n (%)               | 178 ( 66.4)          | 153 ( 57.7)         |
|                     | Number of censored subjects, n (%)                  | 90 ( 33.6)           | 112 ( 42.3)         |
|                     | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                     | 25%-ile (95% CI)                                    | 4.0 ( 3.7, 4.1)      | 9.1 ( 4.4, 12.3)    |
|                     | Median (95% CI)                                     | 20.0 ( 12.0, 48.0)   | 63.1 ( 32.9, 120.0) |
|                     | 75%-ile (95% CI)                                    | NE (239.6, NE)       | NE ( NE, NE)        |
|                     | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                     | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.34 (1.08, 1.67)    |                     |
|                     | p-value[c]  | 0.0070               |                     |
|                     | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                     | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.33 (1.07, 1.66)    |                     |
|                     | p-value[c]  | 0.0084               |                     |
|                     | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.15 (1.01, 1.31)    |                     |
|                     | p-value   | 0.0399               |                     |
|                     | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.45 (1.02, 2.06)    |                     |
|                     | p-value   | 0.0392               |                     |
|                     | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.09 (0.00, 0.17)    |                     |
|                     | p-value   | 0.0381               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 90 ( 33.6)           | 16 ( 6.0)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 178 ( 66.4)          | 249 ( 94.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 20.0 ( 10.1, 36.1)   | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 6.43 (3.78, 10.95)   |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 6.47 (3.80, 11.02)   |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 5.56 (3.36, 9.21)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 7.87 (4.47, 13.85)   |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.28 (0.21, 0.34)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                     |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Amylase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 25 ( 9.3)            | 10 ( 3.8)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 243 ( 90.7)          | 255 ( 96.2)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.53 (1.22, 5.28)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0101               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.51 (1.21, 5.23)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0109               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.47 (1.21, 5.05)    |                     |
|  | p-value   | 0.0129               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.62 (1.23, 5.58)    |                     |
|  | p-value   | 0.0122               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.06 (0.01, 0.10)    |                     |
|  | p-value   | 0.0090               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 69 ( 25.7)           | 18 ( 6.8)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 199 ( 74.3)          | 247 ( 93.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 167.4 ( 23.9, NE )   | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.12 (2.45, 6.92)    |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.17 (2.48, 7.00)    |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 3.79 (2.32, 6.19)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 4.76 (2.74, 8.26)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.19 (0.13, 0.25)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Blood alkaline phosphatase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 17 ( 6.3)            | 7 ( 2.6)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 251 ( 93.7)          | 258 ( 97.4)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.41 (1.00, 5.83)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0429               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.43 (1.01, 5.87)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0406               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.40 (1.01, 5.70)    |                     |
|   | p-value   | 0.0468               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.50 (1.02, 6.12)    |                     |
|   | p-value   | 0.0457               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.04 (0.00, 0.07)    |                     |
|   | p-value   | 0.0381               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Blood bilirubin increased | Number of subjects with events, n (%)               | 17 ( 6.3)            | 7 ( 2.6)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 251 ( 93.7)          | 258 ( 97.4)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.41 (1.00, 5.83)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0431               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.43 (1.01, 5.86)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0413               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.40 (1.01, 5.70)    |                     |
|  | p-value   | 0.0468               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.50 (1.02, 6.12)    |                     |
|  | p-value   | 0.0457               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.04 (0.00, 0.07)    |                     |
|  | p-value   | 0.0381               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Blood creatine phosphokinase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 14 ( 5.2)            | 33 ( 12.5)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 254 ( 94.8)          | 232 ( 87.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.41 (0.22, 0.76)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0035               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.40 (0.21, 0.75)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0029               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.42 (0.23, 0.77)    |                     |
|   | p-value   | 0.0047               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.39 (0.20, 0.74)    |                     |
|   | p-value   | 0.0043               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.07 (-0.12, -0.02) |                     |
|   | p-value   | 0.0031               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Blood creatinine increased | Number of subjects with events, n (%)               | 18 ( 6.7)            | 22 ( 8.3)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 250 ( 93.3)          | 243 ( 91.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.78 (0.42, 1.46)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.4393               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.79 (0.42, 1.48)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.4618               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.81 (0.44, 1.47)    |                     |
|   | p-value   | 0.4883               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.80 (0.42, 1.52)    |                     |
|   | p-value   | 0.4880               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.02 (-0.06, 0.03)  |                     |
|   | p-value   | 0.4873               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Electrocardiogram QT prolonged | Number of subjects with events, n (%)               | 4 ( 1.5)             | 10 ( 3.8)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 264 ( 98.5)          | 255 ( 96.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.39 (0.12, 1.25)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1008               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.40 (0.12, 1.26)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1048               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.40 (0.13, 1.25)    |                     |
|   | p-value   | 0.1130               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.39 (0.12, 1.25)    |                     |
|   | p-value   | 0.1118               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.05, 0.00)  |                     |
|   | p-value   | 0.0996               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Lipase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 56 ( 20.9)           | 30 ( 11.3)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 212 ( 79.1)          | 235 ( 88.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 239.6 (132.1, NE )   | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.92 (1.23, 3.00)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0033               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.91 (1.23, 2.98)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0036               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.85 (1.23, 2.78)    |                     |
|   | p-value   | 0.0034               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.07 (1.28, 3.35)    |                     |
|   | p-value   | 0.0030               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.10 (0.03, 0.16)    |                     |
|   | p-value   | 0.0024               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Neutrophil count decreased | Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 14 ( 5.3)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 251 ( 94.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.35 (0.13, 0.98)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0363               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.35 (0.12, 0.96)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0332               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.35 (0.13, 0.97)    |                     |
|   | p-value   | 0.0428               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.34 (0.12, 0.96)    |                     |
|   | p-value   | 0.0417               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.03 (-0.07, -0.00) |                     |
|   | p-value   | 0.0331               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased | Number of subjects with events, n (%)               | 34 ( 12.7)           | 22 ( 8.3)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 234 ( 87.3)          | 243 ( 91.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.65 (0.96, 2.83)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0641               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.60 (0.94, 2.74)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0807               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.53 (0.92, 2.54)    |                     |
|   | p-value   | 0.1023               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.60 (0.91, 2.83)    |                     |
|   | p-value   | 0.1011               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.04 (-0.01, 0.10)   |                     |
|   | p-value   | 0.0976               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Weight decreased | Number of subjects with events, n (%)               | 11 ( 4.1)            | 7 ( 2.6)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 257 ( 95.9)          | 258 ( 97.4)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.58 (0.61, 4.07)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3423               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.55 (0.60, 3.99)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3625               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.55 (0.61, 3.95)    |                     |
|   | p-value   | 0.3542               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.58 (0.60, 4.13)    |                     |
|   | p-value   | 0.3536               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.02, 0.05)   |                     |
|   | p-value   | 0.3489               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Weight increased | Number of subjects with events, n (%)               | 8 ( 3.0)             | 20 ( 7.5)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 260 ( 97.0)          | 245 ( 92.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.39 (0.17, 0.88)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0186               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.38 (0.17, 0.87)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0170               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.40 (0.18, 0.88)    |                     |
|   | p-value   | 0.0234               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.38 (0.16, 0.87)    |                     |
|   | p-value   | 0.0225               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.05 (-0.08, -0.01) |                     |
|   | p-value   | 0.0179               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: White blood cell count decreased | Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 16 ( 6.0)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 249 ( 94.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.42 (0.17, 1.03)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0500               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.42 (0.17, 1.03)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0493               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.43 (0.18, 1.03)    |                     |
|   | p-value   | 0.0596               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.42 (0.17, 1.03)    |                     |
|   | p-value   | 0.0585               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.03 (-0.07, 0.00)  |                     |
|   | p-value   | 0.0513               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Metabolism and nutrition disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 83 ( 31.0)           | 84 ( 31.7)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 185 ( 69.0)          | 181 ( 68.3)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 83.9 ( 23.9, 137.6)  | 72.1 ( 23.4, 109.1) |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.72, 1.32)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.8690               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.71, 1.31)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.8190               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.98 (0.76, 1.26)    |                     |
| p-value                                 | 0.8562  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                 | 0.97 (0.67, 1.39)                                   |                      |                     |
| p-value                                 | 0.8562  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]            | -0.01 (-0.09, 0.07)                                 |                      |                     |
| p-value                                 | 0.8562  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Decreased appetite | Number of subjects with events, n (%)               | 30 ( 11.2)           | 17 ( 6.4)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 238 ( 88.8)          | 248 ( 93.6)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.85 (1.02, 3.36)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0392               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.81 (1.00, 3.27)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0482               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.74 (0.99, 3.09)    |                     |
|   | p-value   | 0.0557               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]   | 1.84 (0.99, 3.42)                                   |                      |                     |
| p-value   | 0.0545  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                                    | 0.05 (-0.00, 0.10)                                  |                      |                     |
| p-value   | 0.0506  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperglycaemia | Number of subjects with events, n (%)               | 8 ( 3.0)             | 12 ( 4.5)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 260 ( 97.0)          | 253 ( 95.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.63 (0.26, 1.55)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3102               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.64 (0.26, 1.57)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3269               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.66 (0.27, 1.59)    |                     |
|   | p-value   | 0.3524               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.65 (0.26, 1.61)    |                     |
|   | p-value   | 0.3519               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.05, 0.02)  |                     |
|   | p-value   | 0.3487               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 5 ( 1.9)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 260 ( 98.1)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.99 (0.68, 5.84)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1998               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.94 (0.66, 5.67)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.2184               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.98 (0.69, 5.71)    |                     |
|   | p-value   | 0.2074               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.02 (0.68, 5.98)    |                     |
|   | p-value   | 0.2064               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.02 (-0.01, 0.05)   |                     |
|   | p-value   | 0.1964               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypokalaemia | Number of subjects with events, n (%)               | 6 ( 2.2)             | 23 ( 8.7)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 262 ( 97.8)          | 242 ( 91.3)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.25 (0.10, 0.62)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0013               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.25 (0.10, 0.61)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0010               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.26 (0.11, 0.62)    |                     |
|   | p-value   | 0.0026               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.24 (0.10, 0.60)    |                     |
|   | p-value   | 0.0023               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.06 (-0.10, -0.03) |                     |
|   | p-value   | 0.0010               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hypophosphataemia | Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 19 ( 7.2)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 246 ( 92.8)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.35 (0.14, 0.82)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0117               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.35 (0.15, 0.84)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0132               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.36 (0.16, 0.85)    |                     |
|  | p-value   | 0.0199               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.35 (0.14, 0.84)    |                     |
|  | p-value   | 0.0190               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.05 (-0.08, -0.01) |                     |
|  | p-value   | 0.0143               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 107 ( 39.9)          | 164 ( 61.9)         |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 161 ( 60.1)          | 101 ( 38.1)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | 26.7 ( 13.7, 46.3)   | 2.1 ( 1.3, 2.9)     |
|  | Median (95% CI)                                     | NE (189.0, NE)       | 17.3 ( 8.1, 46.0)   |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.44 (0.34, 0.56)    |                     |
|  | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.48 (0.38, 0.62)    |                     |
|  | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.65 (0.54, 0.77)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.41 (0.29, 0.58)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.22 (-0.30, -0.14) |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia | Number of subjects with events, n (%)               | 48 ( 17.9)           | 49 ( 18.5)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 220 ( 82.1)          | 216 ( 81.5)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE (141.0, NE )      | NE (130.0, NE )     |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.93 (0.62, 1.39)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.7271               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.94 (0.63, 1.40)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.7733               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.97 (0.68, 1.39)    |                     |
| p-value  | 0.8622  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]  | 0.96 (0.62, 1.49)                                   |                      |                     |
| p-value  | 0.8622  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]   | -0.01 (-0.07, 0.06)                                 |                      |                     |
| p-value  | 0.8622  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain | Number of subjects with events, n (%)               | 32 ( 11.9)           | 25 ( 9.4)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 236 ( 88.1)          | 240 ( 90.6)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.25 (0.74, 2.11)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.4075               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.26 (0.75, 2.13)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.3824               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.27 (0.77, 2.08)    |                     |
|   | p-value   | 0.3507               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.30 (0.75, 2.26)    |                     |
|   | p-value   | 0.3502               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.03, 0.08)   |                     |
|   | p-value   | 0.3485               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain | Number of subjects with events, n (%)               | 8 ( 3.0)             | 19 ( 7.2)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 260 ( 97.0)          | 246 ( 92.8)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.41 (0.18, 0.93)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0265               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.41 (0.18, 0.93)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0278               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.42 (0.19, 0.93)    |                     |
|   | p-value   | 0.0336               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.40 (0.17, 0.93)    |                     |
|   | p-value   | 0.0326               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.04 (-0.08, -0.00) |                     |
|   | p-value   | 0.0272               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Muscle spasms | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 81 ( 30.6)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 184 ( 69.4)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | 46.1 ( 18.4, 113.6) |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.10 (0.05, 0.19)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.10 (0.05, 0.20)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI)[d]   | 0.12 (0.06, 0.23)                                   |                      |                     |
| p-value   | <.0001  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]  | 0.09 (0.04, 0.17)                                   |                      |                     |
| p-value   | <.0001  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d]   | -0.27 (-0.33, -0.21)                                |                      |                     |
| p-value   | <.0001  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain | Number of subjects with events, n (%)               | 12 ( 4.5)            | 12 ( 4.5)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 256 ( 95.5)          | 253 ( 95.5)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.94 (0.42, 2.10)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.8861               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.44, 2.16)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.9427               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.99 (0.45, 2.16)    |                     |
|  | p-value   | 0.9775               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.99 (0.44, 2.24)    |                     |
|  | p-value   | 0.9775               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.04, 0.03)  |                     |
|  | p-value   | 0.9775               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia | Number of subjects with events, n (%)               | 13 ( 4.9)            | 48 ( 18.1)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 255 ( 95.1)          | 217 ( 81.9)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.25 (0.13, 0.46)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.25 (0.13, 0.46)    |                     |
|   | p-value[c]  | <.0001               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.27 (0.15, 0.48)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.23 (0.12, 0.44)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.13 (-0.19, -0.08) |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Neck pain | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 7 ( 2.6)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 258 ( 97.4)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.40 (0.53, 3.68)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.4936               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.39 (0.53, 3.66)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.4993               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.41 (0.55, 3.66)    |                     |
|   | p-value   | 0.4765               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.43 (0.54, 3.81)    |                     |
|   | p-value   | 0.4762               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.01 (-0.02, 0.04)   |                     |
|   | p-value   | 0.4734               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity | Number of subjects with events, n (%)               | 26 ( 9.7)            | 39 ( 14.7)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 242 ( 90.3)          | 226 ( 85.3)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.63 (0.38, 1.04)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0663               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.62 (0.38, 1.02)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0576               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.66 (0.41, 1.05)    |                     |
| p-value   | 0.0798  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]   | 0.62 (0.37, 1.06)                                   |                      |                     |
| p-value   | 0.0788  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]  | -0.05 (-0.11, 0.01)                                 |                      |                     |
| p-value   | 0.0763  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Number of subjects with events, n (%)               | 31 ( 11.6)           | 23 ( 8.7)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 237 ( 88.4)          | 242 ( 91.3)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.29 (0.75, 2.22)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.3542               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.30 (0.76, 2.24)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.3327               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.33 (0.80, 2.22)    |                     |
|  | p-value   | 0.2715               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.38 (0.78, 2.43)    |                     |
|  | p-value   | 0.2707               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.03 (-0.02, 0.08)   |                     |
|  | p-value   | 0.2684               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                        |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|-------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Nervous system disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 101 ( 37.7)          | 91 ( 34.3)          |
|                               | Number of censored subjects, n (%)                  | 167 ( 62.3)          | 174 ( 65.7)         |
|                               | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                               | 25%-ile (95% CI)                                    | 21.4 ( 5.9, 70.6)    | 34.3 ( 14.1, 89.1)  |
|                               | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                               | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                               | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                               | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.16 (0.87, 1.54)    |                     |
|                               | p-value [c]   | 0.3055               |                     |
|                               | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                               | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.13 (0.85, 1.50)    |                     |
|                               | p-value [c]   | 0.4034               |                     |
|                               | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.10 (0.87, 1.38)    |                     |
| p-value                       | 0.4215  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]       | 1.16 (0.81, 1.65)                                   |                      |                     |
| p-value                       | 0.4211  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]  | 0.03 (-0.05, 0.11)                                  |                      |                     |
| p-value                       | 0.4206  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                       |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness | Number of subjects with events, n (%)               | 25 ( 9.3)            | 23 ( 8.7)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 243 ( 90.7)          | 242 ( 91.3)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.06 (0.60, 1.88)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.8293               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.06 (0.60, 1.87)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.8383               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.07 (0.63, 1.84)    |                     |
|  | p-value   | 0.7936               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.08 (0.60, 1.96)    |                     |
|  | p-value   | 0.7936               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.04, 0.06)   |                     |
|  | p-value   | 0.7935               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                      |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Nervous system disorders, PT: Headache | Number of subjects with events, n (%)               | 59 ( 22.0)           | 41 ( 15.5)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 209 ( 78.0)          | 224 ( 84.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.51 (1.01, 2.25)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0411               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.46 (0.98, 2.18)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.0588               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.42 (0.99, 2.04)    |                     |
|   | p-value   | 0.0552               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.54 (0.99, 2.40)    |                     |
|   | p-value   | 0.0541               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.07 (-0.00, 0.13)   |                     |
|   | p-value   | 0.0520               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                       |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Psychiatric disorders   | Number of subjects with events, n (%)               | 44 ( 16.4)           | 46 ( 17.4)          |
|                              | Number of censored subjects, n (%)                  | 224 ( 83.6)          | 219 ( 82.6)         |
|                              | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                              | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE (225.1, NE )     |
|                              | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.95 (0.63, 1.44)    |                     |
|                              | p-value [c]   | 0.8181               |                     |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.93 (0.62, 1.41)    |                     |
|                              | p-value [c]   | 0.7415               |                     |
|                              | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.95 (0.65, 1.38)    |                     |
| p-value                      | 0.7720  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]      | 0.94 (0.59, 1.47)                                   |                      |                     |
| p-value                      | 0.7720  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d] | -0.01 (-0.07, 0.05)                                 |                      |                     |
| p-value                      | 0.7720  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Psychiatric disorders, PT: Anxiety | Number of subjects with events, n (%)               | 15 ( 5.6)            | 15 ( 5.7)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 253 ( 94.4)          | 250 ( 94.3)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.93 (0.46, 1.92)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.8539               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.48, 1.99)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.9438               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.99 (0.49, 1.98)    |                     |
|   | p-value   | 0.9747               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.99 (0.47, 2.06)    |                     |
|   | p-value   | 0.9747               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.04, 0.04)  |                     |
|   | p-value   | 0.9747               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                     |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Psychiatric disorders, PT: Depression | Number of subjects with events, n (%)               | 9 ( 3.4)             | 14 ( 5.3)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 259 ( 96.6)          | 251 ( 94.7)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.62 (0.27, 1.44)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.2651               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.63 (0.27, 1.45)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.2688               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.64 (0.28, 1.44)    |                     |
|  | p-value   | 0.2788               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.62 (0.26, 1.47)    |                     |
|  | p-value   | 0.2781               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.05, 0.02)  |                     |
|  | p-value   | 0.2742               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Psychiatric disorders, PT: Insomnia | Number of subjects with events, n (%)               | 18 ( 6.7)            | 19 ( 7.2)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 250 ( 93.3)          | 246 ( 92.8)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.95 (0.50, 1.81)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.8717               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.93 (0.49, 1.77)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.8175               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.94 (0.50, 1.74)    |                     |
|  | p-value   | 0.8369               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.93 (0.48, 1.82)    |                     |
|  | p-value   | 0.8369               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.00 (-0.05, 0.04)  |                     |
|  | p-value   | 0.8369               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                           |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|----------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Renal and urinary disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 40 ( 14.9)           | 33 ( 12.5)          |
|                                  | Number of censored subjects, n (%)                  | 228 ( 85.1)          | 232 ( 87.5)         |
|                                  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.22 (0.77, 1.93)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.4038               |                     |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.19 (0.75, 1.89)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.4559               |                     |
|                                  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.20 (0.78, 1.84)    |                     |
| p-value                          | 0.4074  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]          | 1.23 (0.75, 2.03)                                   |                      |                     |
| p-value                          | 0.4070  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]     | 0.02 (-0.03, 0.08)                                  |                      |                     |
| p-value                          | 0.4059  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Reproductive system and breast disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 30 ( 11.2)           | 27 ( 10.2)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 238 ( 88.8)          | 238 ( 89.8)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.08 (0.64, 1.81)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.7844               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.08 (0.64, 1.82)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.7715               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.10 (0.67, 1.80)    |                     |
| p-value                                       | 0.7074  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]                        | 1.11 (0.64, 1.93)                                   |                      |                     |
| p-value                                       | 0.7074  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d]                   | 0.01 (-0.04, 0.06)                                  |                      |                     |
| p-value                                       | 0.7072  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265)  |
|--|---|----------------------|----------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 100 ( 37.3)          | 70 ( 26.4)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 168 ( 62.7)          | 195 ( 73.6)          |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                      |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | 49.1 ( 26.1, 83.9)   | 126.4 ( 52.3, 235.0) |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )        |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )        |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                      |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.53 (1.12, 2.07)    |                      |
|  | p-value[c]  | 0.0063               |                      |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                      |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.49 (1.10, 2.02)    |                      |
|  | p-value[c]  | 0.0098               |                      |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.41 (1.10, 1.82)    |                      |
| p-value  | 0.0077  |                      |                      |
| Odds Ratio (95% CI)[d]                               | 1.66 (1.15, 2.40)                                   |                      |                      |
| p-value  | 0.0072  |                      |                      |
| Risk Difference (95% CI)[d]                          | 0.11 (0.03, 0.19)                                   |                      |                      |
| p-value  | 0.0065  |                      |                      |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough | Number of subjects with events, n (%)               | 30 ( 11.2)           | 26 ( 9.8)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 238 ( 88.8)          | 239 ( 90.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.12 (0.66, 1.90)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.6618               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.13 (0.67, 1.91)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.6462               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.14 (0.69, 1.88)    |                     |
| p-value   | 0.6031  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]  | 1.16 (0.67, 2.02)                                   |                      |                     |
| p-value   | 0.6029  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d]                                     | 0.01 (-0.04, 0.07)                                  |                      |                     |
| p-value   | 0.6025  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea | Number of subjects with events, n (%)               | 29 ( 10.8)           | 15 ( 5.7)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 239 ( 89.2)          | 250 ( 94.3)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.04 (1.10, 3.82)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0217               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.97 (1.06, 3.68)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.0296               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.91 (1.05, 3.48)    |                     |
|  | p-value   | 0.0342               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.02 (1.06, 3.87)    |                     |
|  | p-value   | 0.0332               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.05 (0.01, 0.10)    |                     |
|  | p-value   | 0.0294               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Epistaxis | Number of subjects with events, n (%)               | 12 ( 4.5)            | 9 ( 3.4)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 256 ( 95.5)          | 256 ( 96.6)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.36 (0.57, 3.23)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.4859               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.32 (0.56, 3.13)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.5270               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.32 (0.56, 3.08)    |                     |
|   | p-value   | 0.5226               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.33 (0.55, 3.22)    |                     |
|   | p-value   | 0.5224               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.02, 0.04)   |                     |
|   | p-value   | 0.5206               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain | Number of subjects with events, n (%)               | 17 ( 6.3)            | 10 ( 3.8)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 251 ( 93.7)          | 255 ( 96.2)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.69 (0.77, 3.68)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.1856               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.67 (0.76, 3.65)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.1939               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.68 (0.78, 3.60)    |                     |
|  | p-value   | 0.1818               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.73 (0.78, 3.84)    |                     |
|  | p-value   | 0.1808               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.01, 0.06)   |                     |
|  | p-value   | 0.1748               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 10\%$  or  $\geq 10$  patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pleural effusion | Number of subjects with events, n (%)               | 14 ( 5.2)            | 5 ( 1.9)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 254 ( 94.8)          | 260 ( 98.1)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.67 (0.96, 7.41)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0508               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.70 (0.97, 7.49)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0472               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.77 (1.01, 7.58)    |                     |
|  | p-value   | 0.0474               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.87 (1.02, 8.07)    |                     |
|  | p-value   | 0.0463               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.00, 0.06)    |                     |
|  | p-value   | 0.0365               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Productive cough | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 5 ( 1.9)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 260 ( 98.1)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.90 (0.65, 5.58)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.2335               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.91 (0.65, 5.60)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.2274               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.98 (0.69, 5.71)    |                     |
| p-value  | 0.2074  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]   | 2.02 (0.68, 5.98)                                   |                      |                     |
| p-value  | 0.2064  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d]  | 0.02 (-0.01, 0.05)                                  |                      |                     |
| p-value  | 0.1964  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                      |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 142 ( 53.0)          | 110 ( 41.5)         |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 126 ( 47.0)          | 155 ( 58.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 5.2 ( 4.1, 11.3)     | 20.1 ( 11.9, 34.6)  |
|   | Median (95% CI)                                     | 62.0 ( 32.1, 160.1)  | NE (164.1, NE )     |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.53 (1.19, 1.96)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0008               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.48 (1.16, 1.90)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0018               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.28 (1.06, 1.53)    |                     |
|   | p-value   | 0.0086               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.59 (1.13, 2.24)    |                     |
|   | p-value   | 0.0081               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.11 (0.03, 0.20)    |                     |
|   | p-value   | 0.0076               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Alopecia | Number of subjects with events, n (%)               | 15 ( 5.6)            | 14 ( 5.3)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 253 ( 94.4)          | 251 ( 94.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.07 (0.52, 2.23)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.8489               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.06 (0.51, 2.19)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.8789               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.06 (0.52, 2.15)    |                     |
|   | p-value   | 0.8731               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.06 (0.50, 2.25)    |                     |
|   | p-value   | 0.8731               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.04, 0.04)   |                     |
|   | p-value   | 0.8730               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Dry skin | Number of subjects with events, n (%)               | 20 ( 7.5)            | 14 ( 5.3)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 248 ( 92.5)          | 251 ( 94.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.38 (0.70, 2.74)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.3490               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.40 (0.71, 2.77)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.3309               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.41 (0.73, 2.74)    |                     |
|   | p-value   | 0.3061               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.45 (0.71, 2.93)    |                     |
|   | p-value   | 0.3055               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.02 (-0.02, 0.06)   |                     |
|   | p-value   | 0.3023               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Erythema | Number of subjects with events, n (%)               | 13 ( 4.9)            | 6 ( 2.3)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 255 ( 95.1)          | 259 ( 97.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.17 (0.82, 5.71)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1083               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.16 (0.82, 5.69)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1092               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.14 (0.83, 5.55)    |                     |
|   | p-value   | 0.1169               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.20 (0.82, 5.88)    |                     |
|   | p-value   | 0.1157               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.01, 0.06)   |                     |
|   | p-value   | 0.1058               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Night sweats | Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 14 ( 5.3)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 251 ( 94.7)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.34 (0.12, 0.96)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0324               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.34 (0.12, 0.95)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0311               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.35 (0.13, 0.97)    |                     |
|   | p-value   | 0.0428               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.34 (0.12, 0.96)    |                     |
|   | p-value   | 0.0417               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.03 (-0.07, -0.00) |                     |
|   | p-value   | 0.0331               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Pruritus | Number of subjects with events, n (%)               | 30 ( 11.2)           | 10 ( 3.8)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 238 ( 88.8)          | 255 ( 96.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 3.08 (1.51, 6.31)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0012               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 3.10 (1.51, 6.34)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0011               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.97 (1.48, 5.95)    |                     |
|   | p-value   | 0.0022               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 3.21 (1.54, 6.72)    |                     |
|   | p-value   | 0.0019               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.07 (0.03, 0.12)    |                     |
|   | p-value   | 0.0010               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash | Number of subjects with events, n (%)               | 62 ( 23.1)           | 39 ( 14.7)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 206 ( 76.9)          | 226 ( 85.3)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | 154.6 ( 47.0, NE )   | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.70 (1.14, 2.53)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0090               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.67 (1.12, 2.49)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0111               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.57 (1.09, 2.26)    |                     |
|   | p-value   | 0.0145               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.74 (1.12, 2.72)    |                     |
|   | p-value   | 0.0138               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.08 (0.02, 0.15)    |                     |
|   | p-value   | 0.0126               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash maculo-papular | Number of subjects with events, n (%)               | 14 ( 5.2)            | 16 ( 6.0)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 254 ( 94.8)          | 249 ( 94.0)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.87 (0.42, 1.78)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.6953               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.86 (0.42, 1.77)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.6850               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.87 (0.43, 1.74)    |                     |
|  | p-value   | 0.6839               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.86 (0.41, 1.79)    |                     |
|  | p-value   | 0.6838               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.01 (-0.05, 0.03)  |                     |
|  | p-value   | 0.6836               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Rash pruritic | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 1 ( 0.4)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 264 ( 99.6)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 9.66 (1.24, 75.57)   |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0080               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 9.84 (1.26, 76.90)   |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0072               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 9.89 (1.27, 76.70)   |                     |
|  | p-value   | 0.0284               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 10.23 (1.30, 80.51)  |                     |
|  | p-value   | 0.0271               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.01, 0.06)    |                     |
|  | p-value   | 0.0059               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                      |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|-----------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Vascular disorders     | Number of subjects with events, n (%)               | 52 ( 19.4)           | 50 ( 18.9)          |
|                             | Number of censored subjects, n (%)                  | 216 ( 80.6)          | 215 ( 81.1)         |
|                             | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                             | 25%-ile (95% CI)                                    | NE (144.3, NE)       | NE (163.1, NE)      |
|                             | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE)         | NE ( NE, NE)        |
|                             | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE)         | NE ( NE, NE)        |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.02 (0.69, 1.50)    |                     |
|                             | p-value[c]  | 0.9329               |                     |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.01 (0.69, 1.49)    |                     |
|                             | p-value[c]  | 0.9480               |                     |
|                             | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.03 (0.73, 1.46)    |                     |
| p-value                     | 0.8752  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]      | 1.04 (0.67, 1.59)                                   |                      |                     |
| p-value                     | 0.8752  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d] | 0.01 (-0.06, 0.07)                                  |                      |                     |
| p-value                     | 0.8752  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension | Number of subjects with events, n (%)               | 26 ( 9.7)            | 29 ( 10.9)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 242 ( 90.3)          | 236 ( 89.1)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.82 (0.48, 1.39)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.4591               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.85 (0.50, 1.44)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.5487               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.89 (0.54, 1.46)    |                     |
|   | p-value   | 0.6377               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.87 (0.50, 1.53)    |                     |
|   | p-value   | 0.6376               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.01 (-0.06, 0.04)  |                     |
|   | p-value   | 0.6375               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

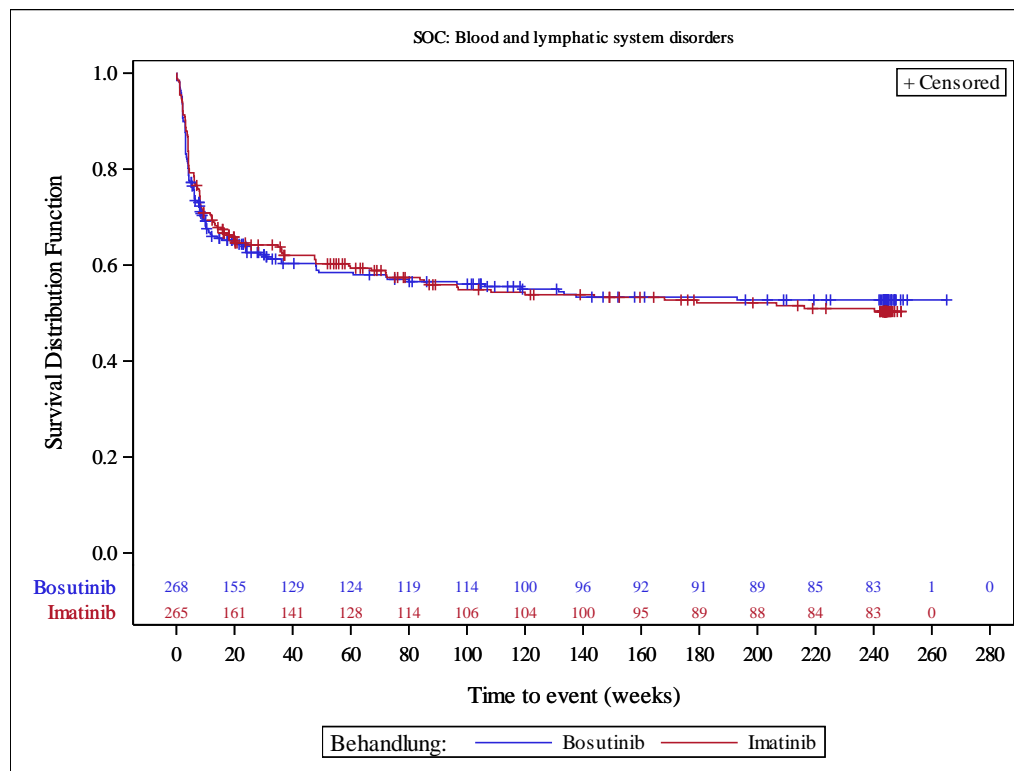
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 10$  percent or  $\geq 10$  patients) (Safety)

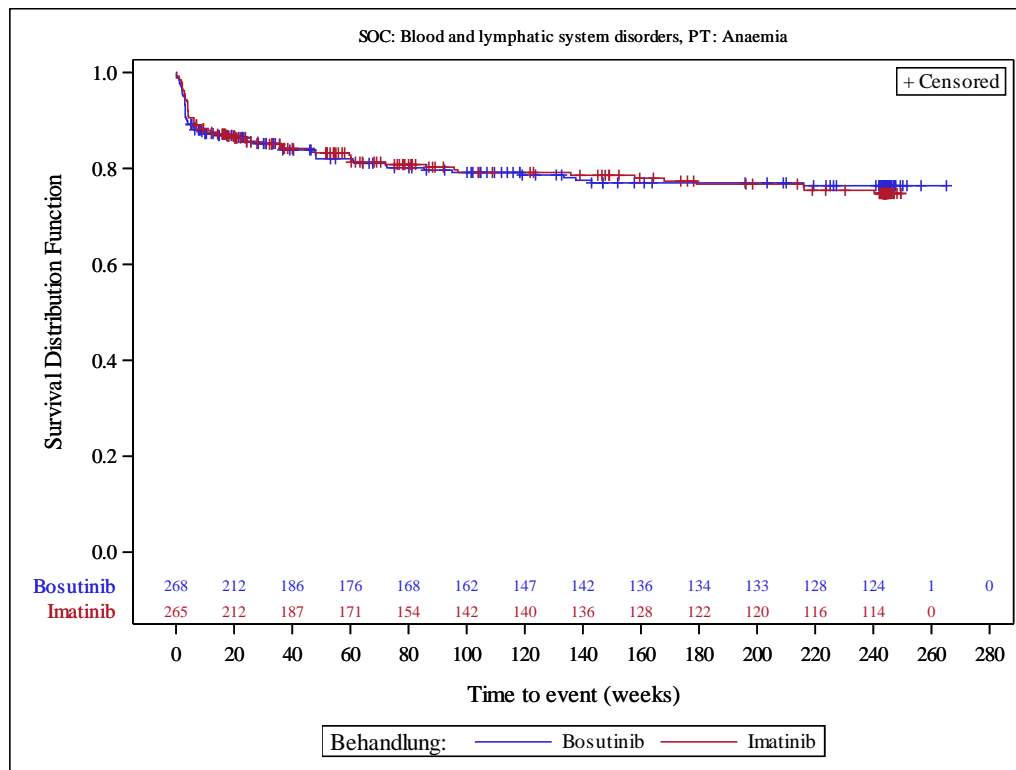
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 10\%$  or  $\geq 10$  patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

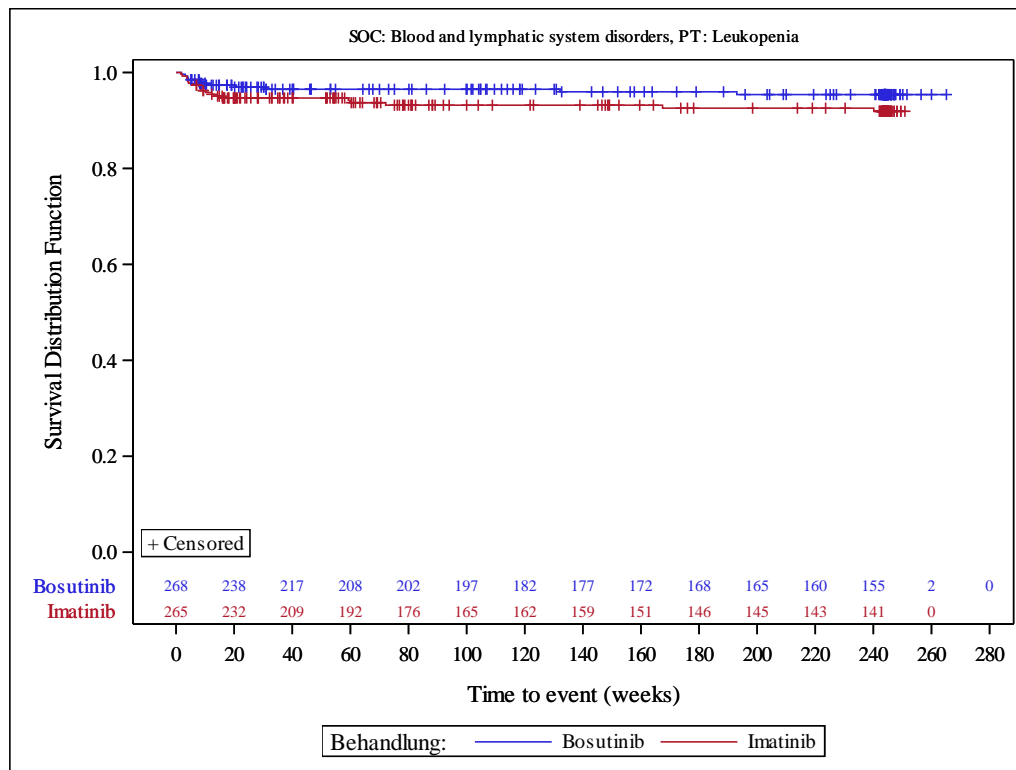
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

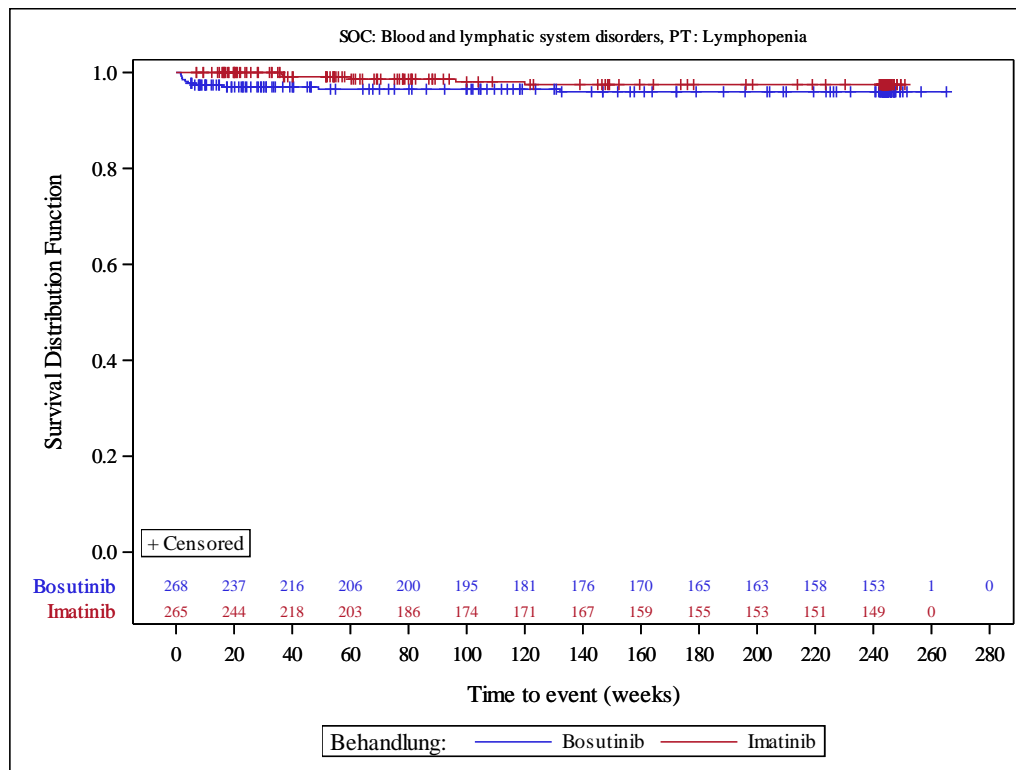


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

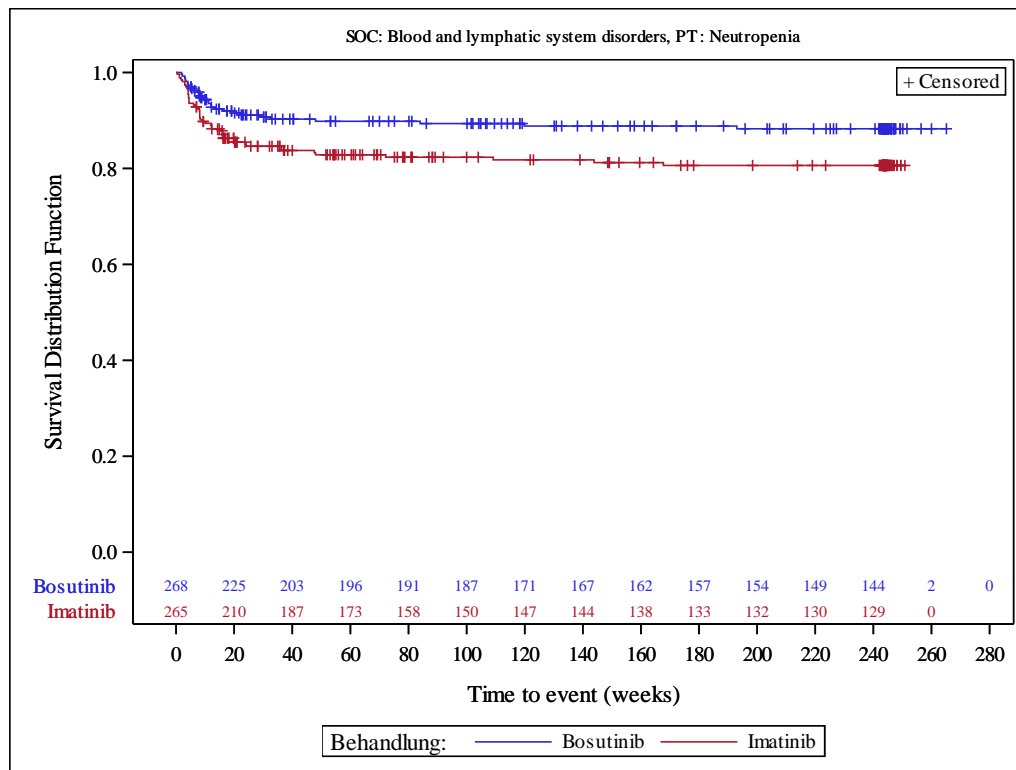
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

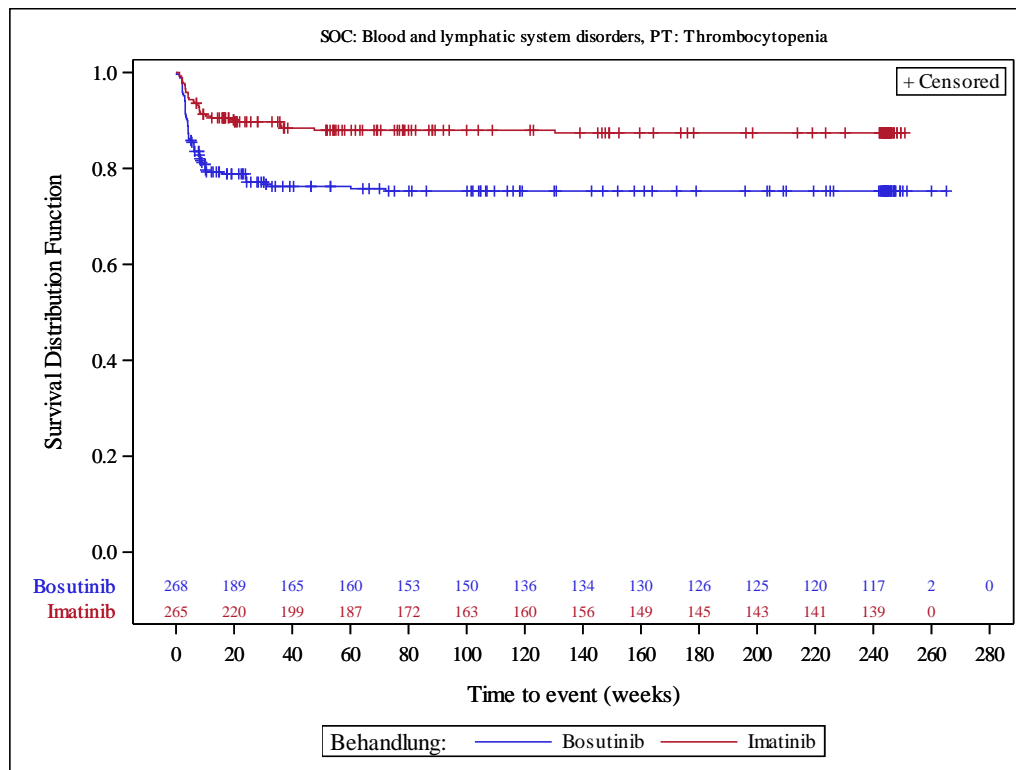
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

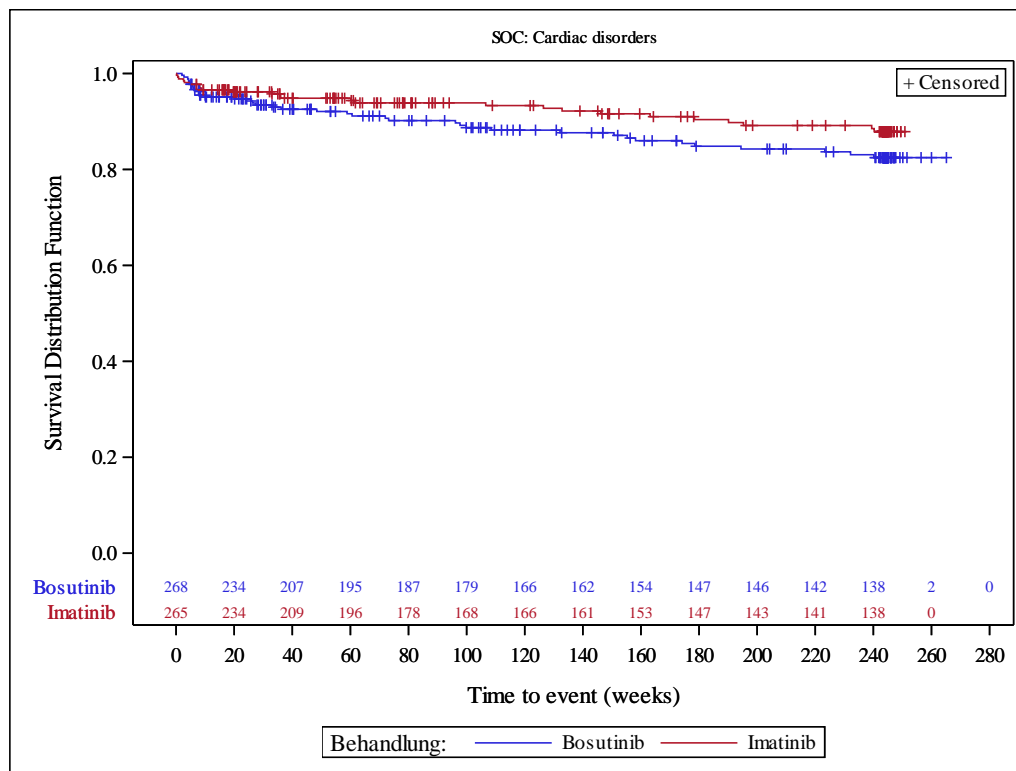
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

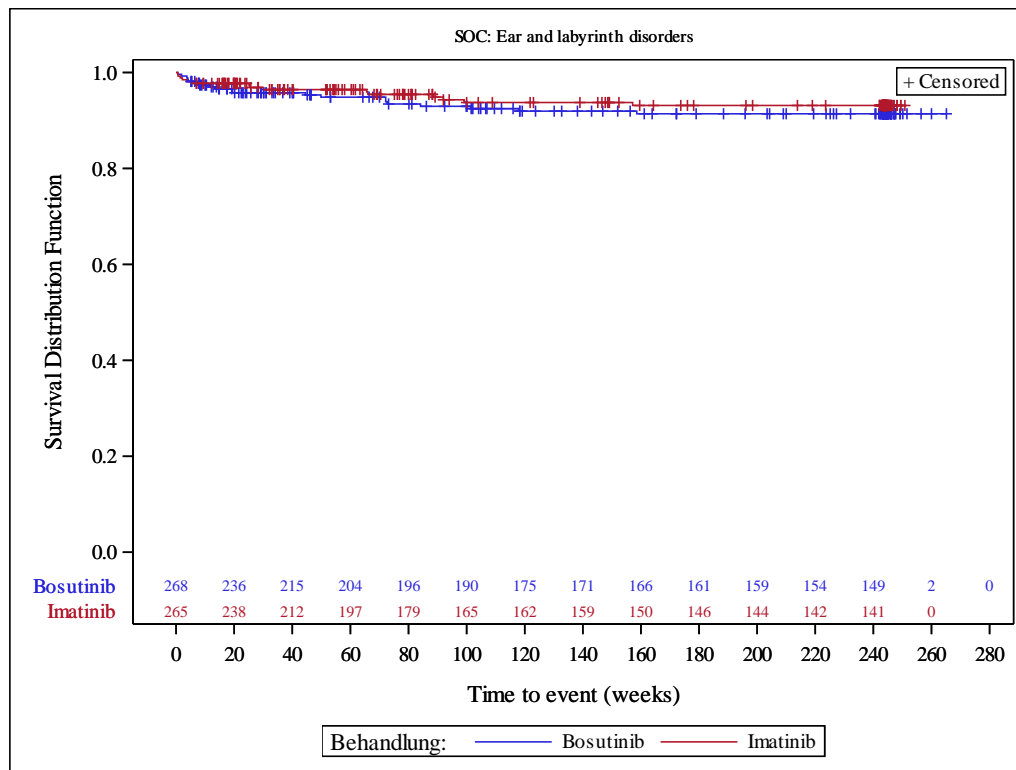
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

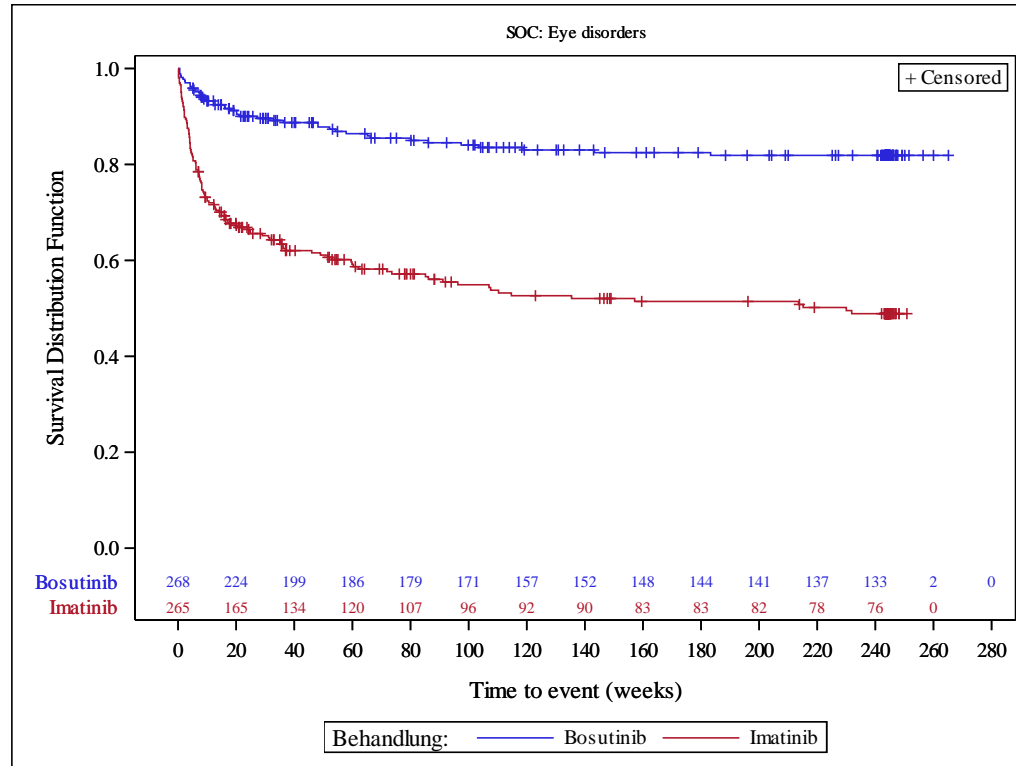
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

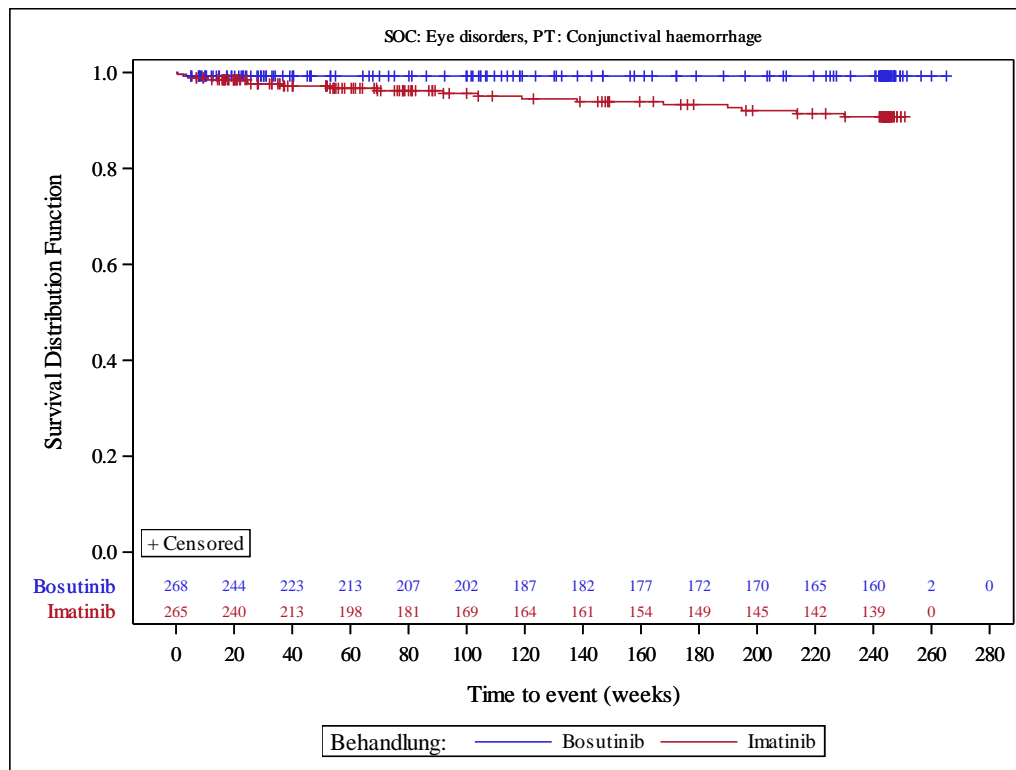
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

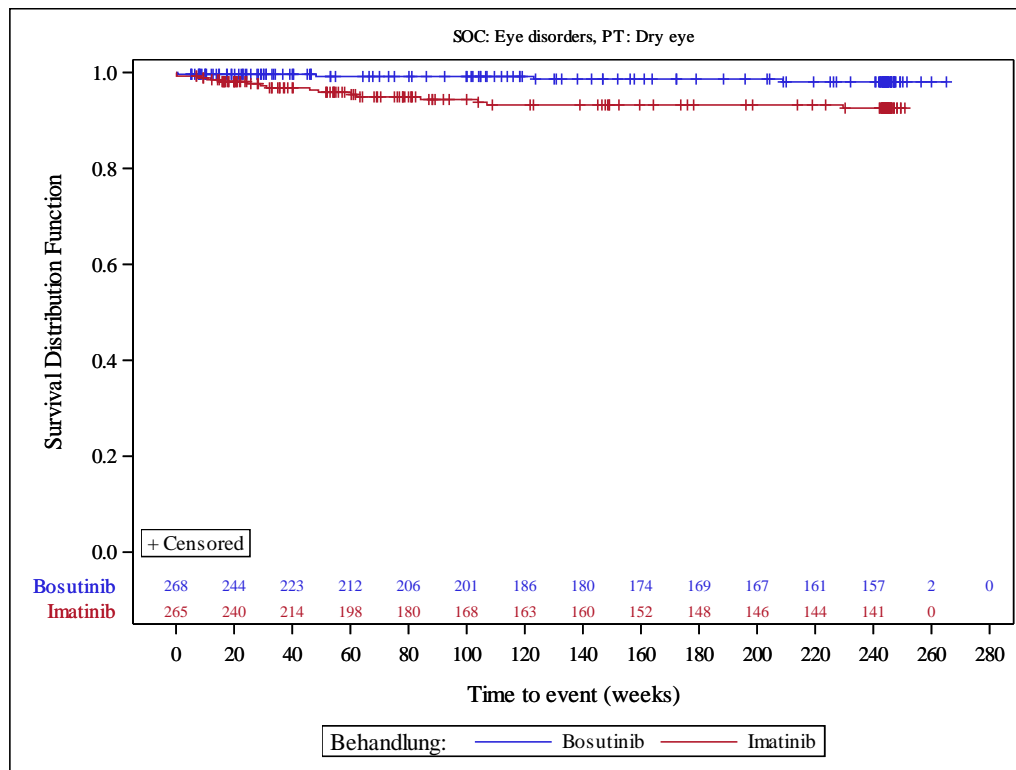
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

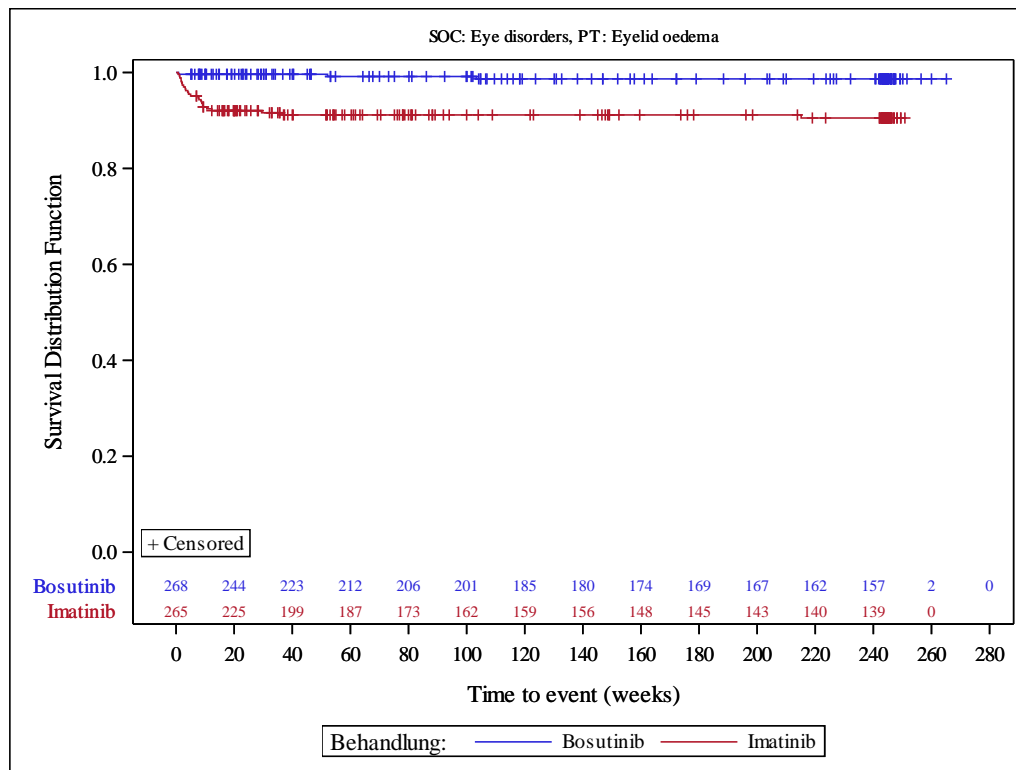


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

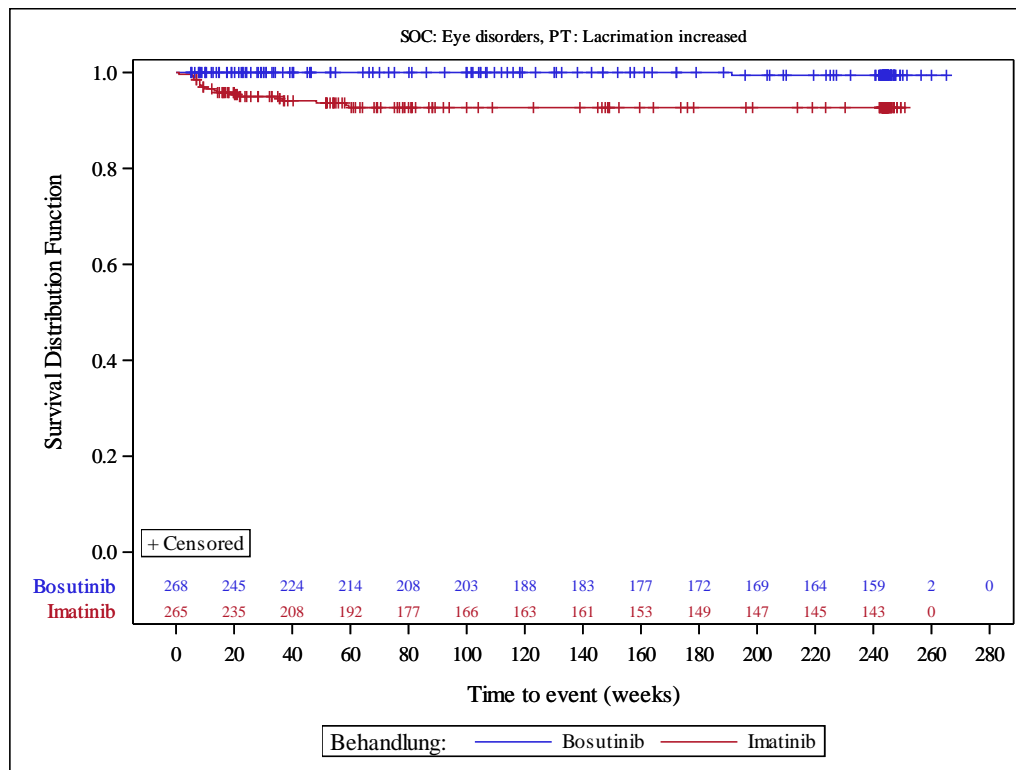
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

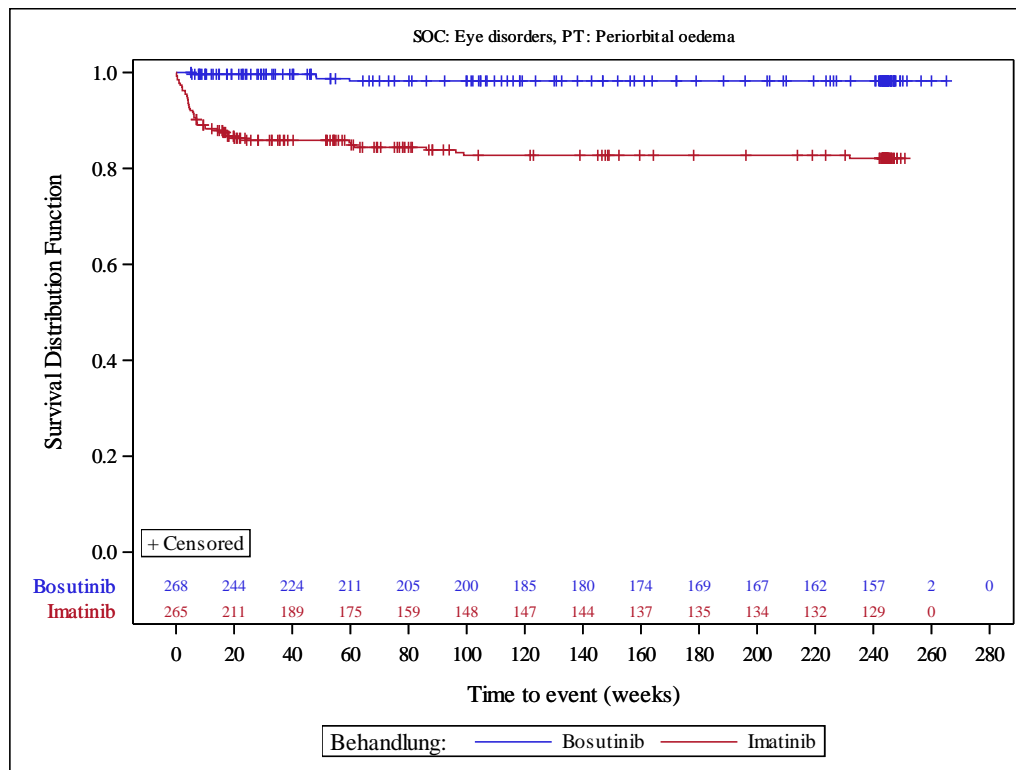
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

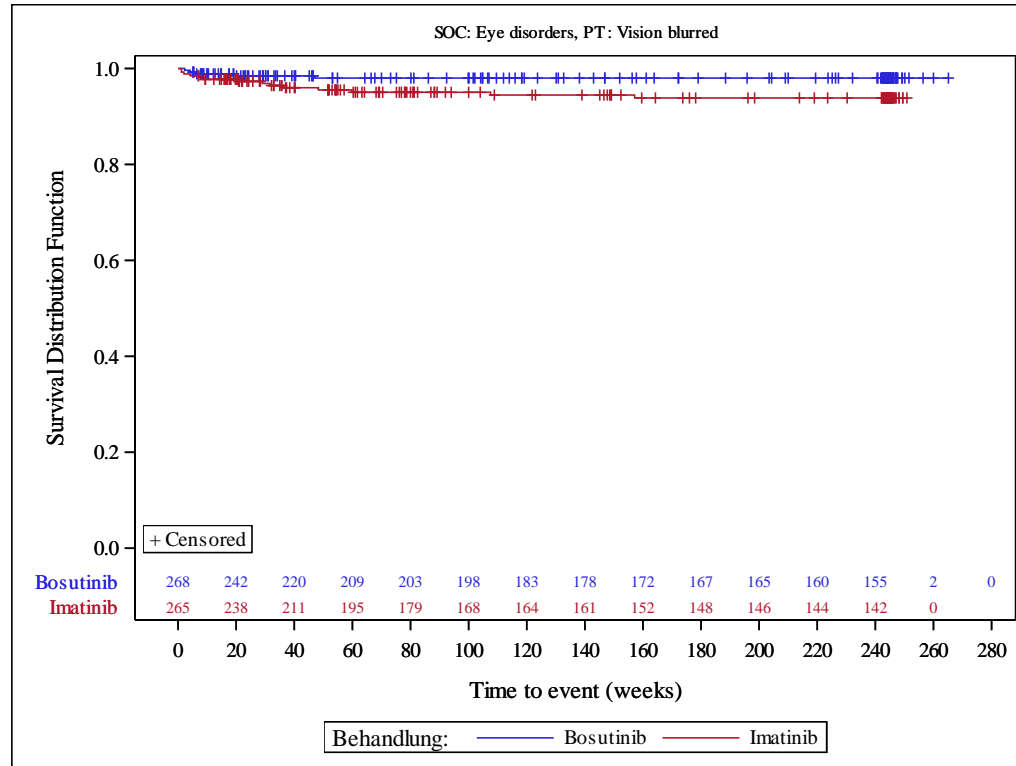
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

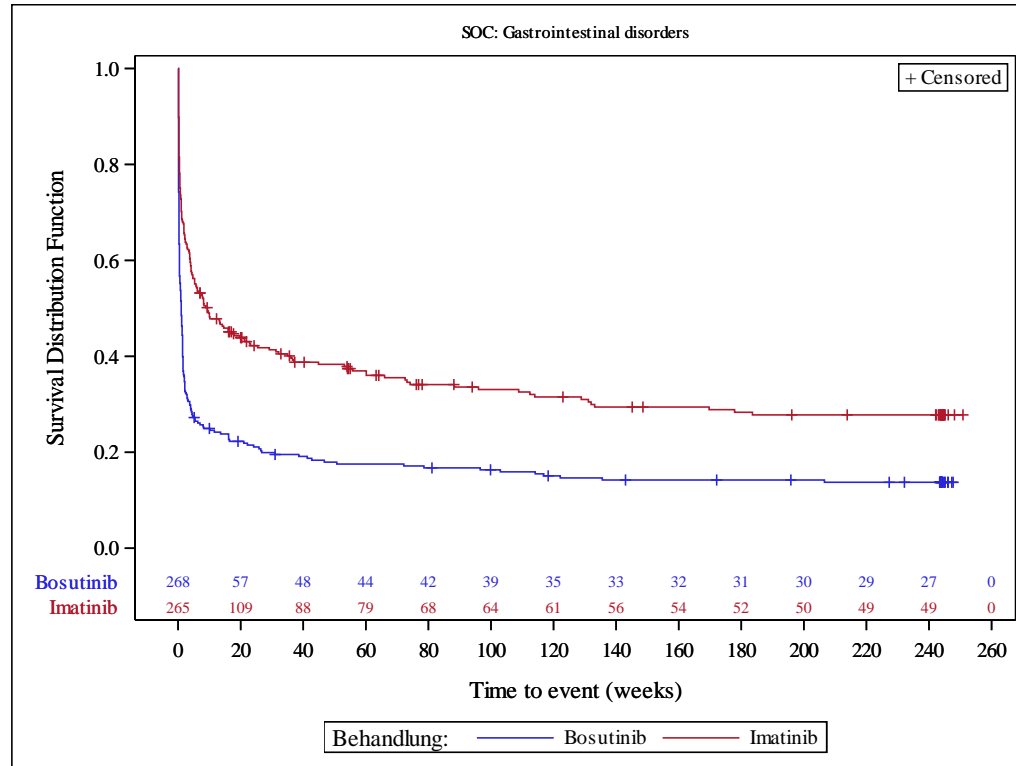
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

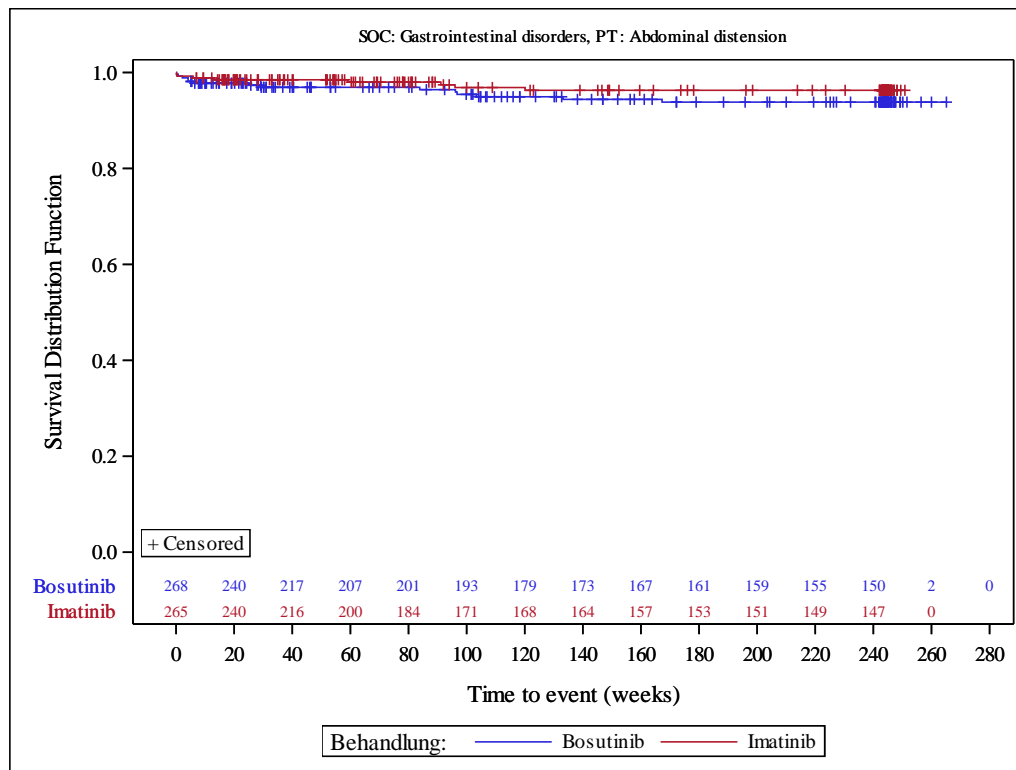
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

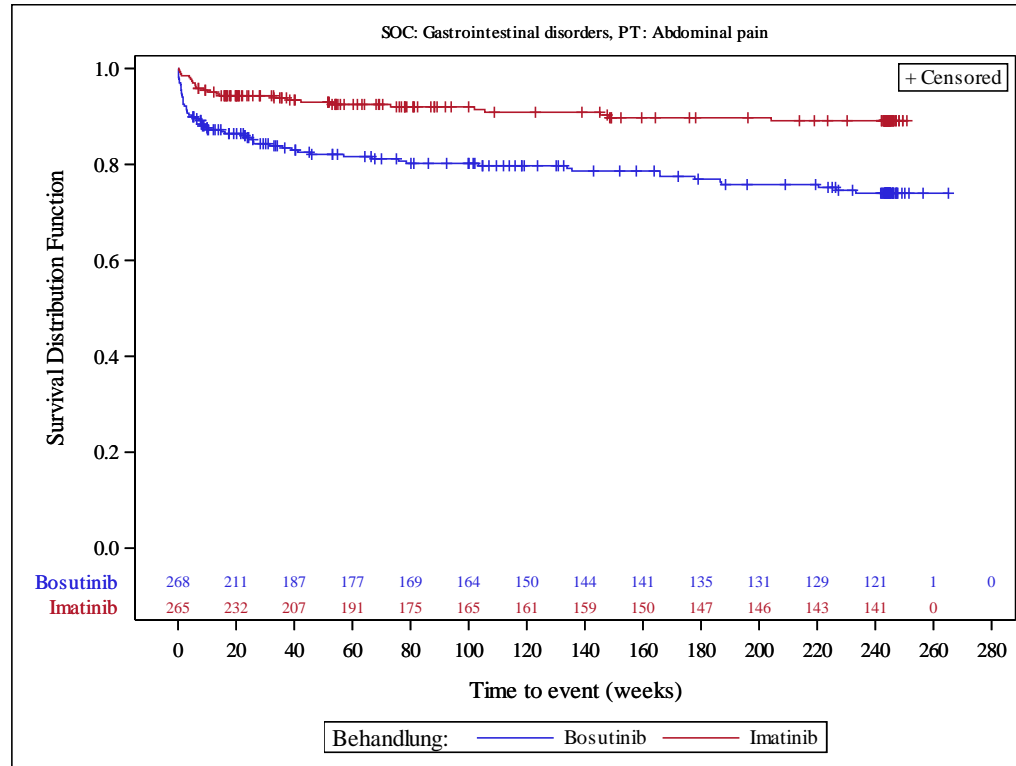
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

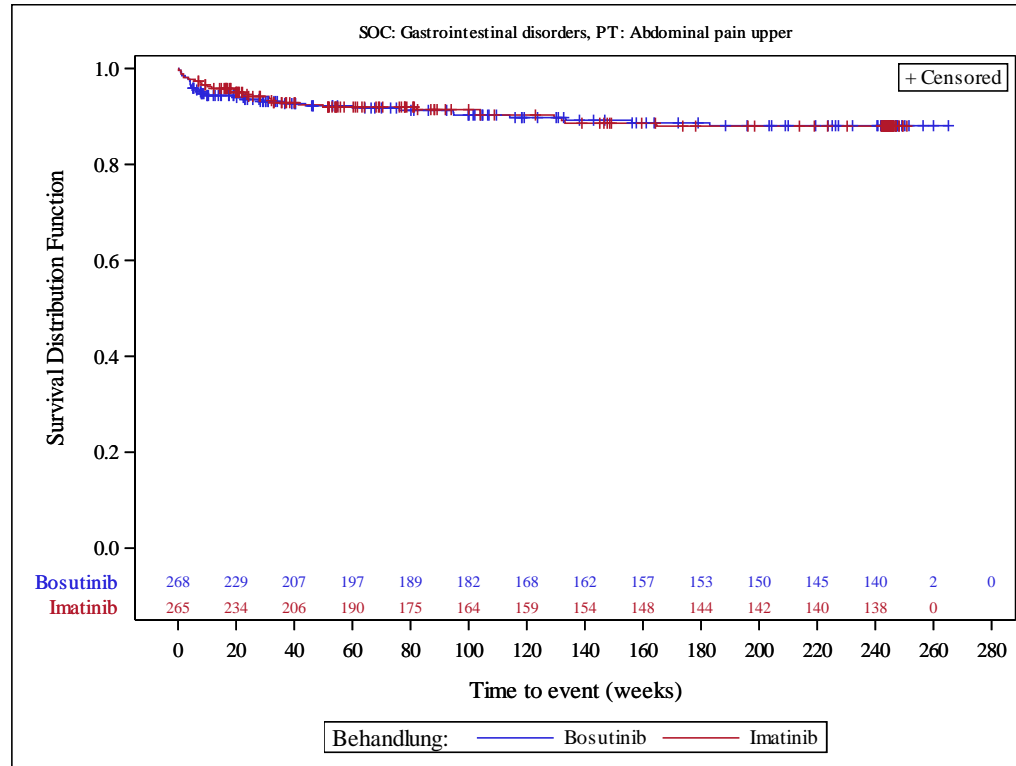
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

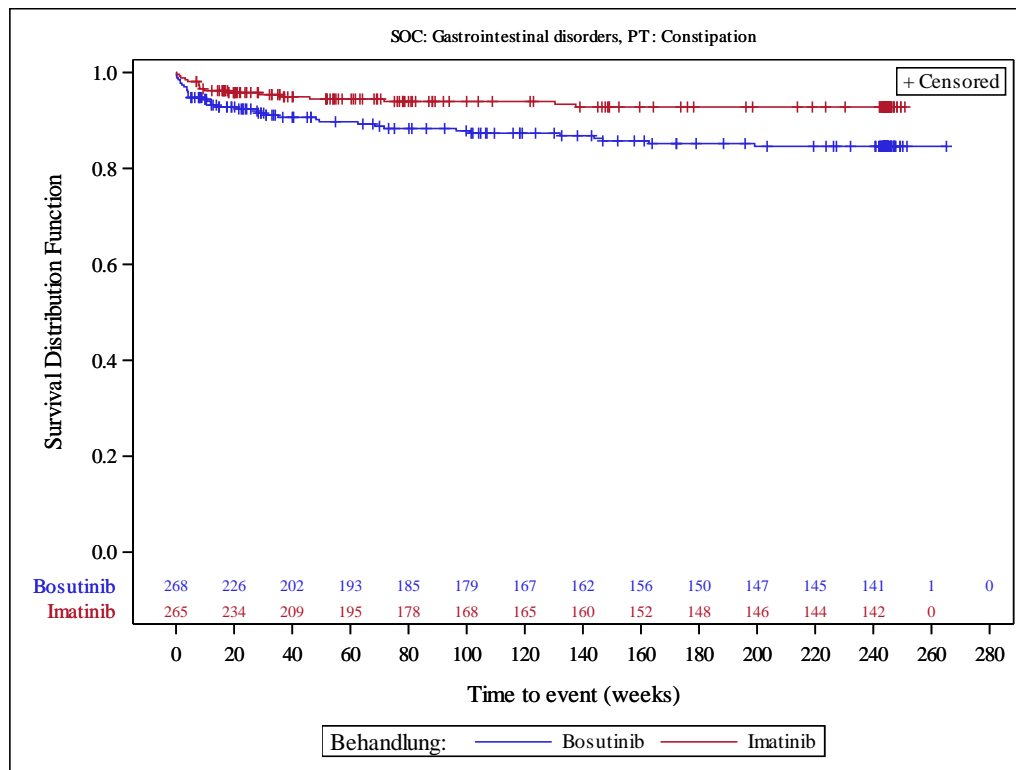


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

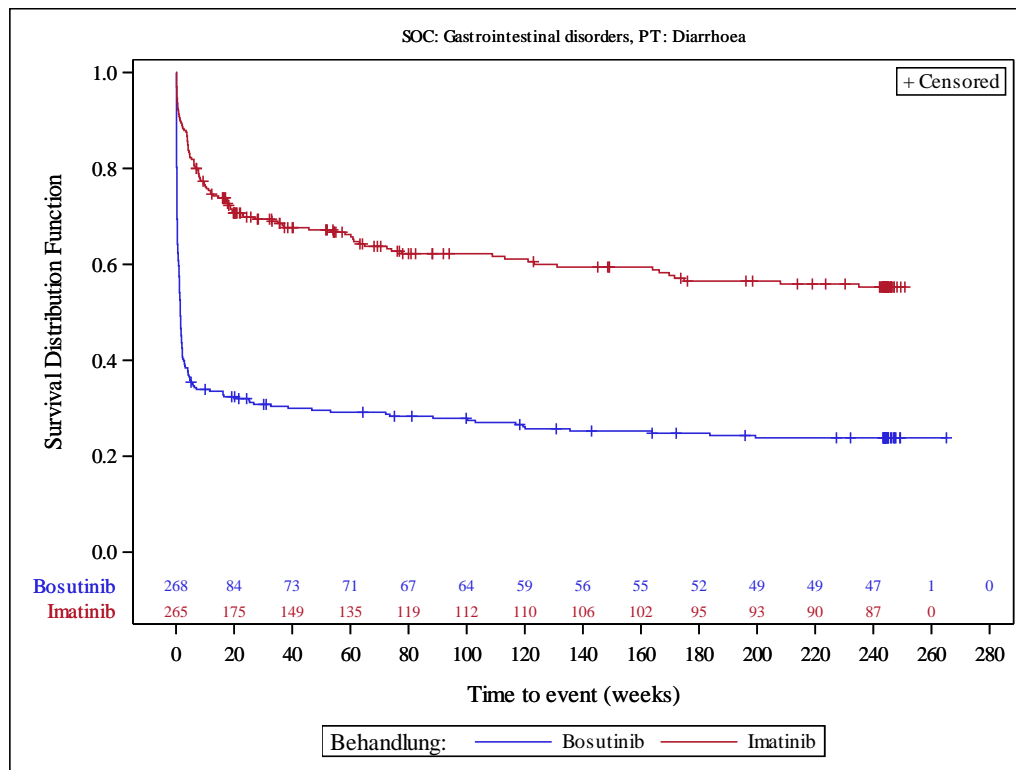
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

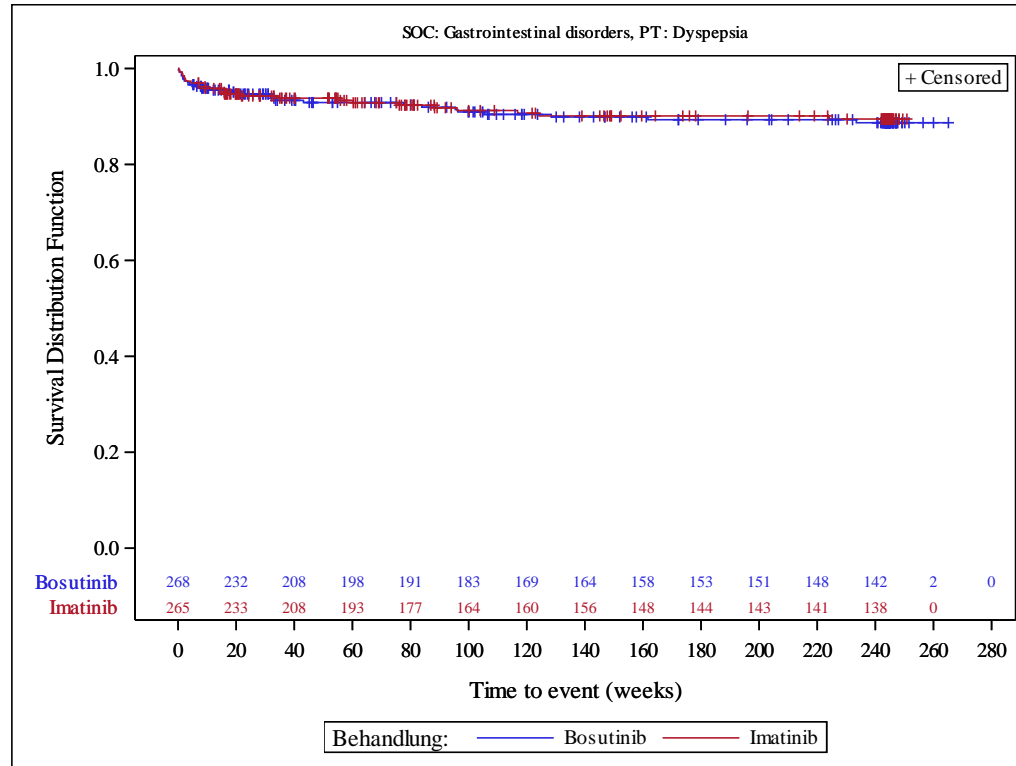
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

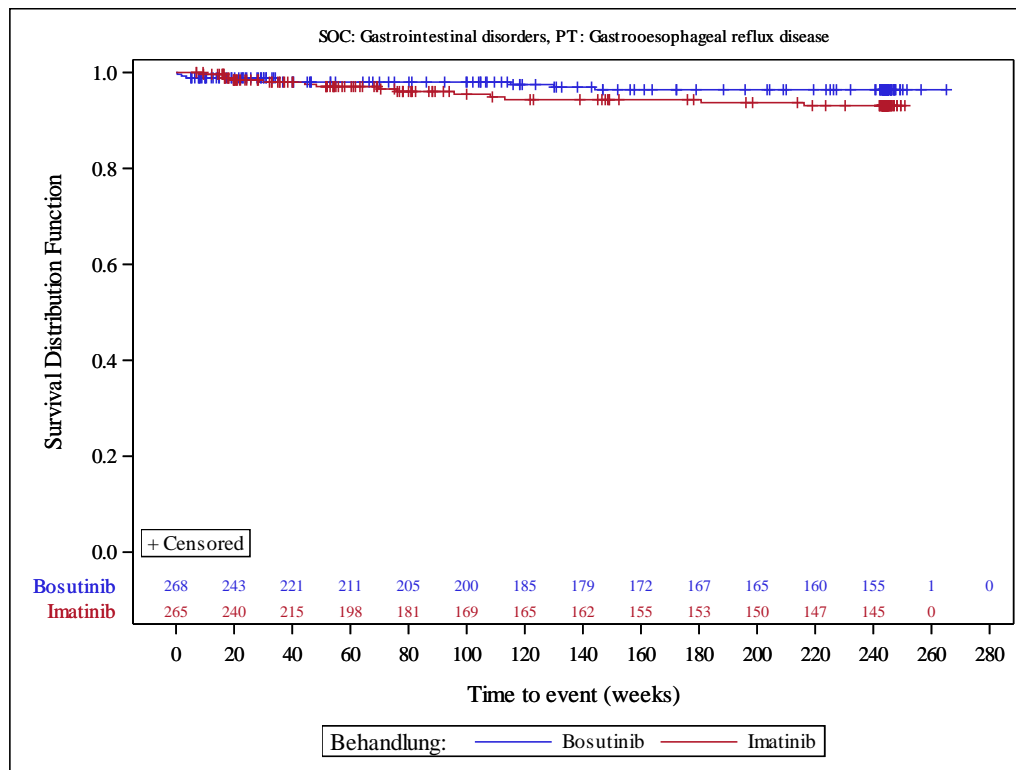
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

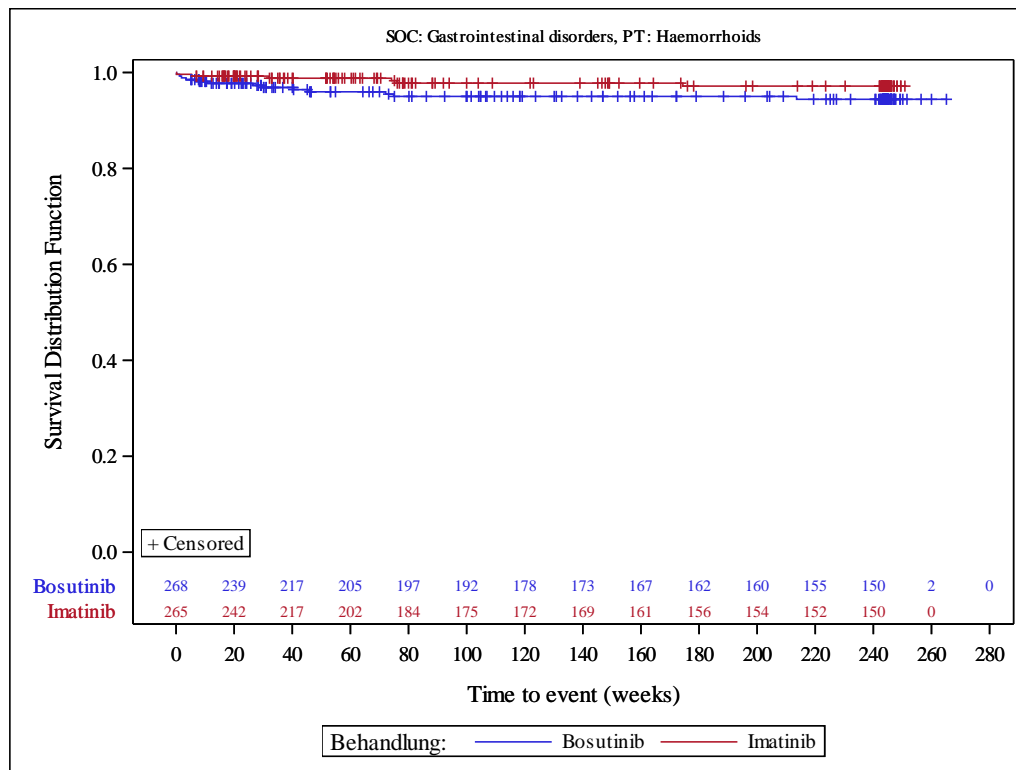
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

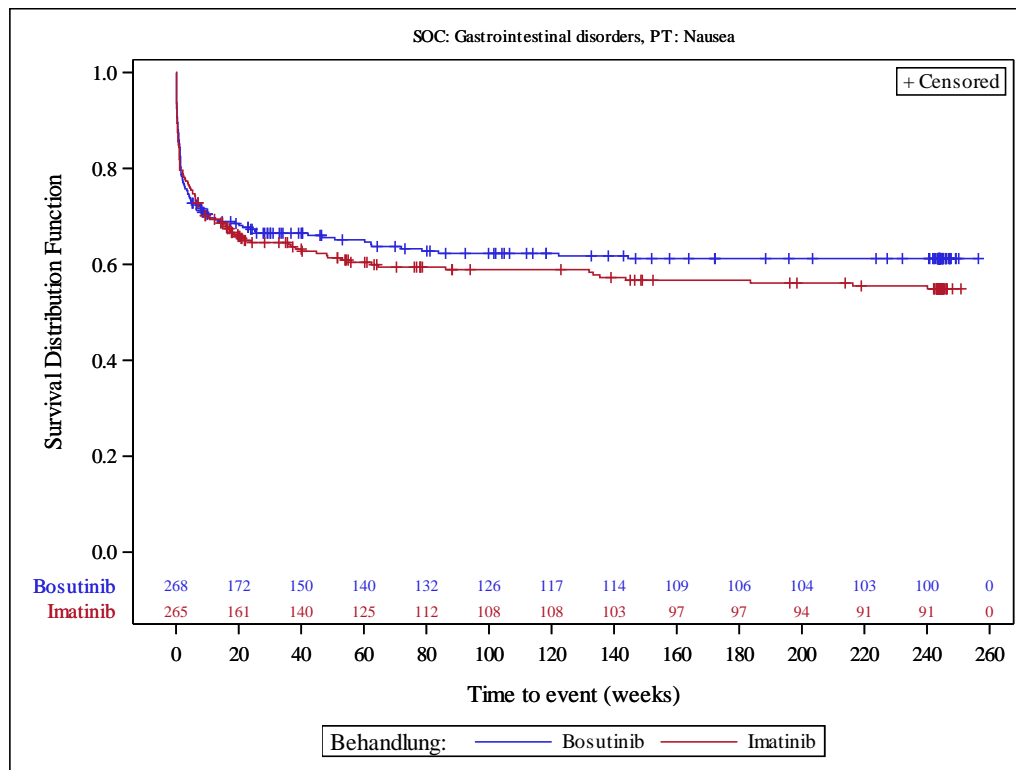
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

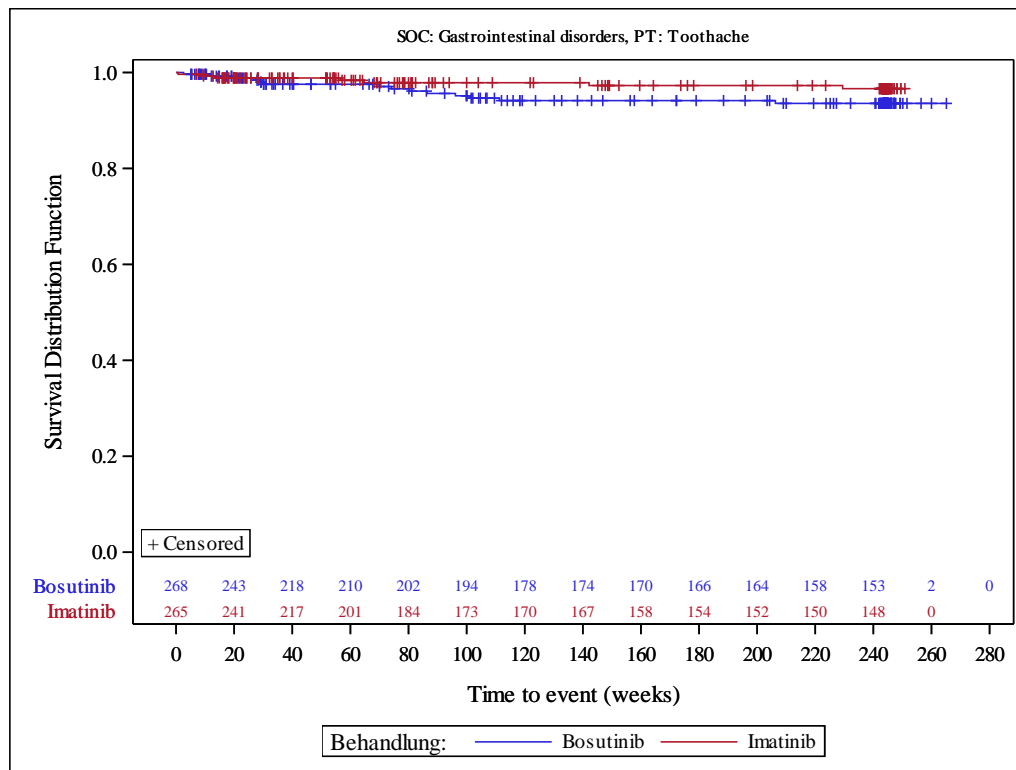
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

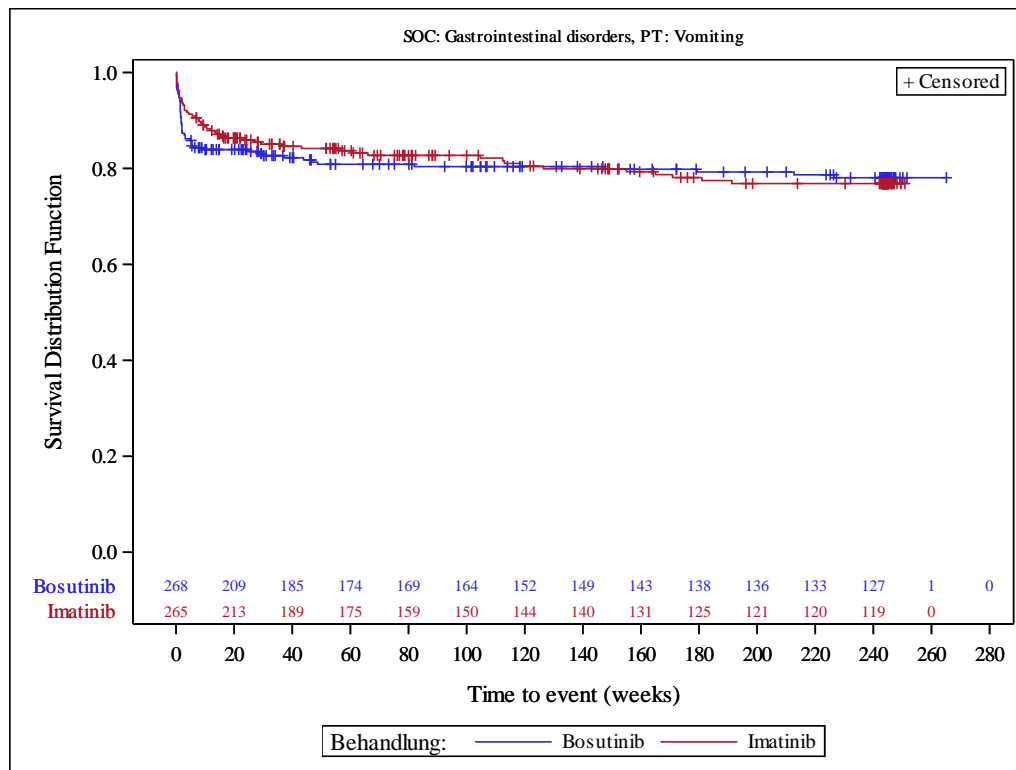
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

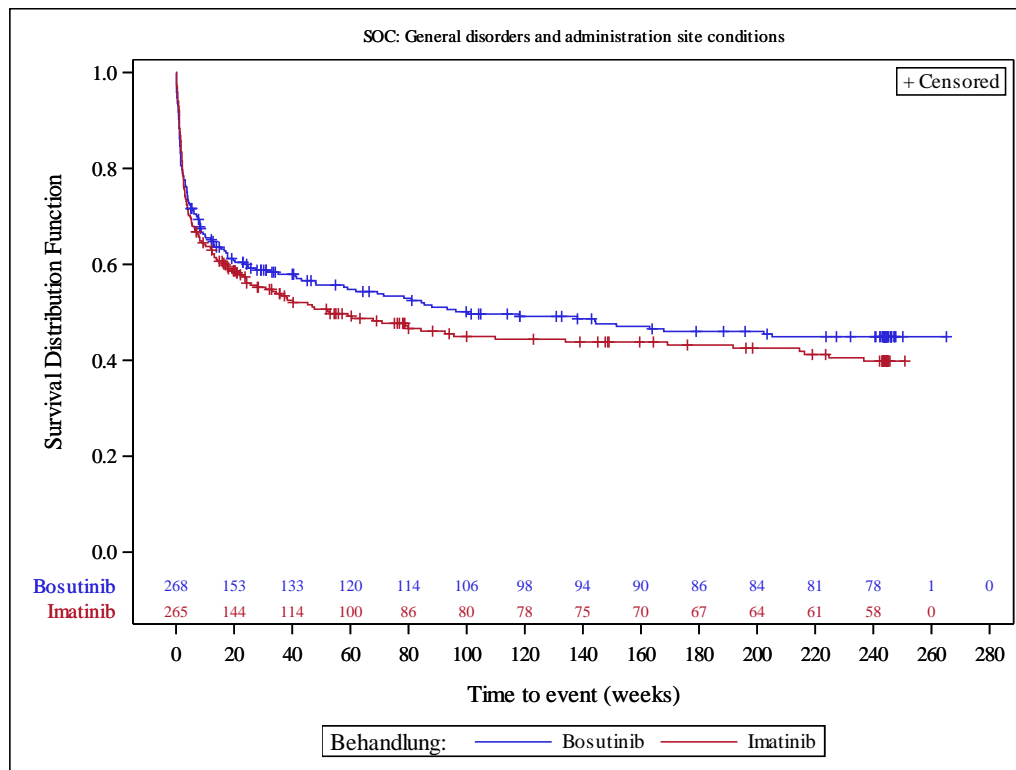


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

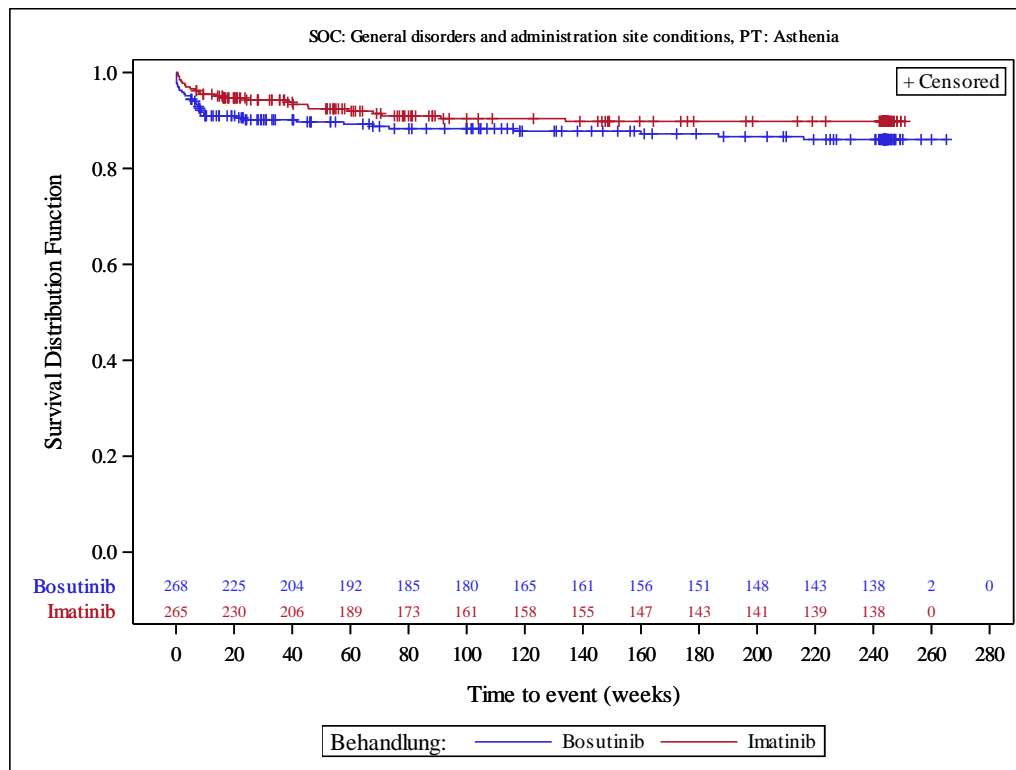
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

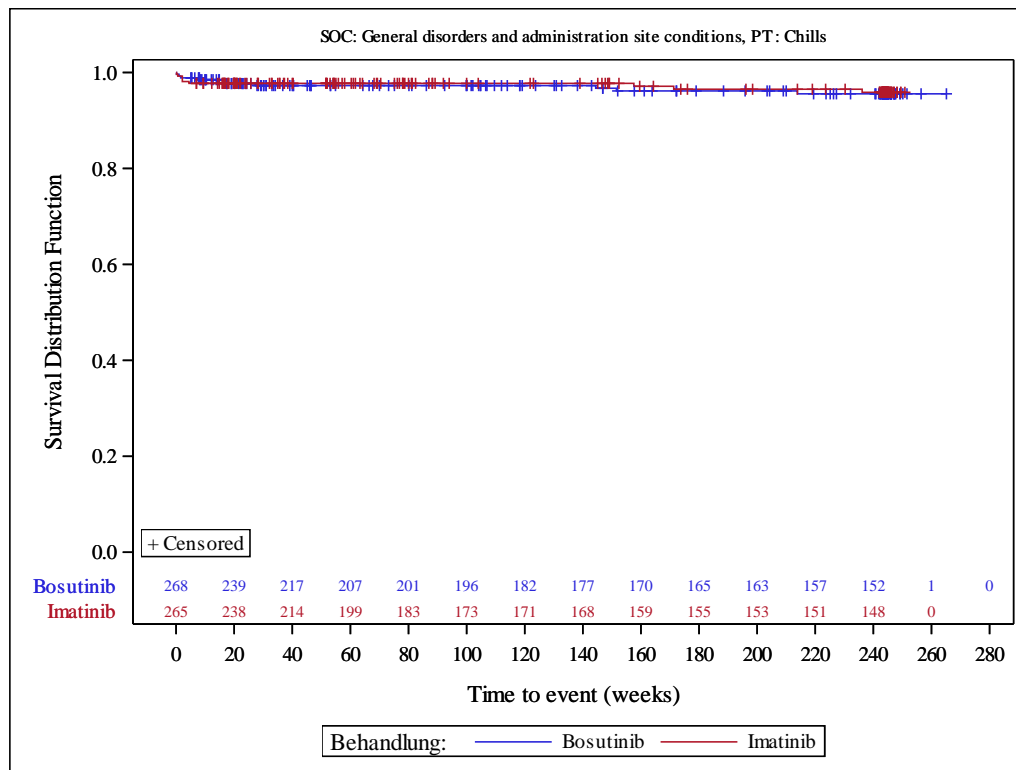
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

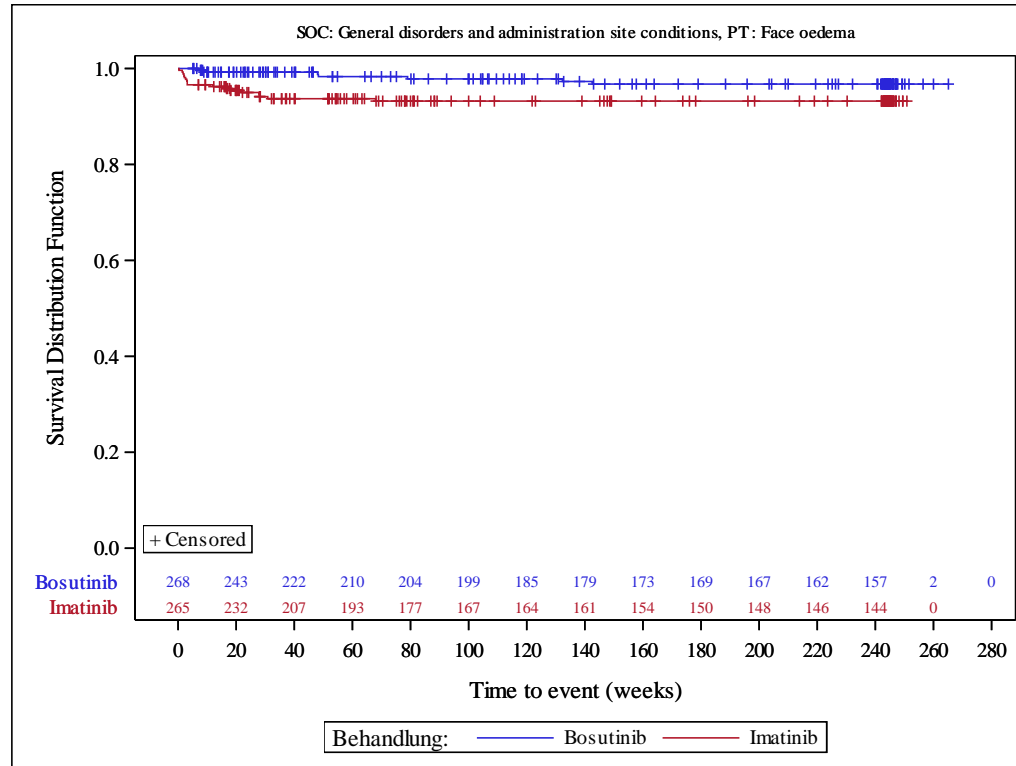
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

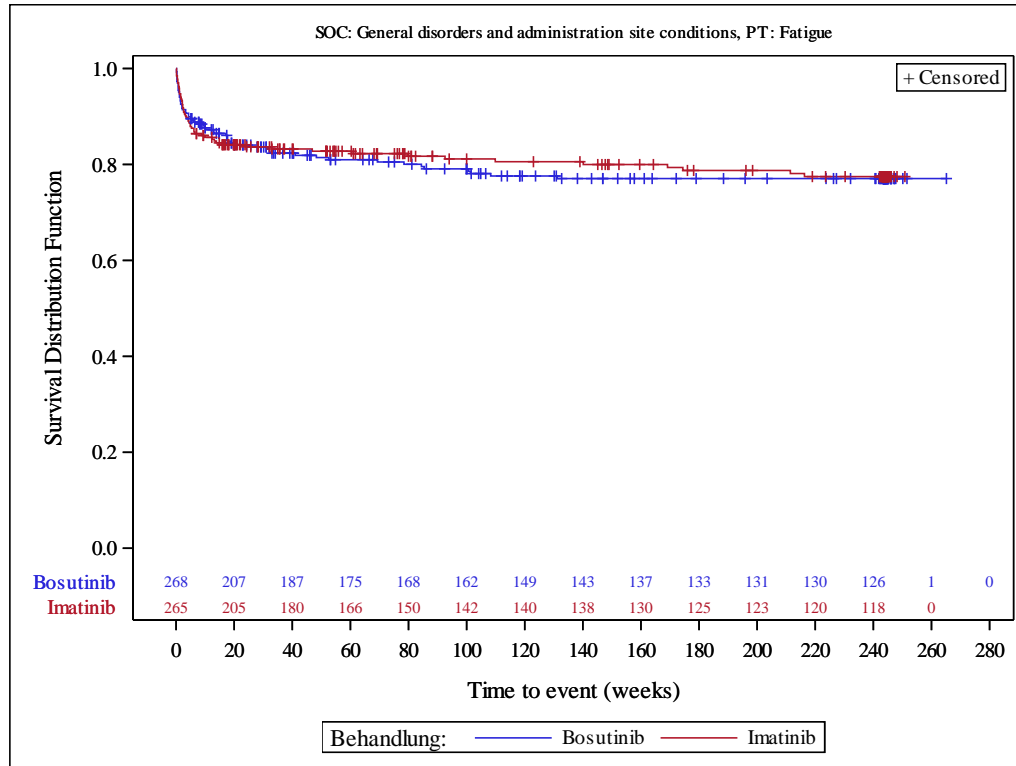
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

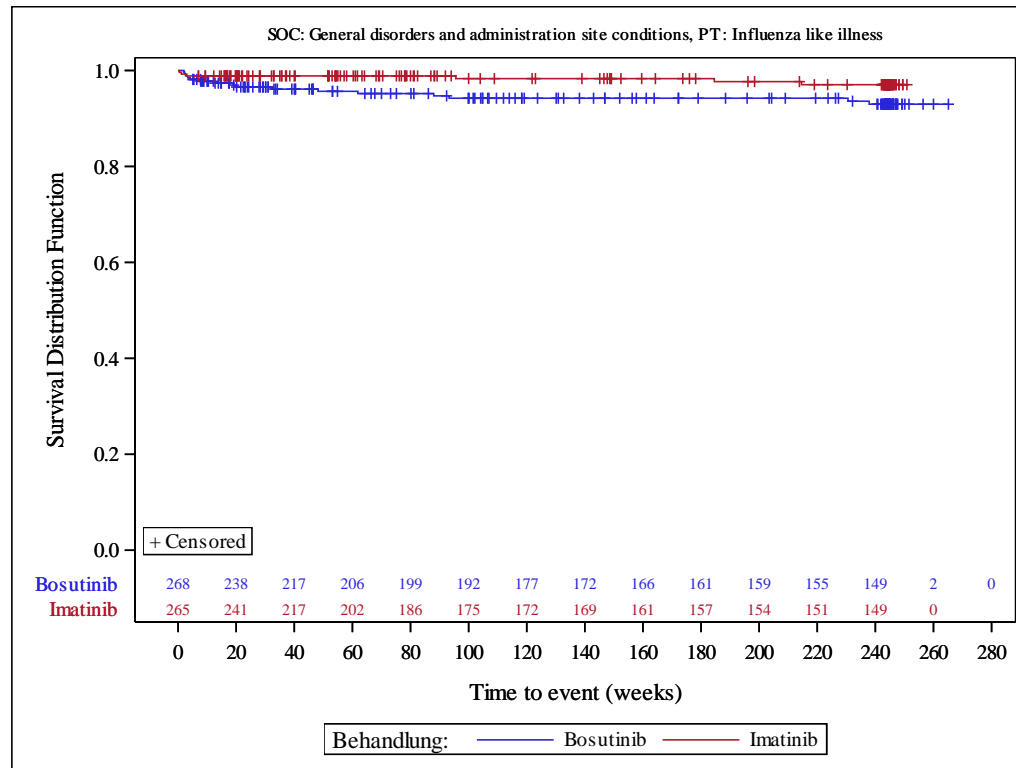
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

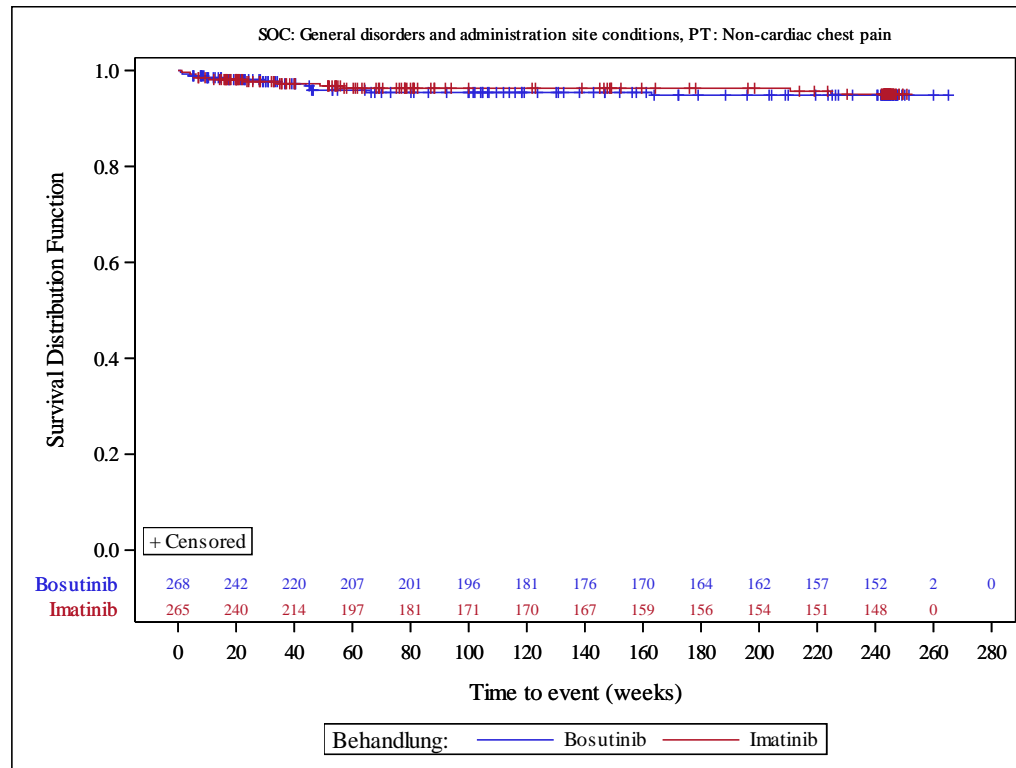
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

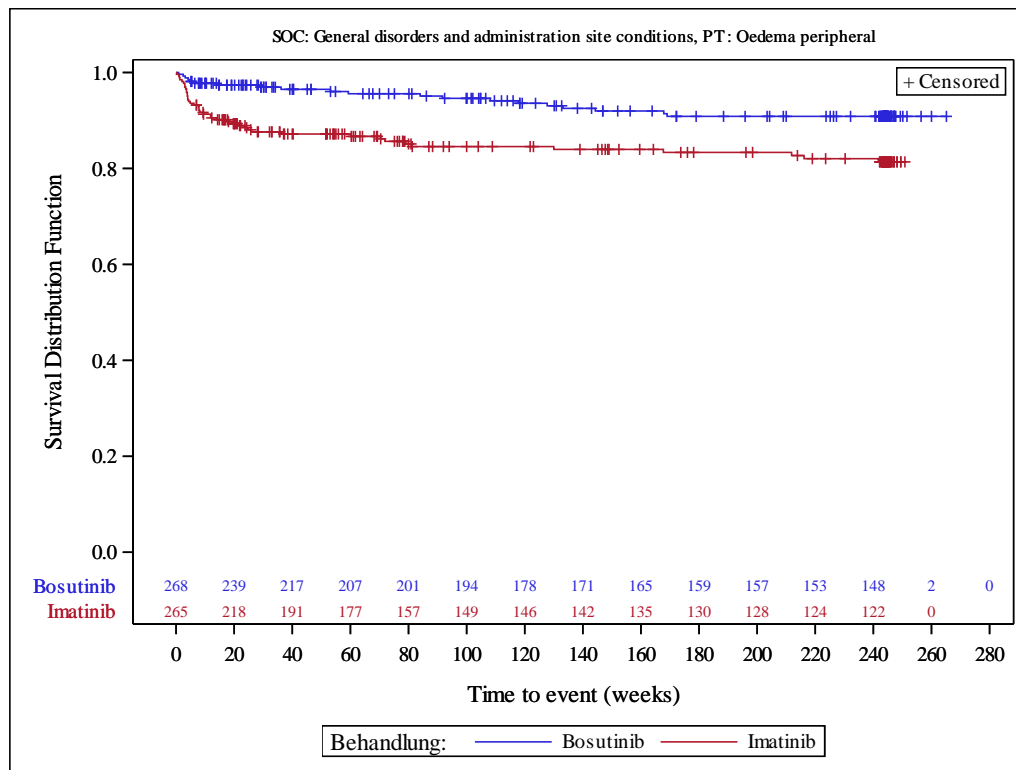
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

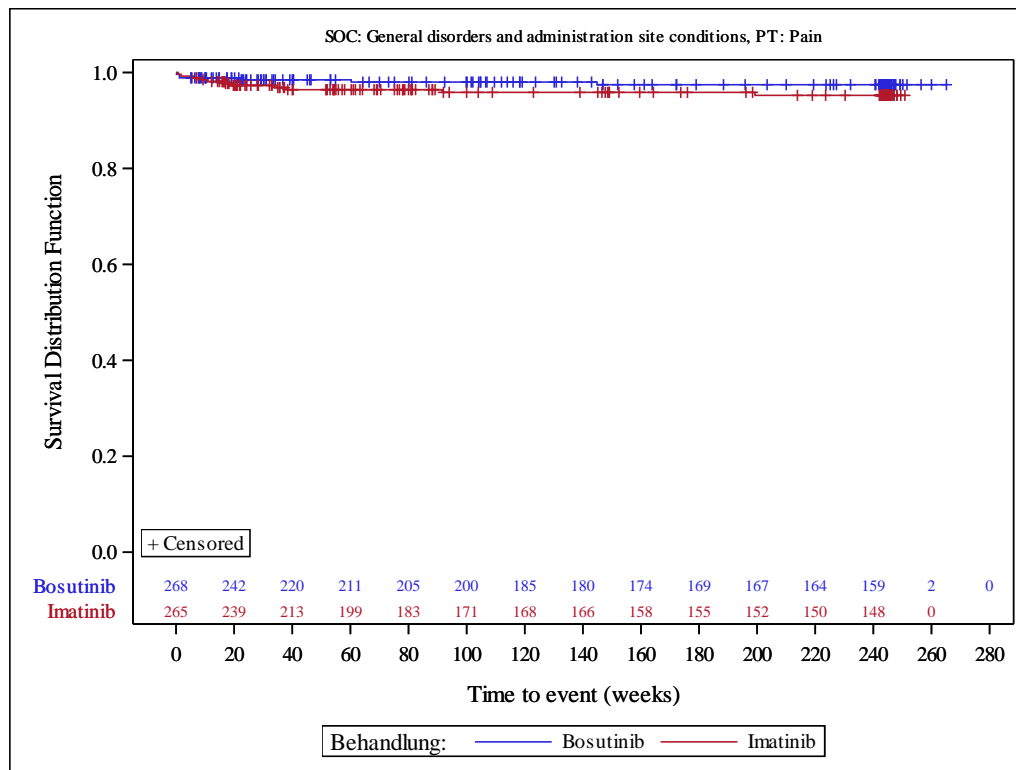


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

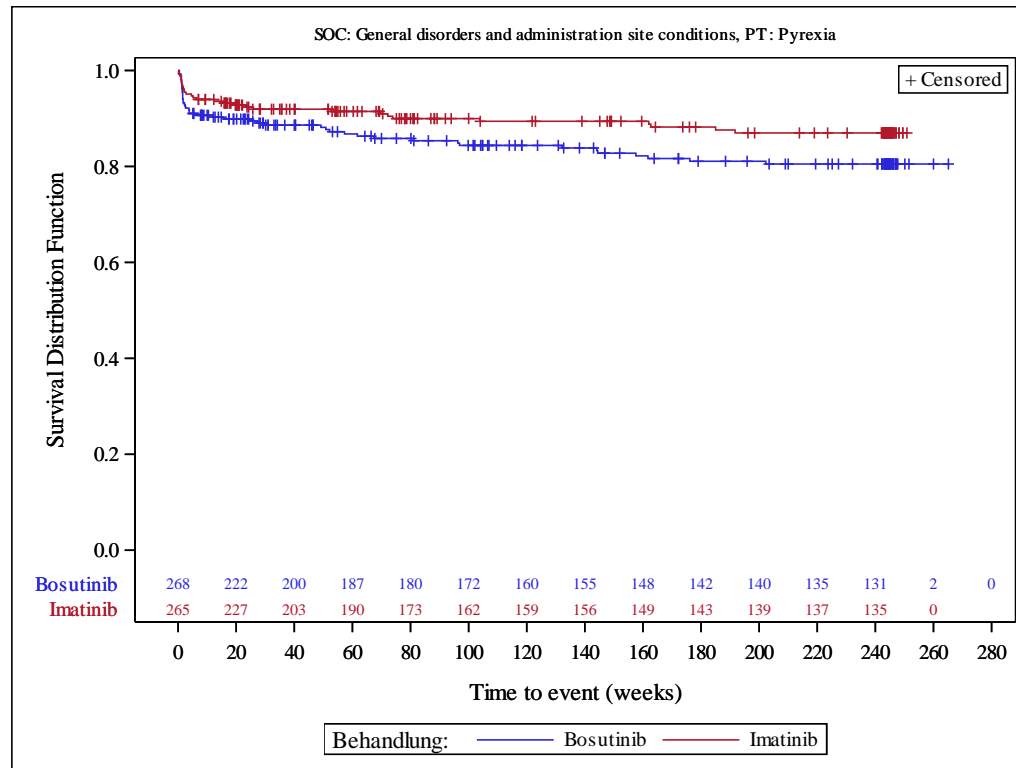
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

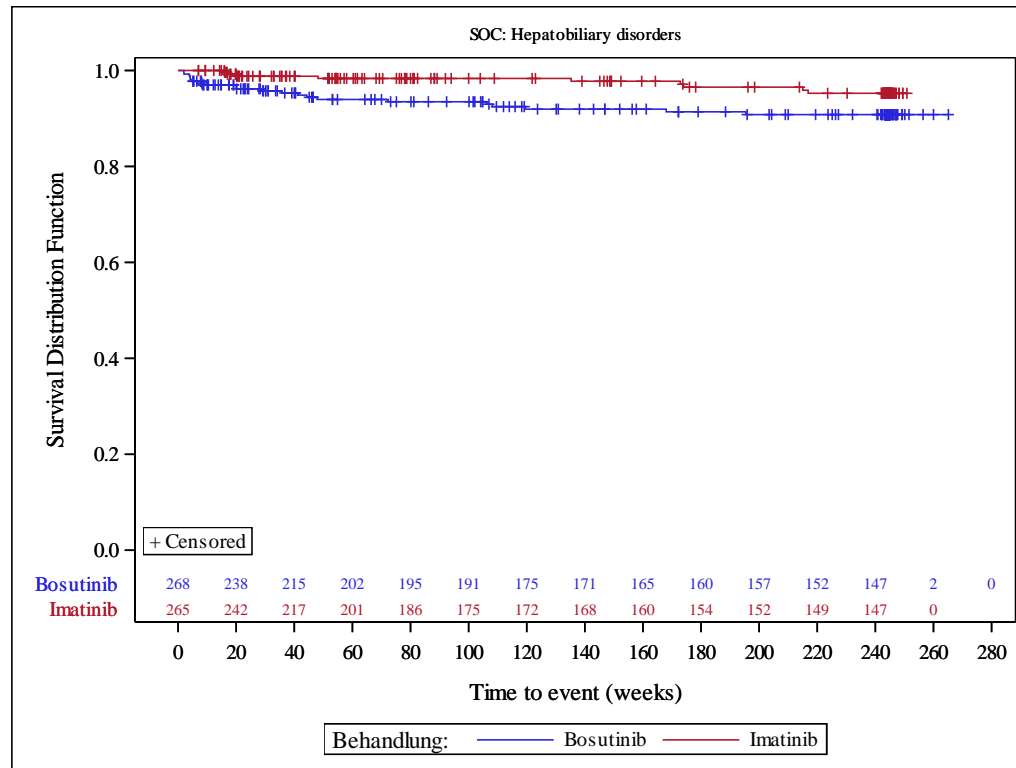
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

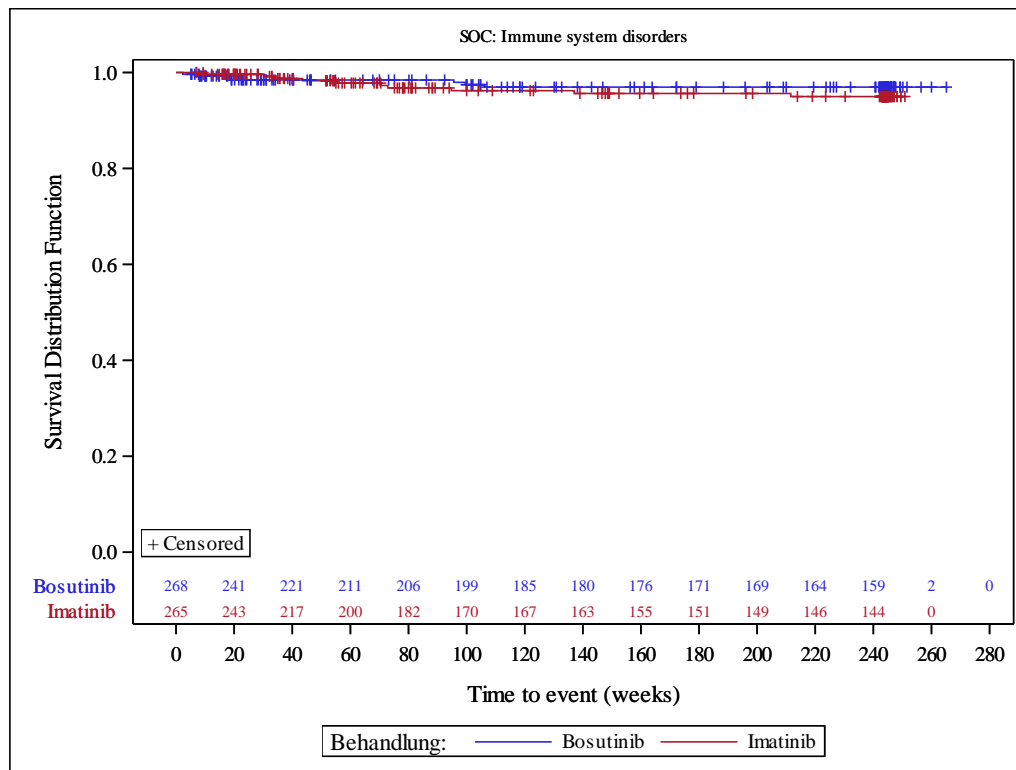
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

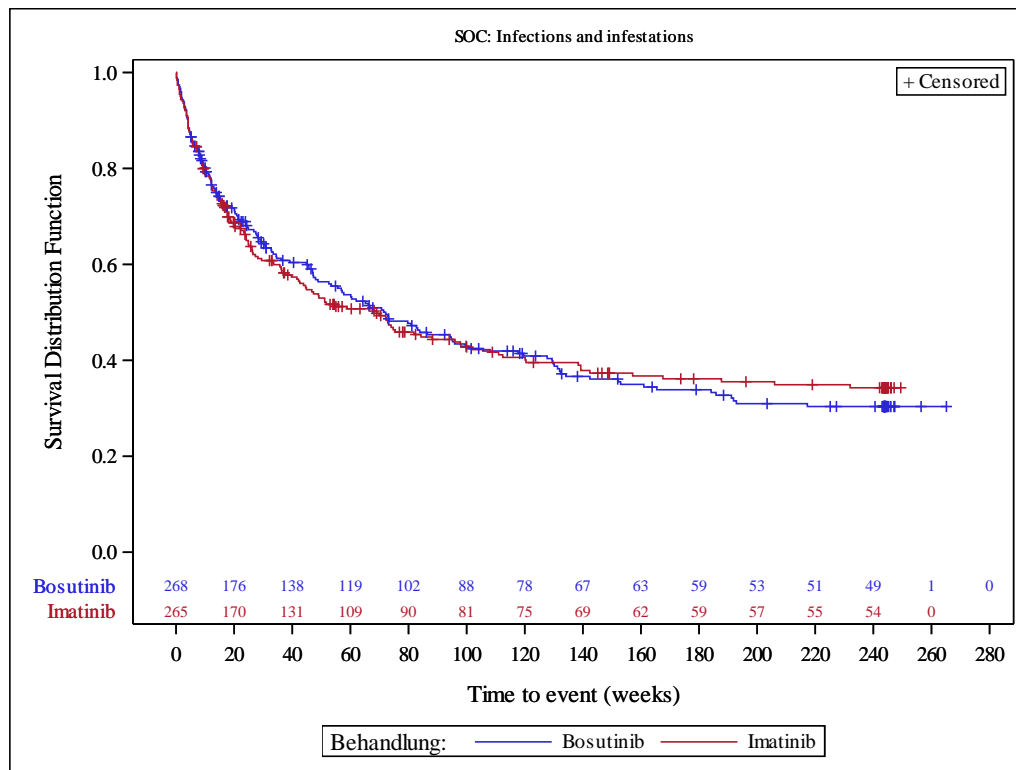
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

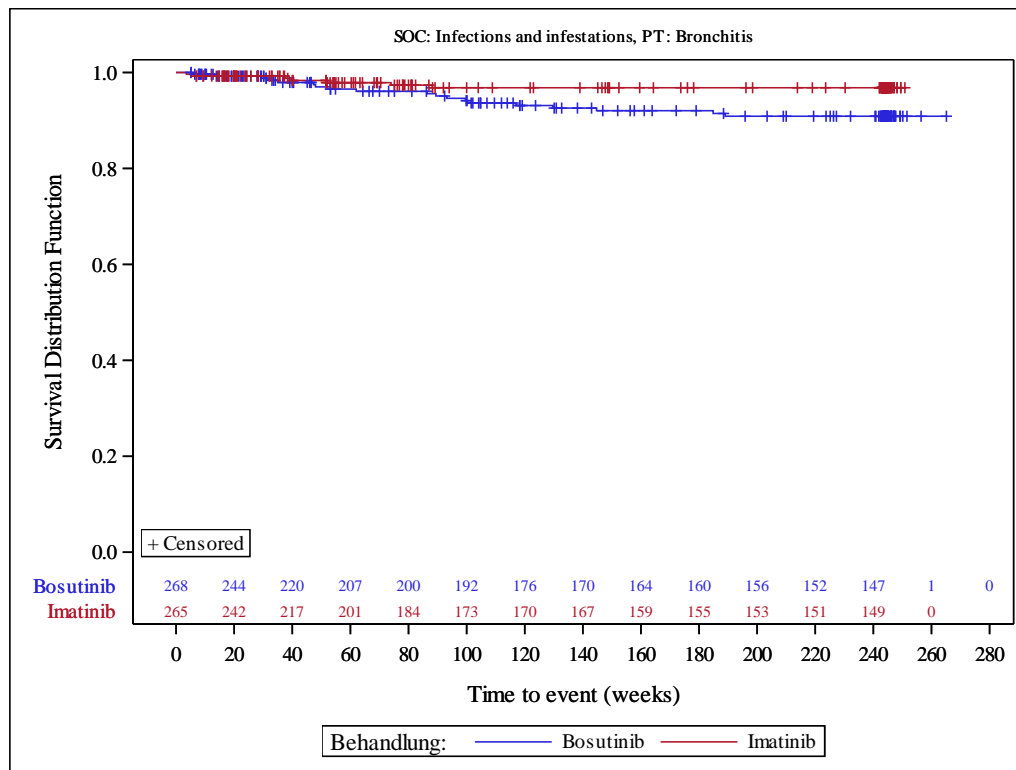
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

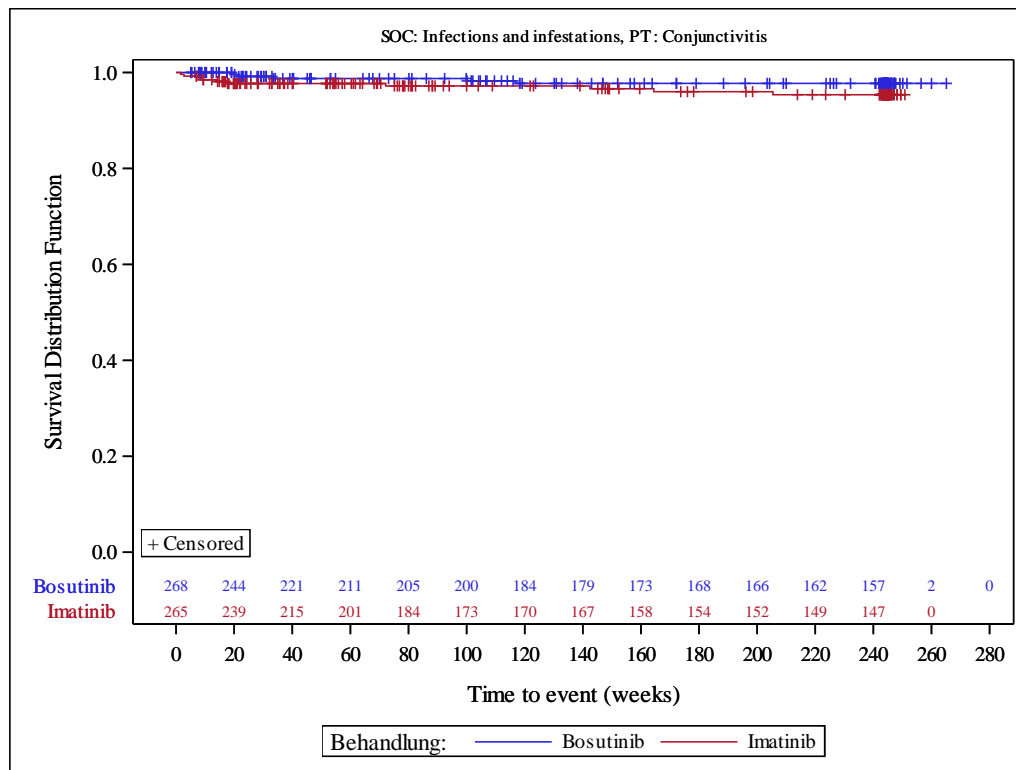
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

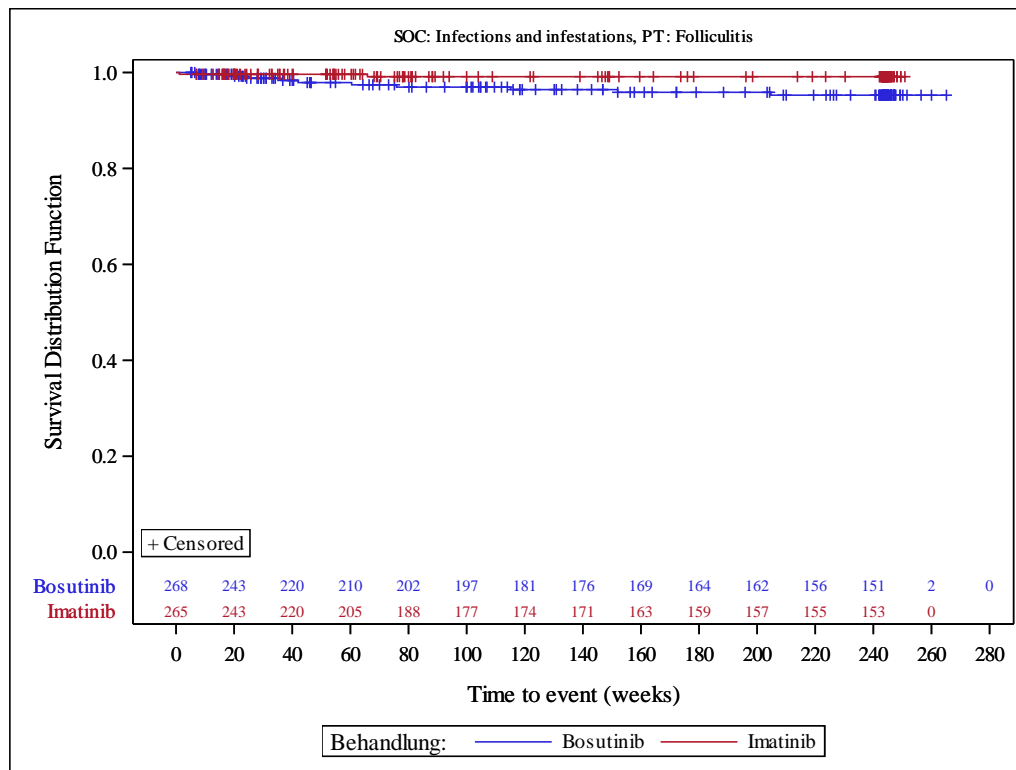
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

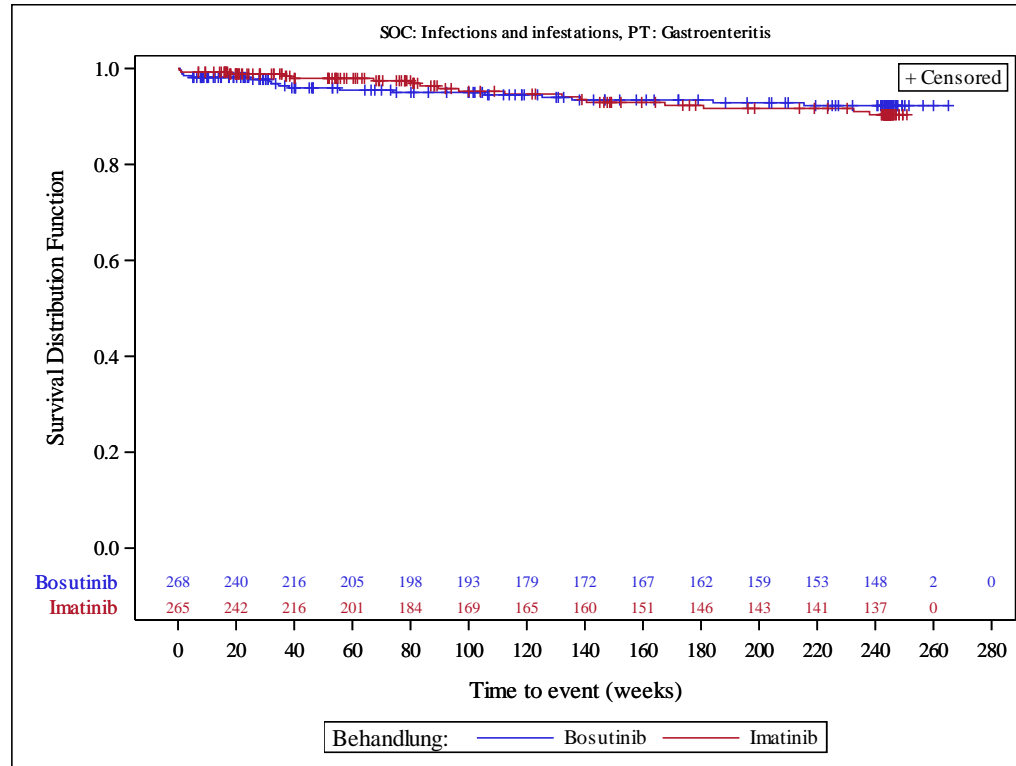


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

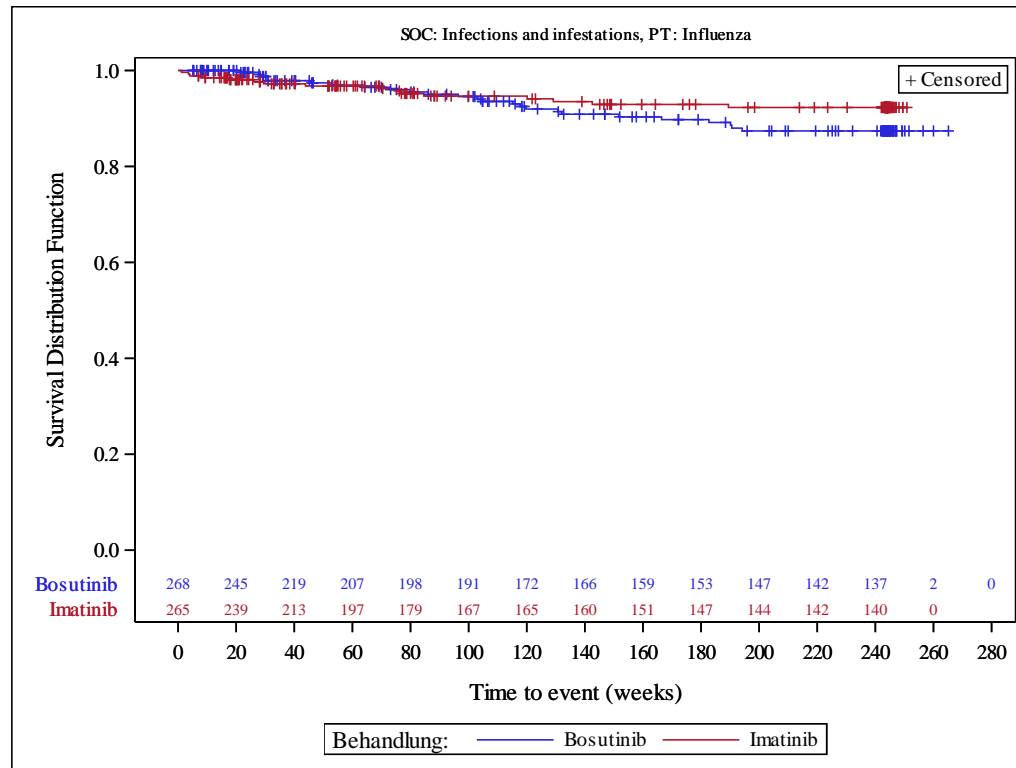
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

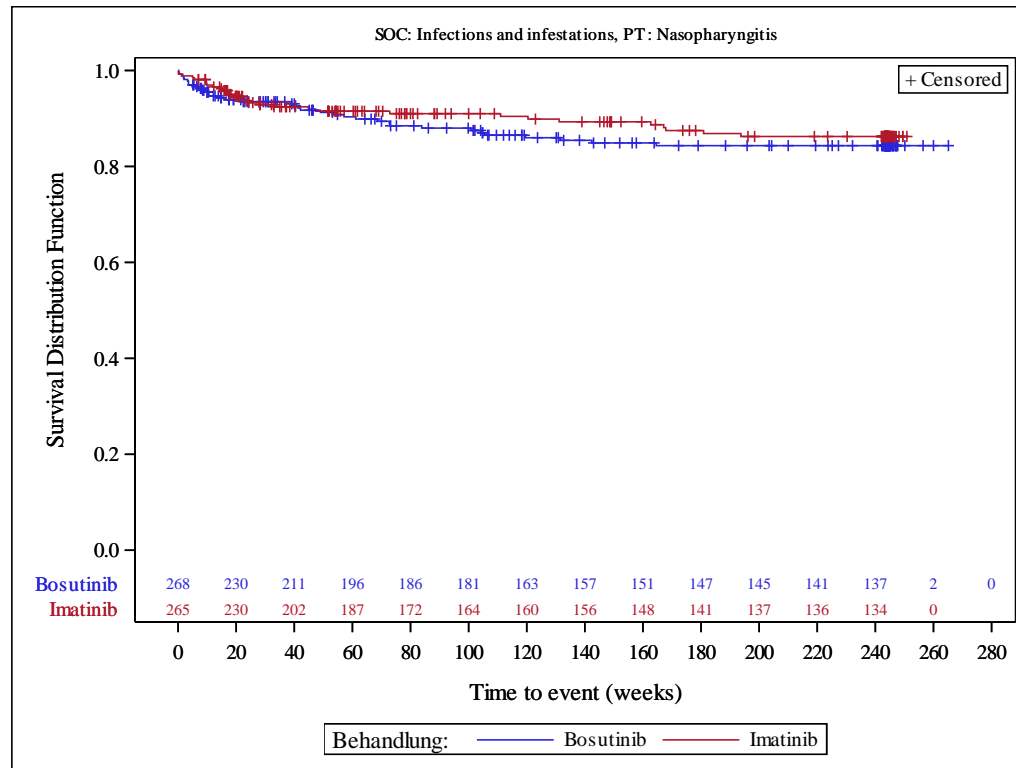
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

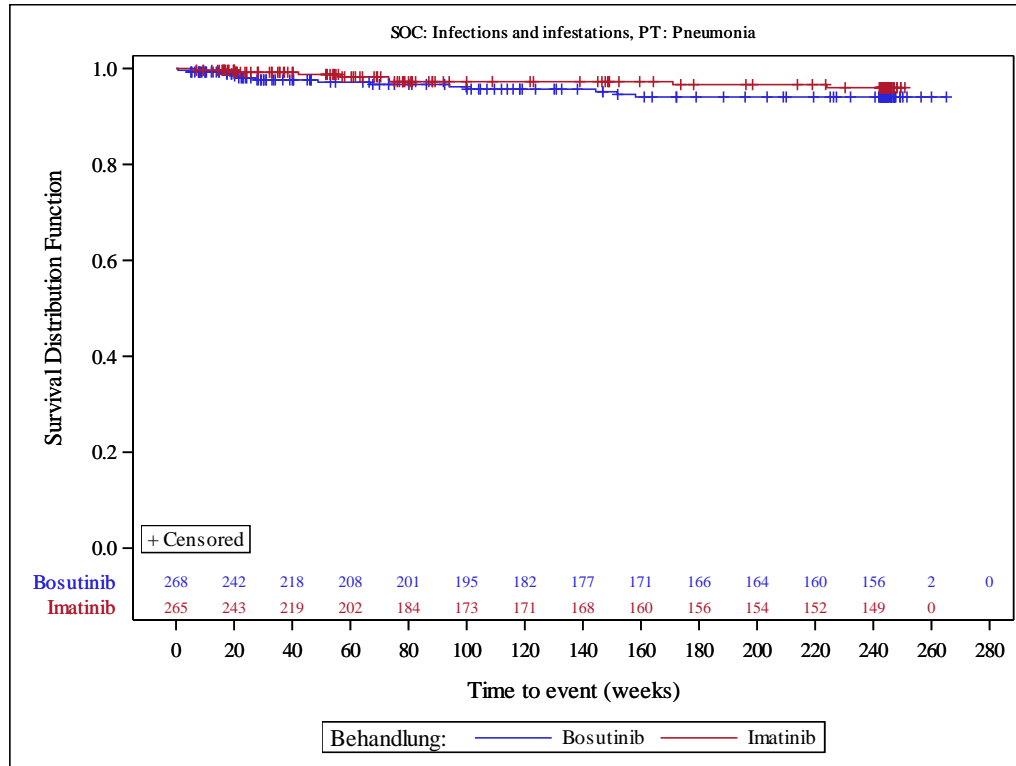
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

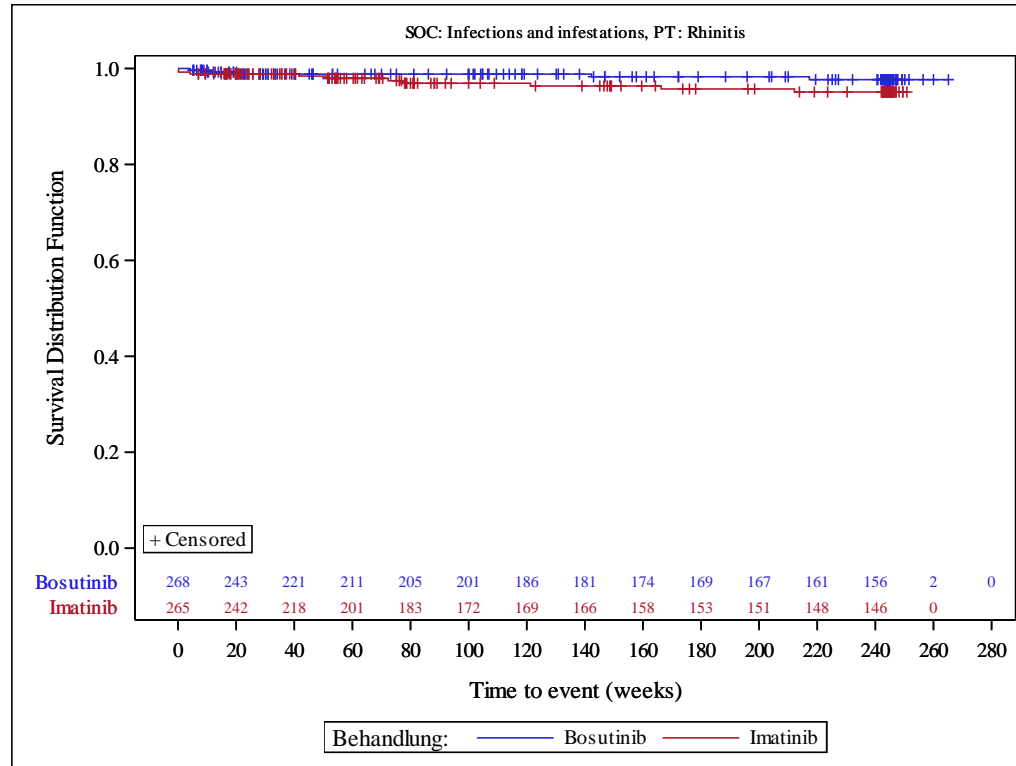
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

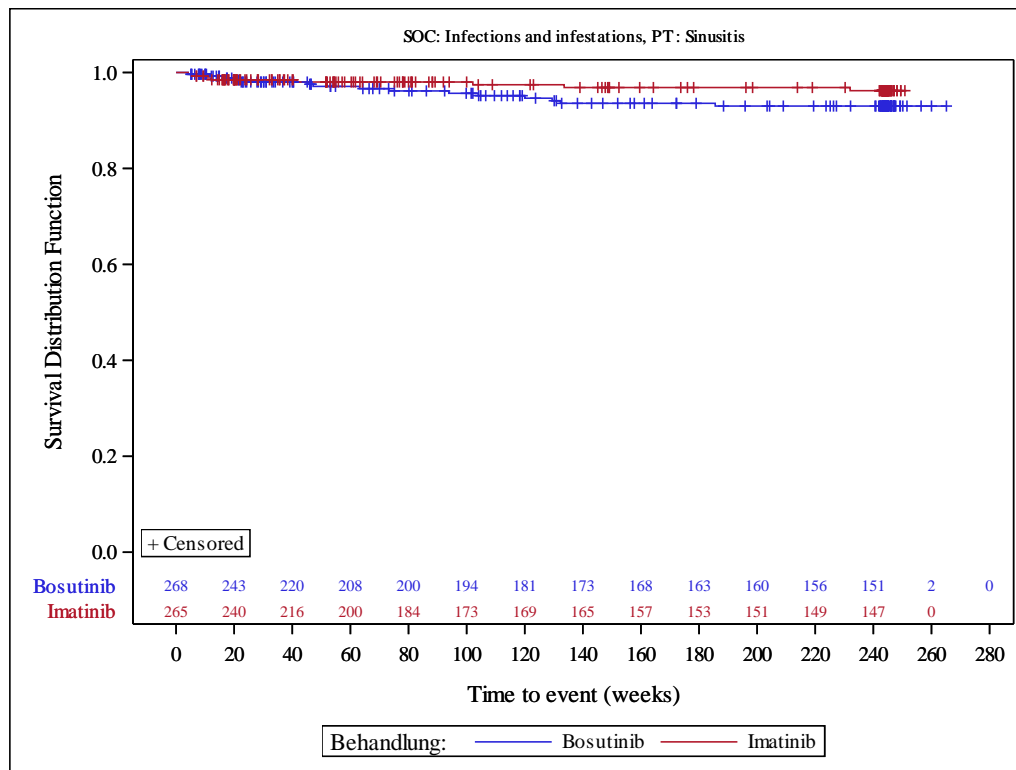
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

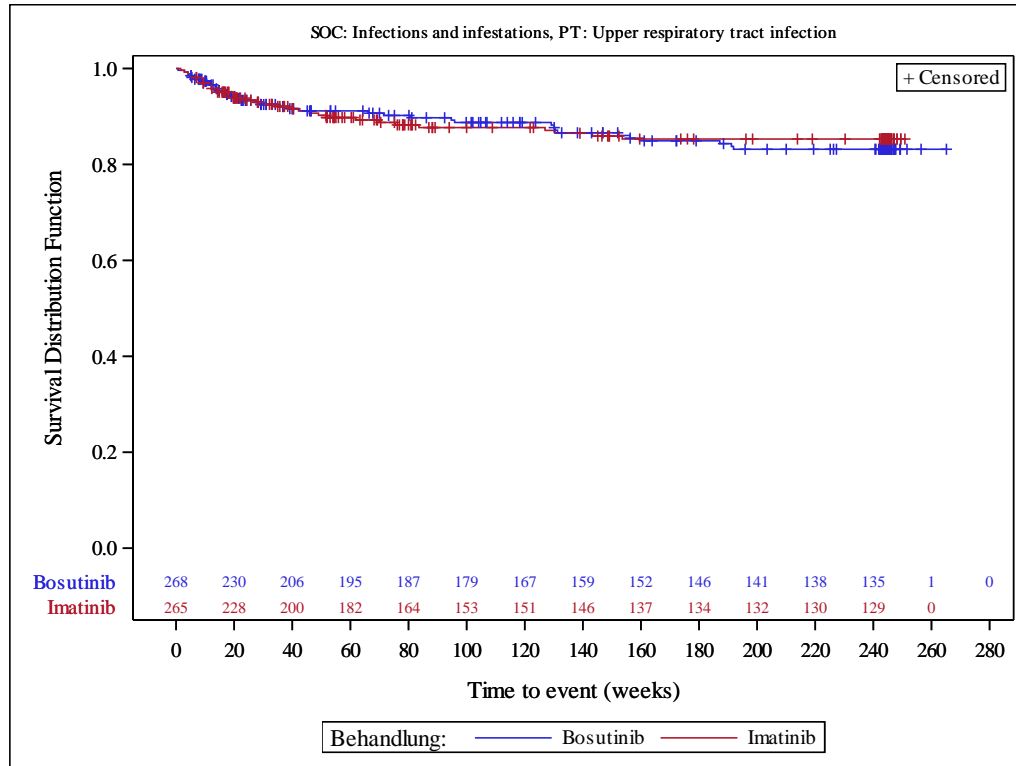
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

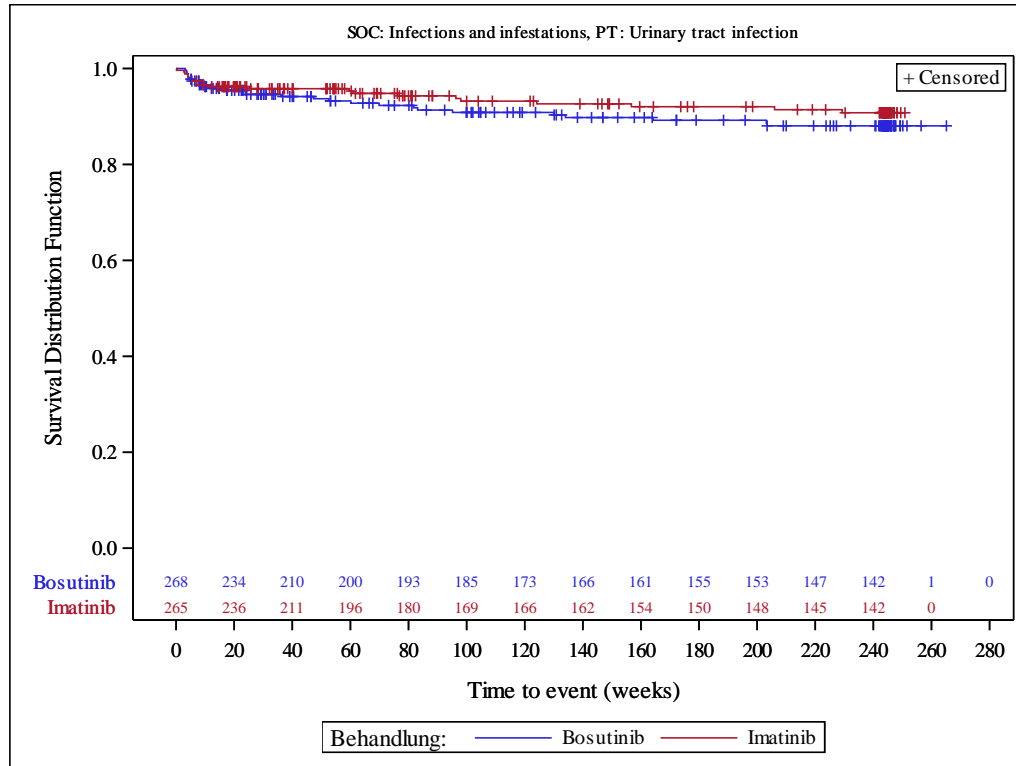
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

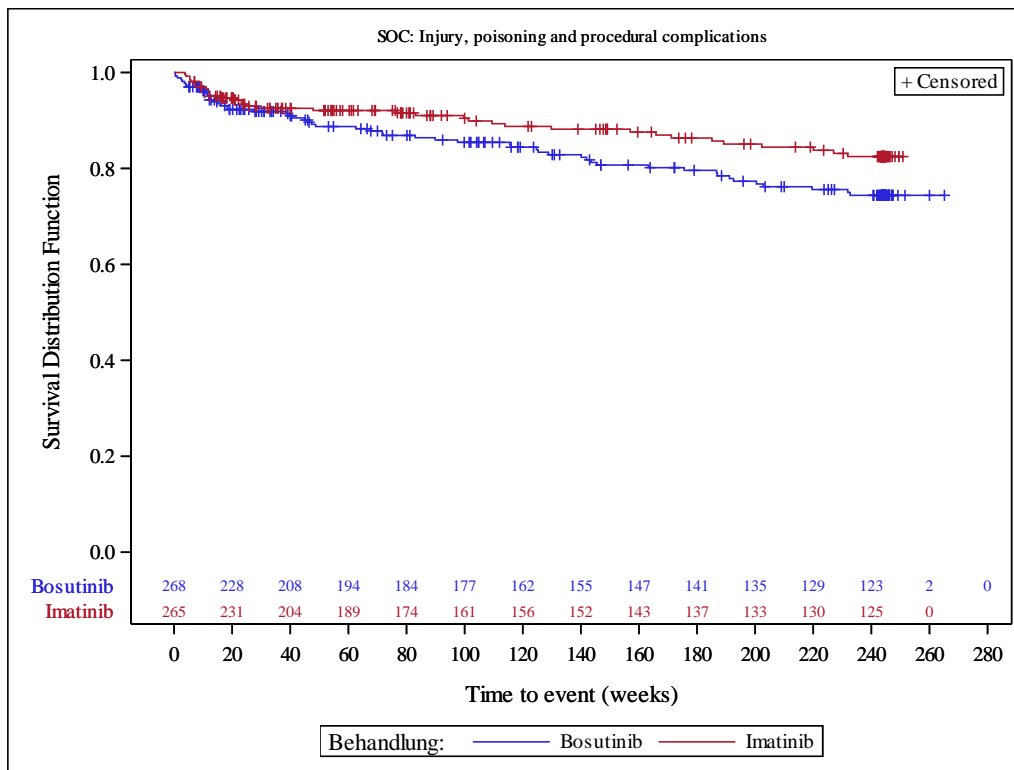


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

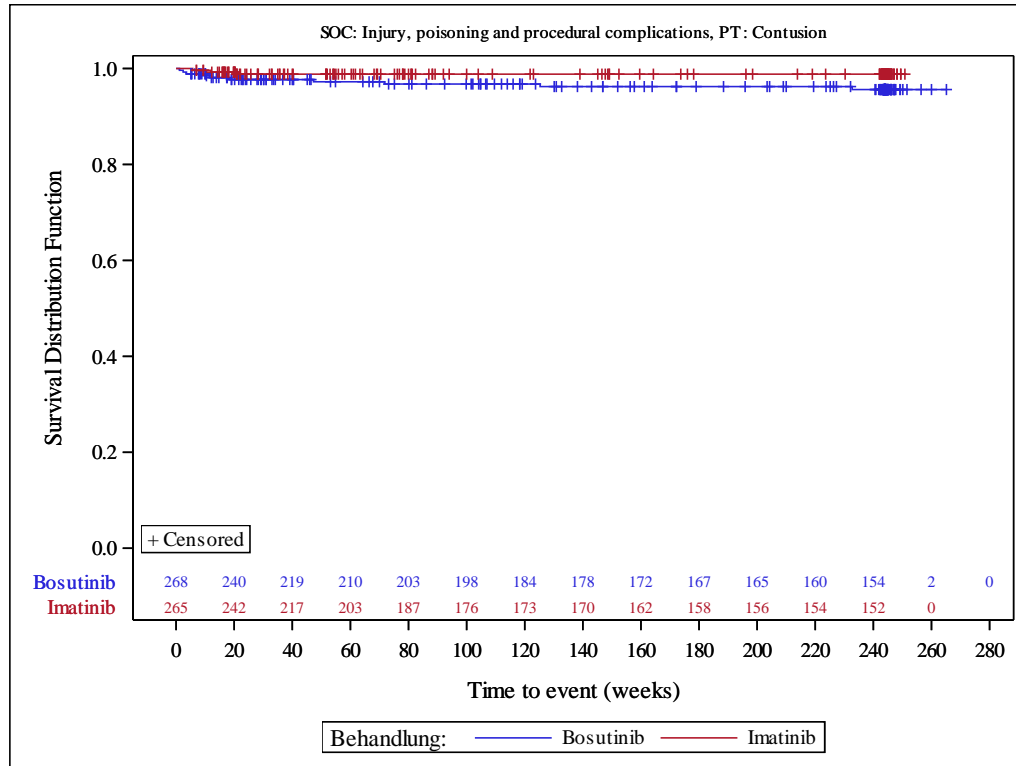
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

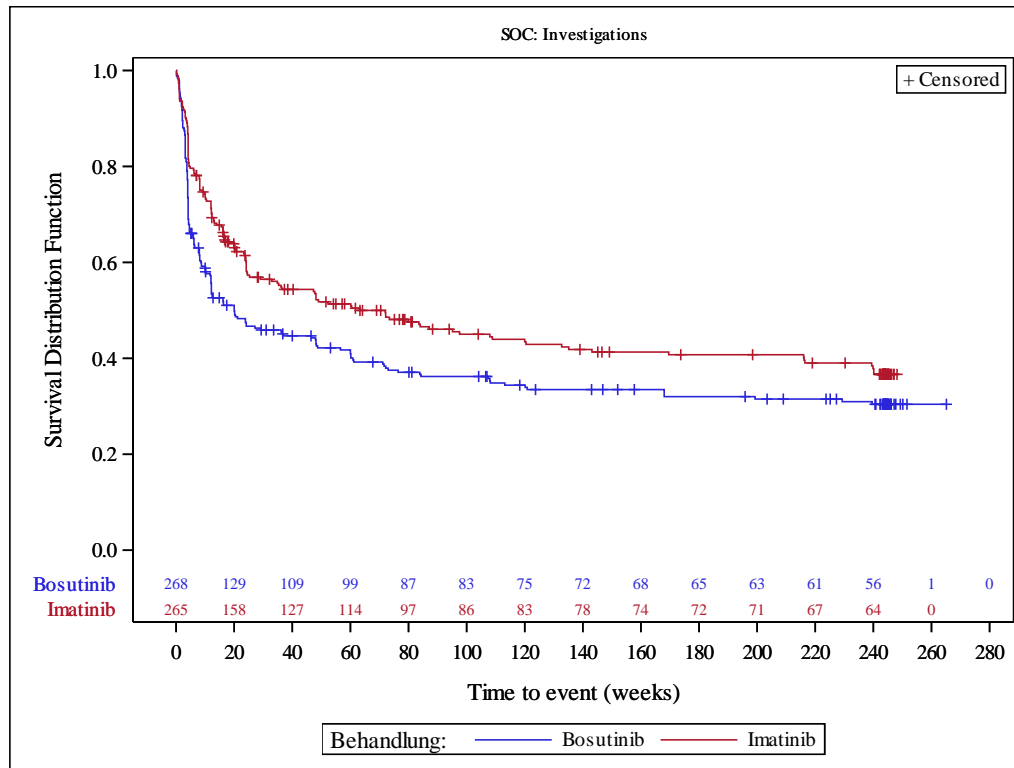
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

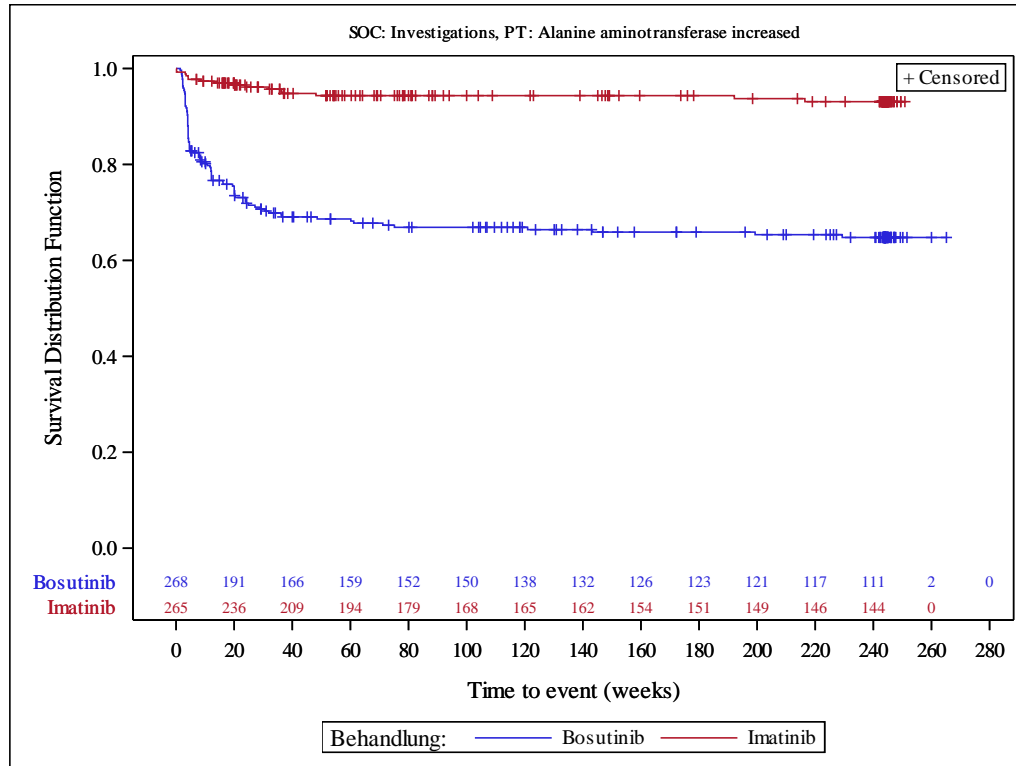
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

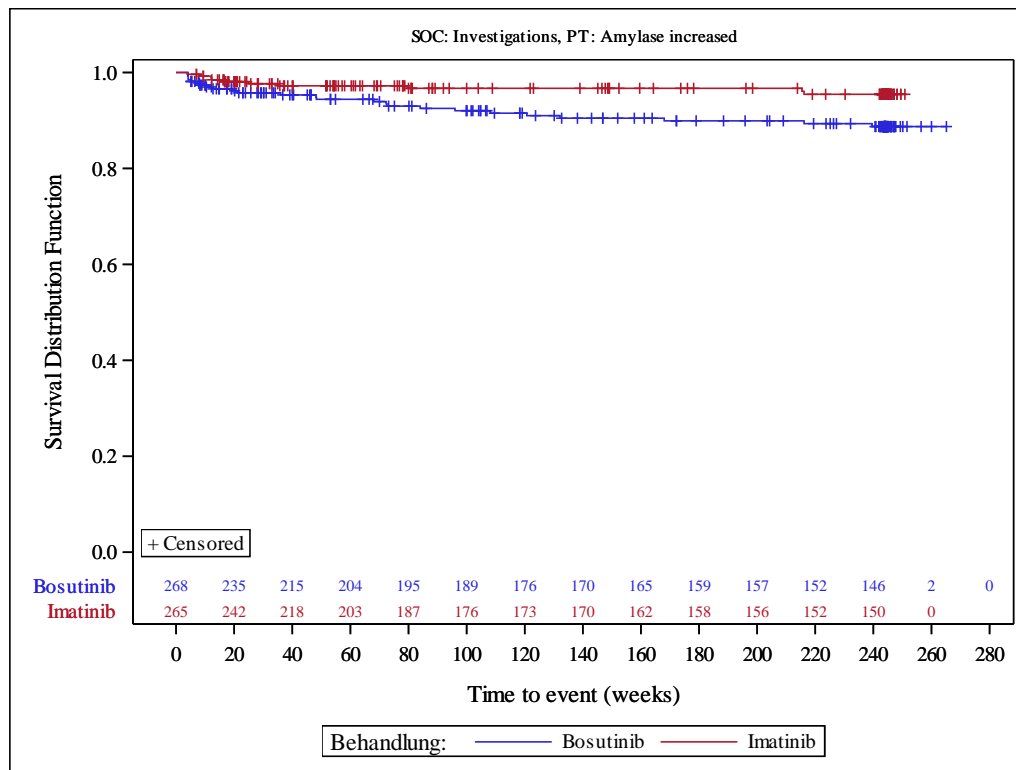
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

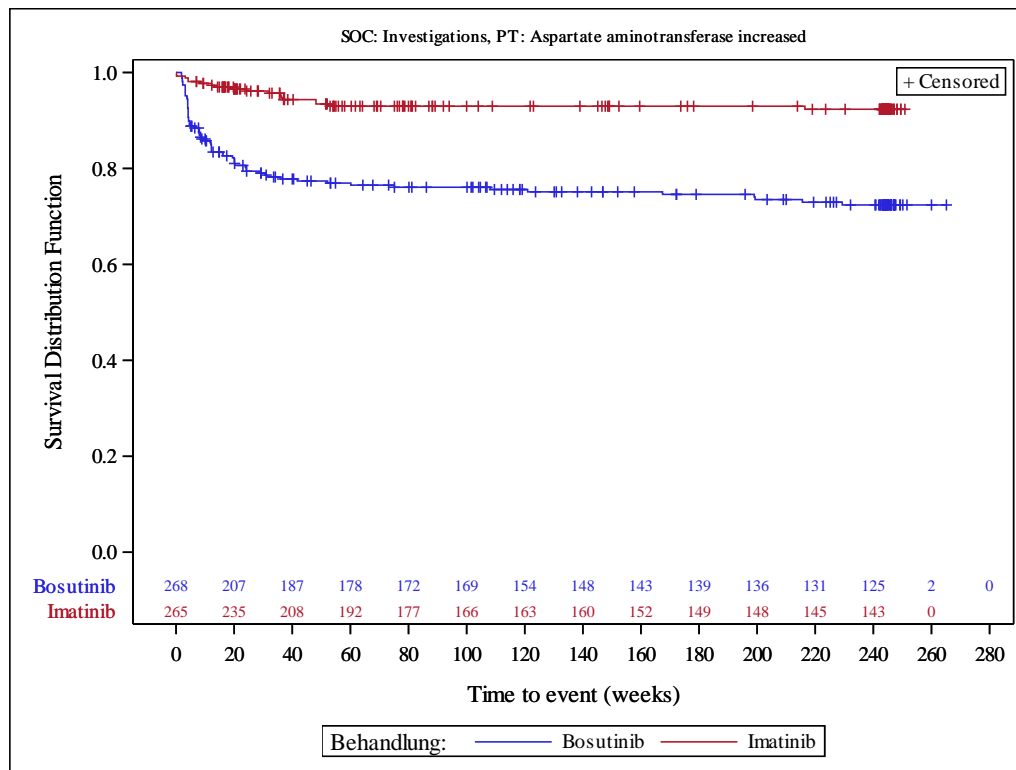
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

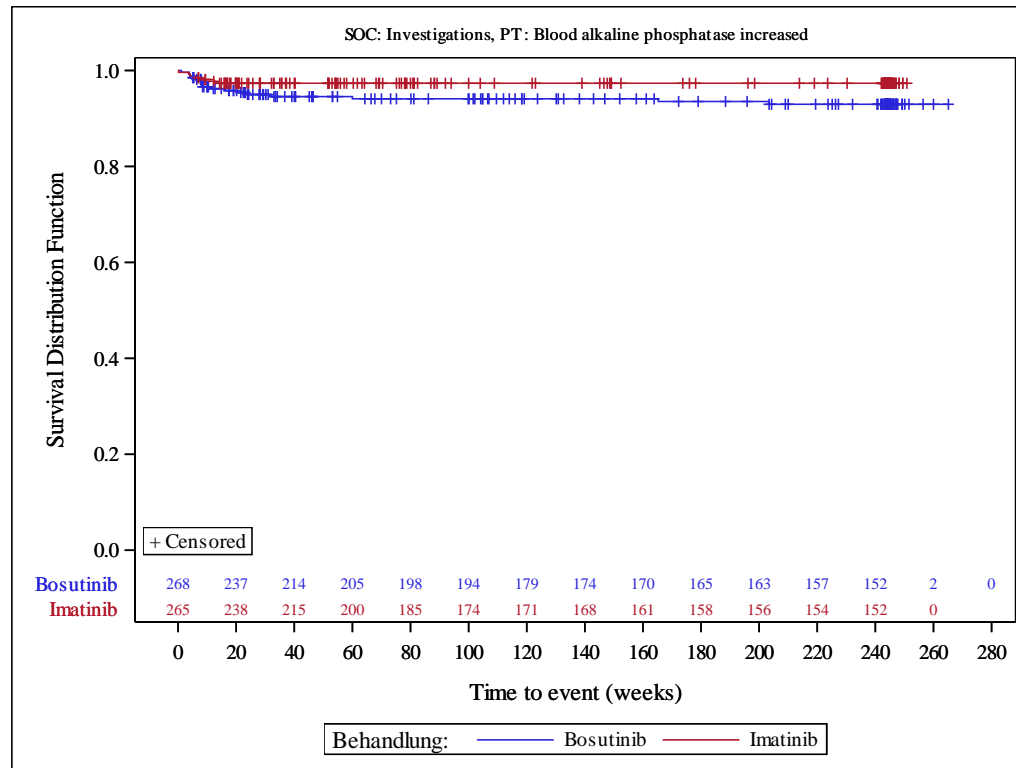
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

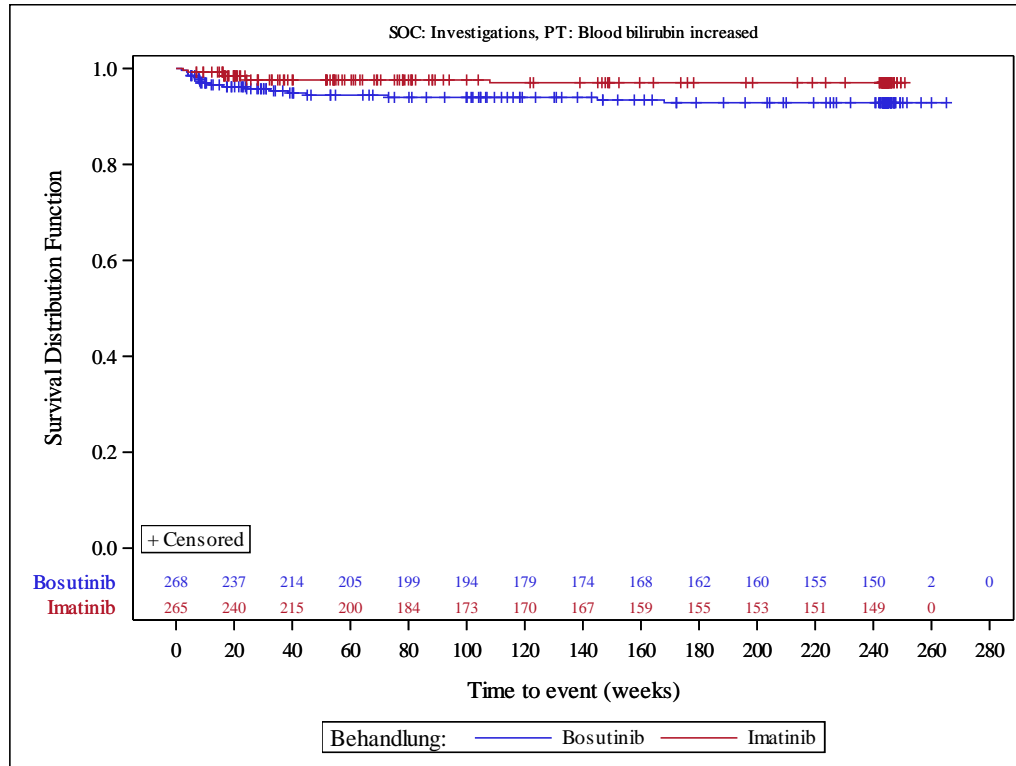
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

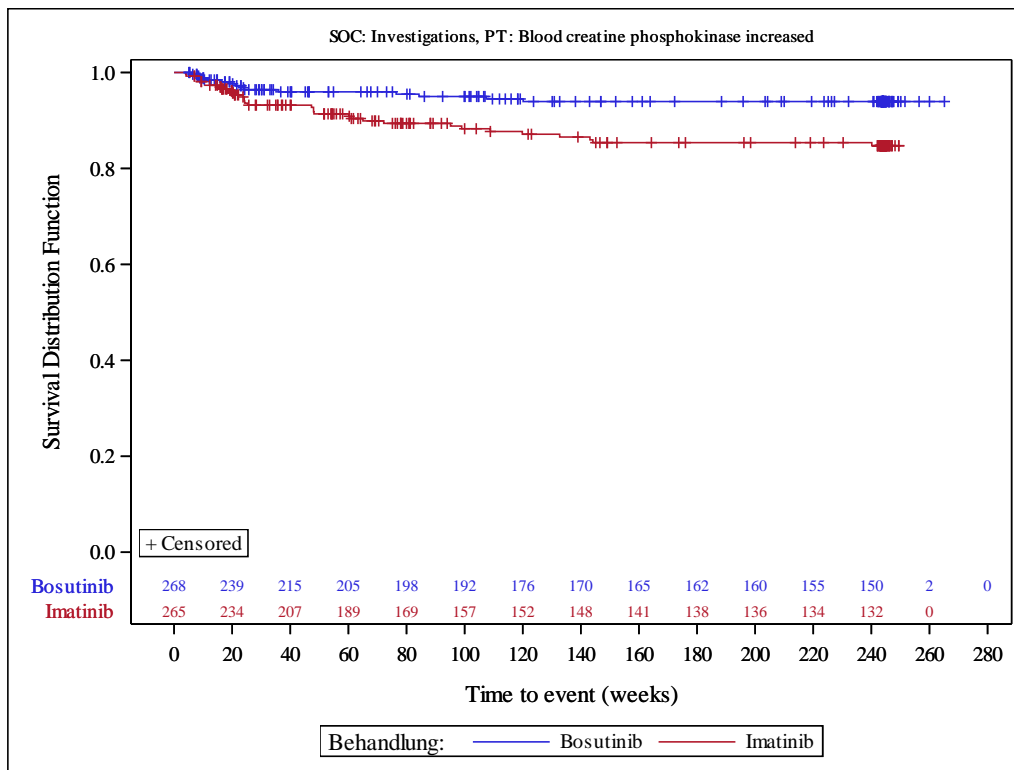


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

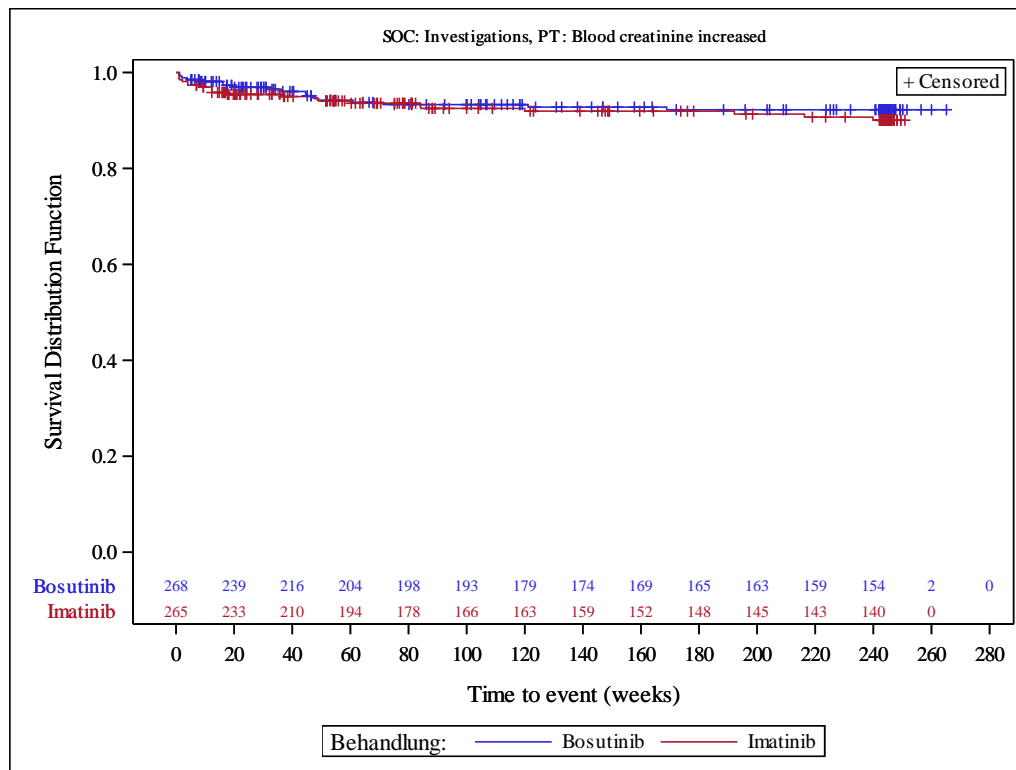
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

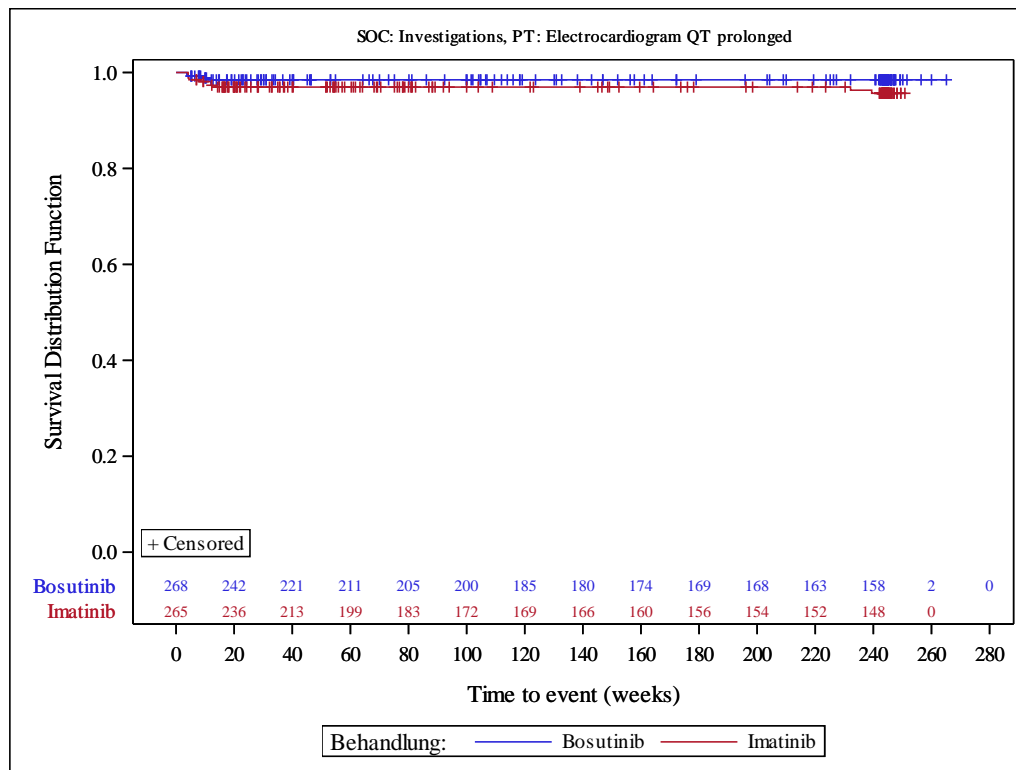
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

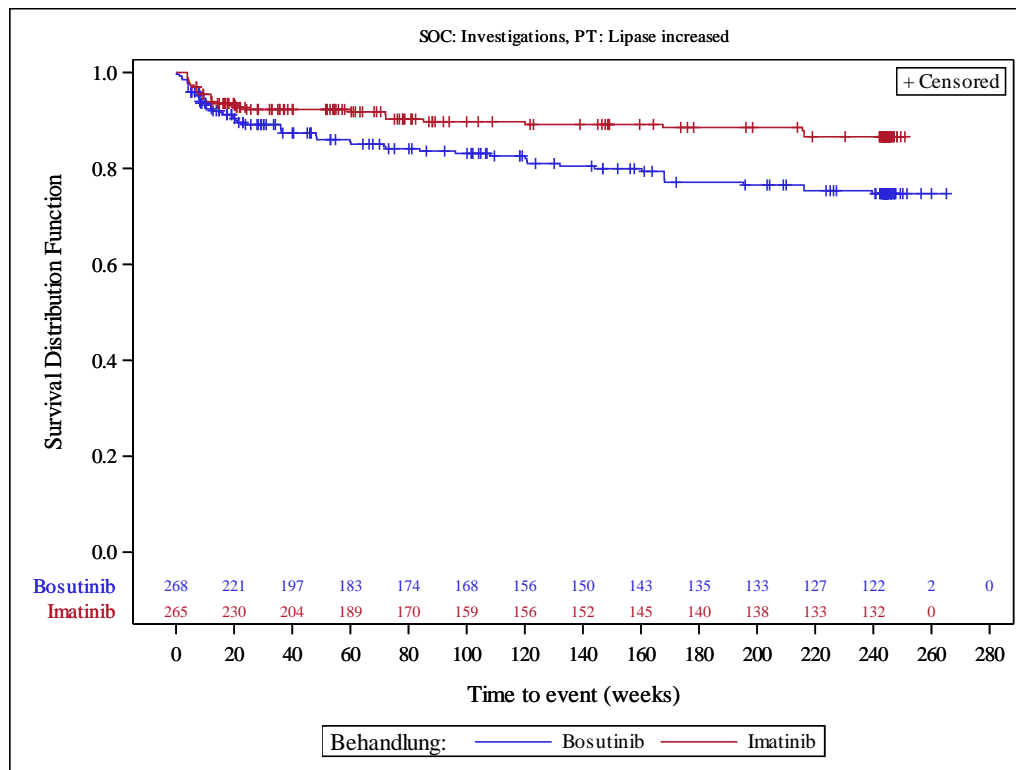
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

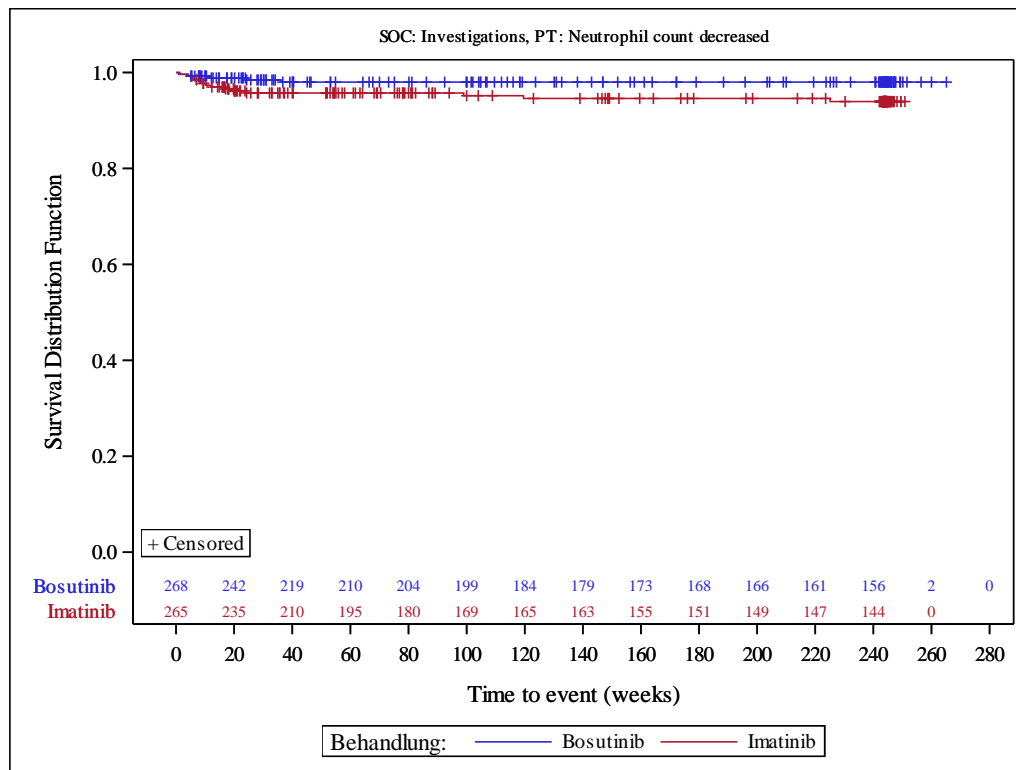
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

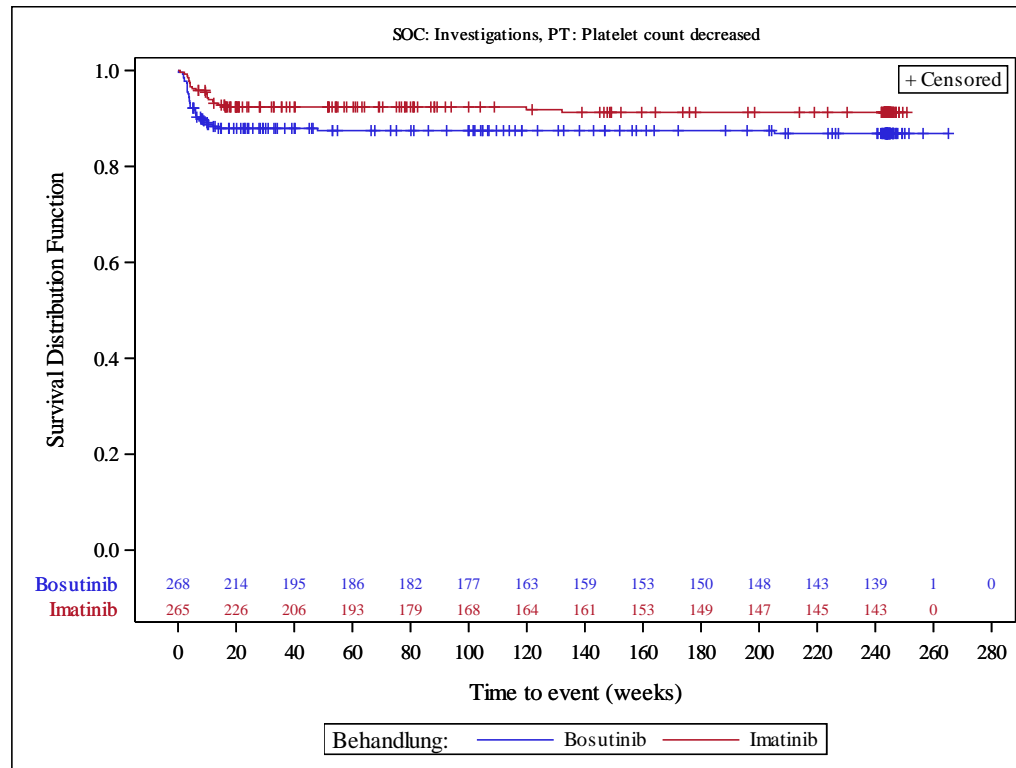
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

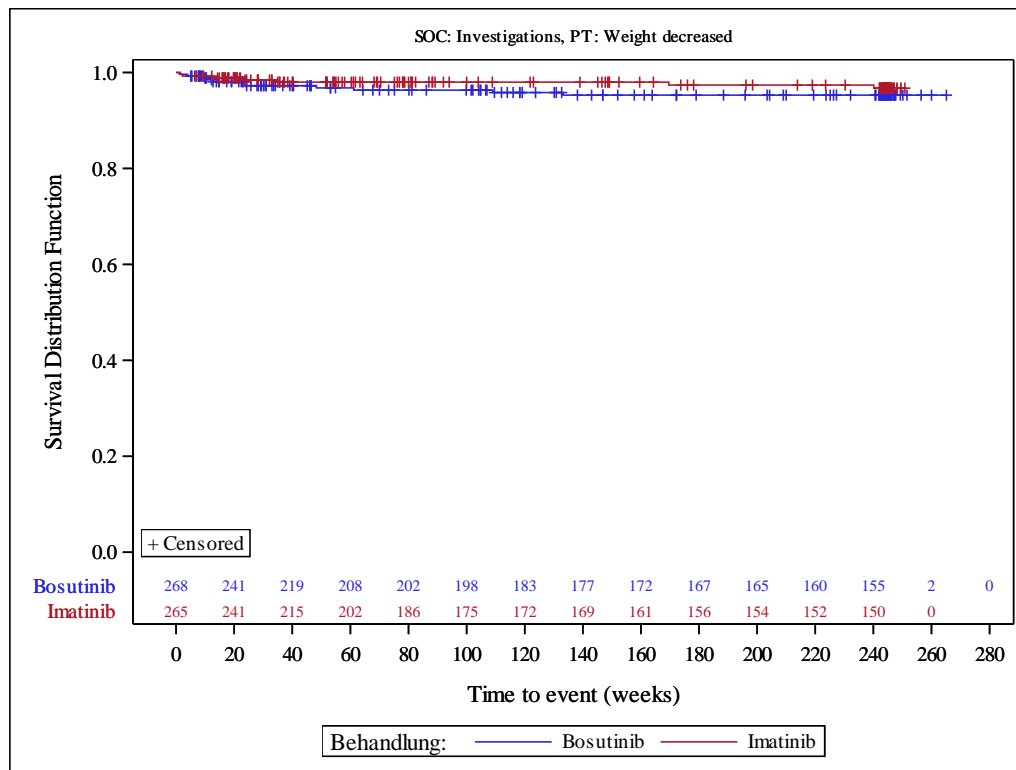
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

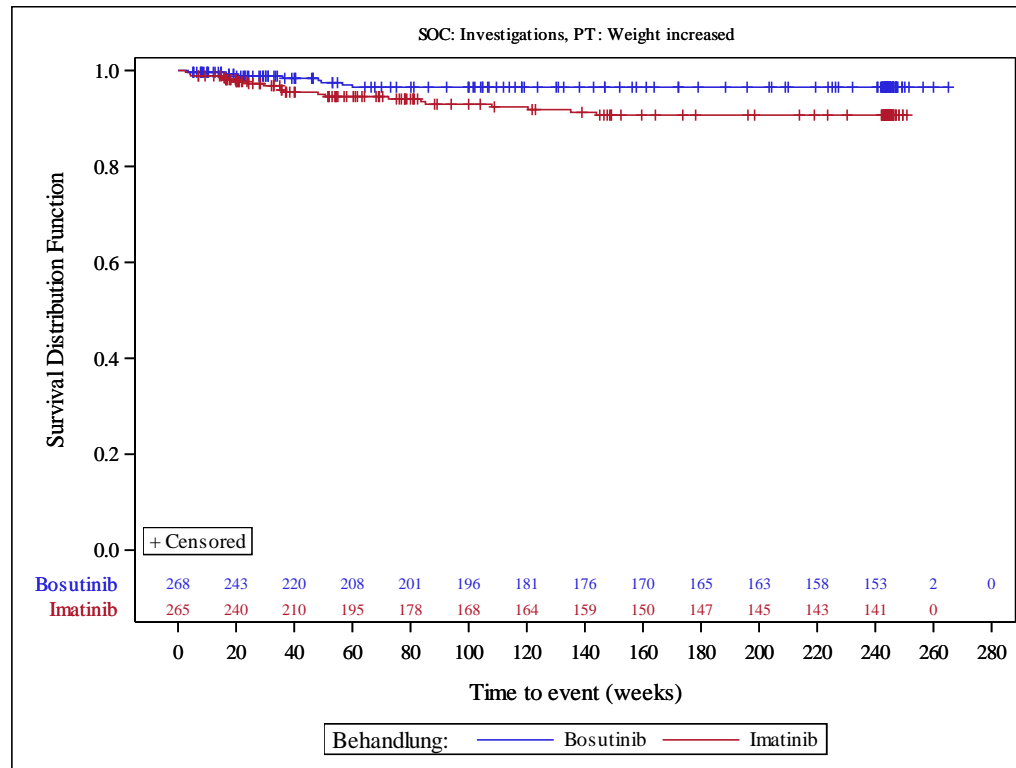
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

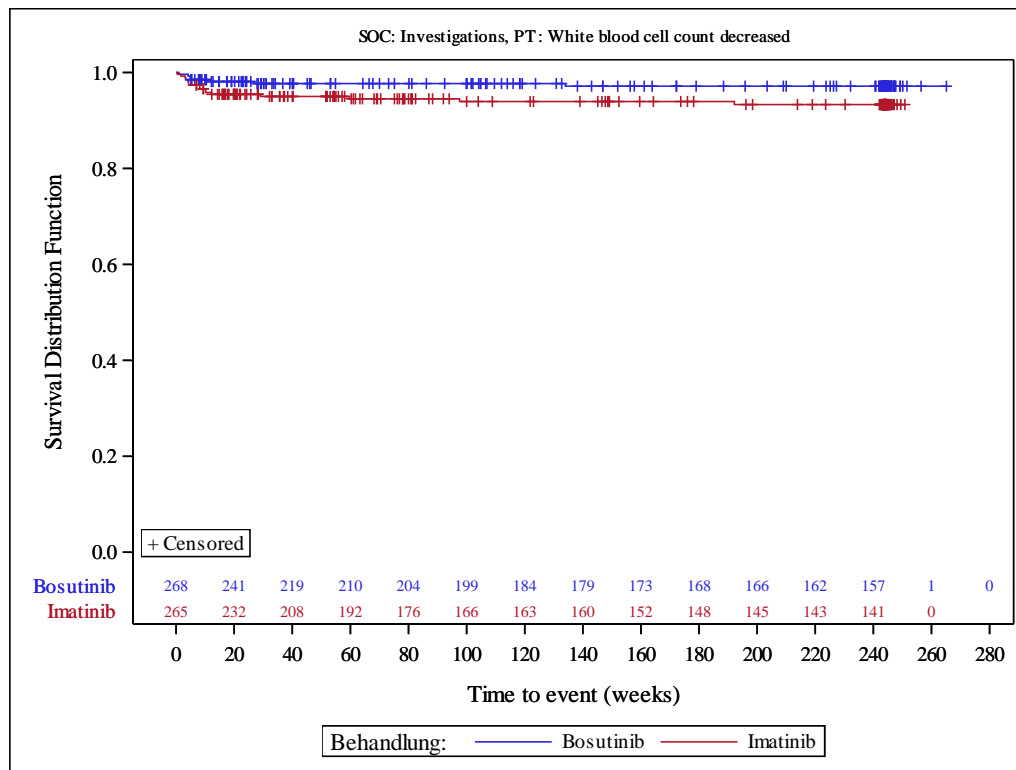


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

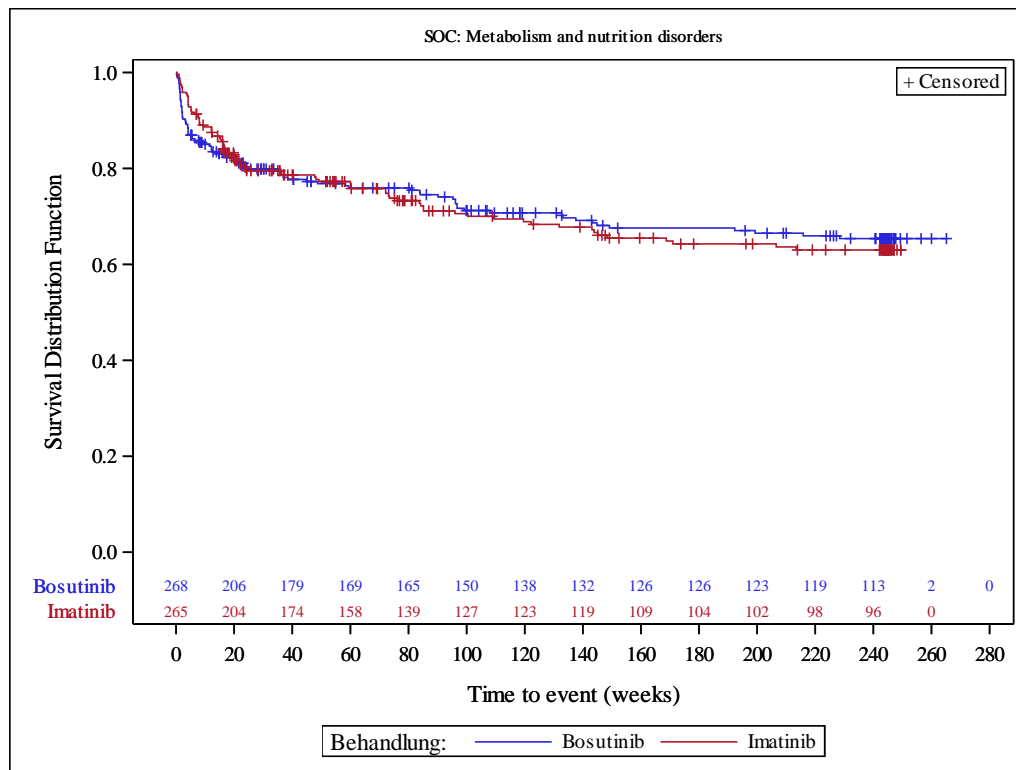
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

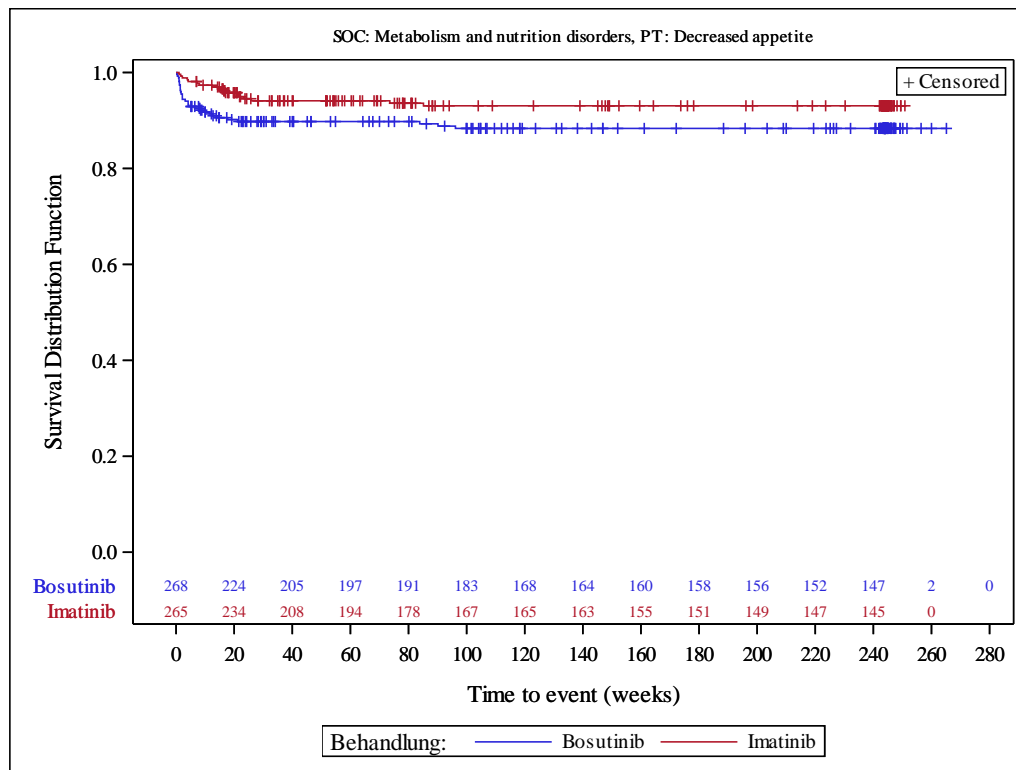
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

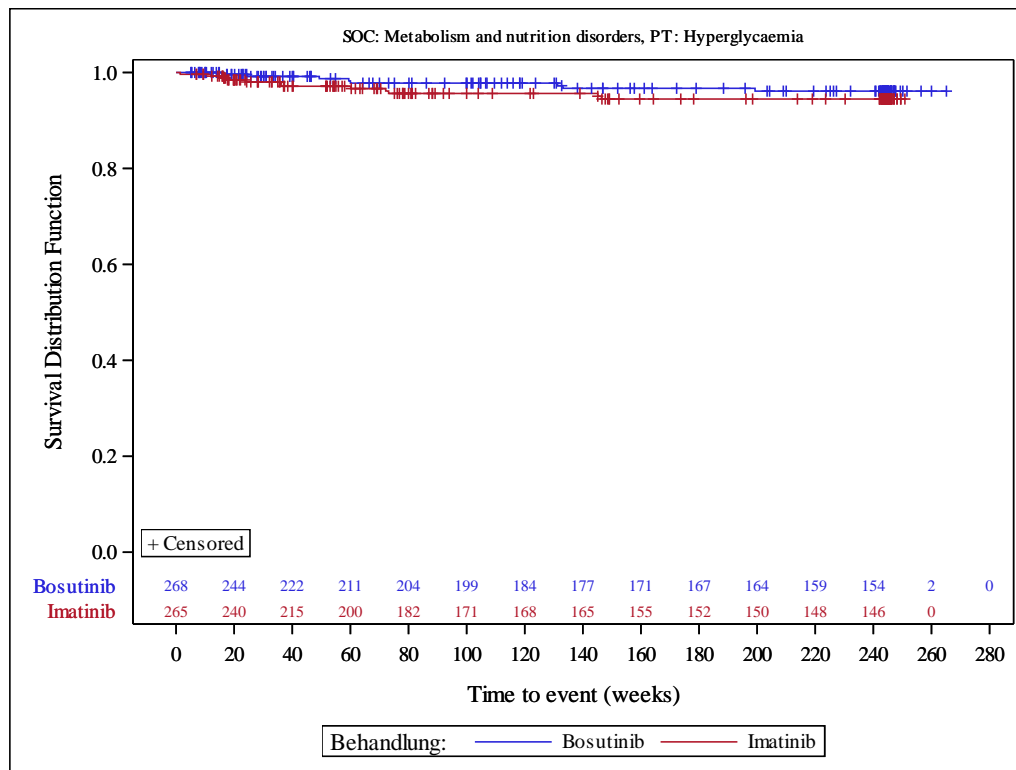
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

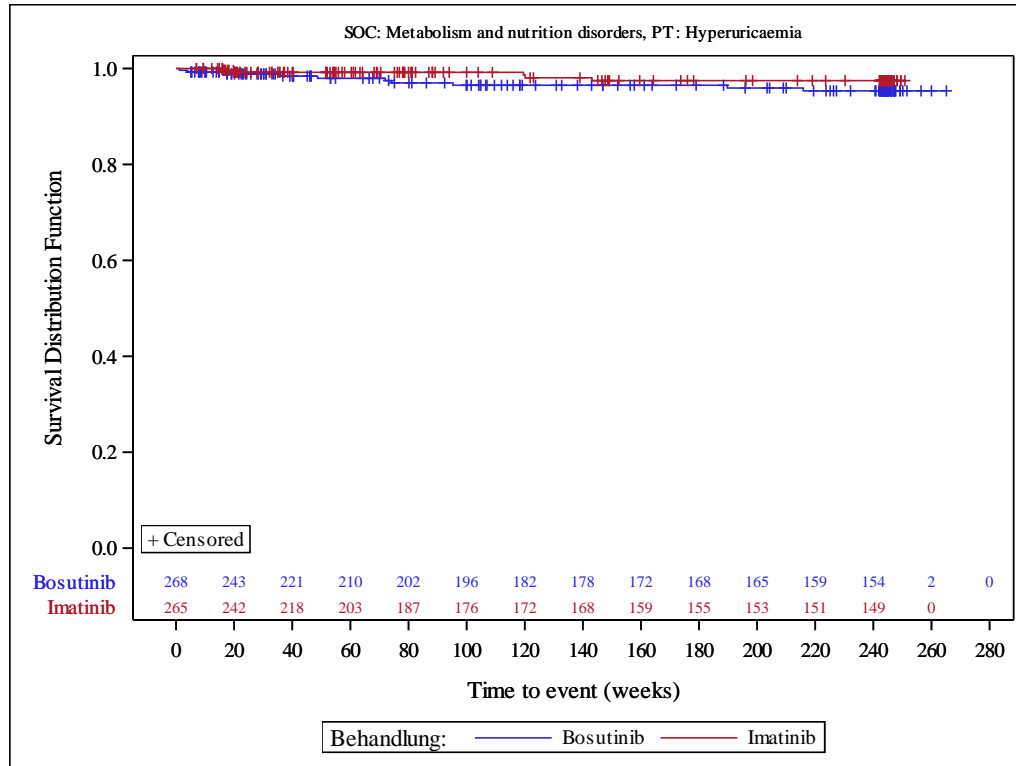
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

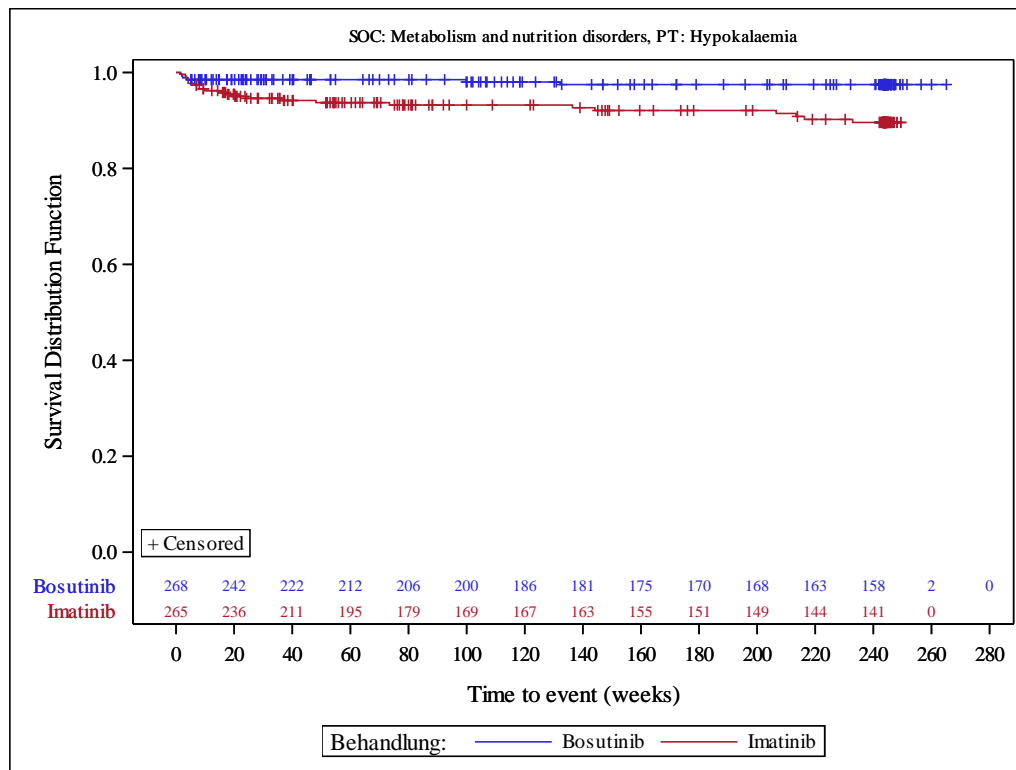
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

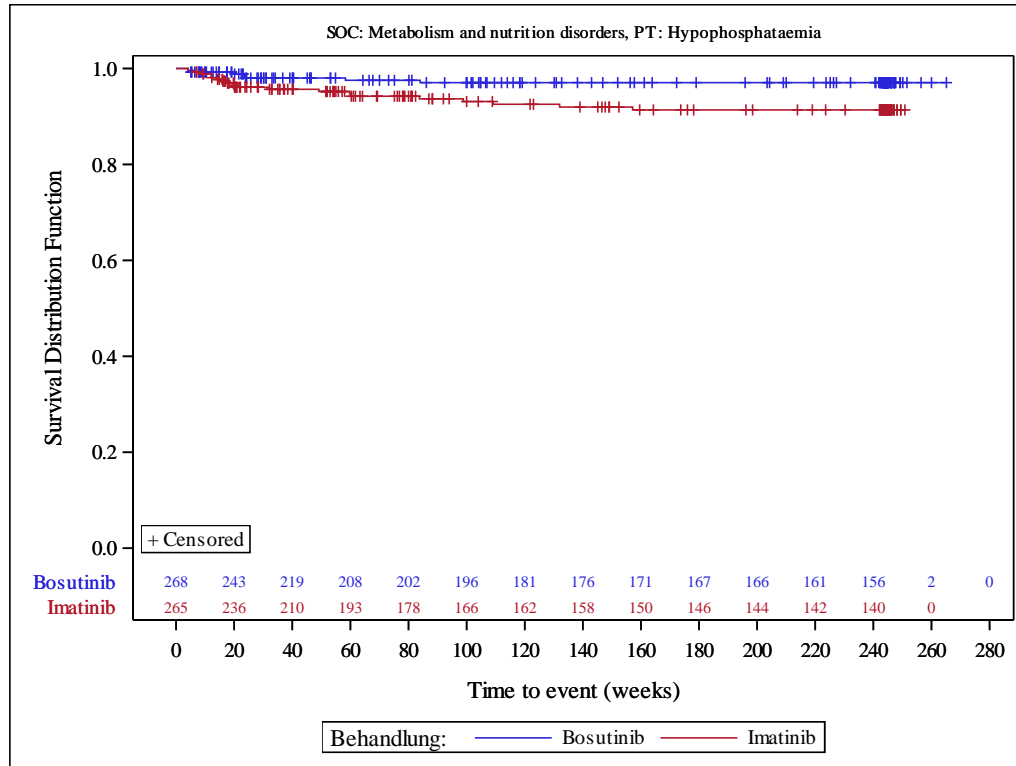
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

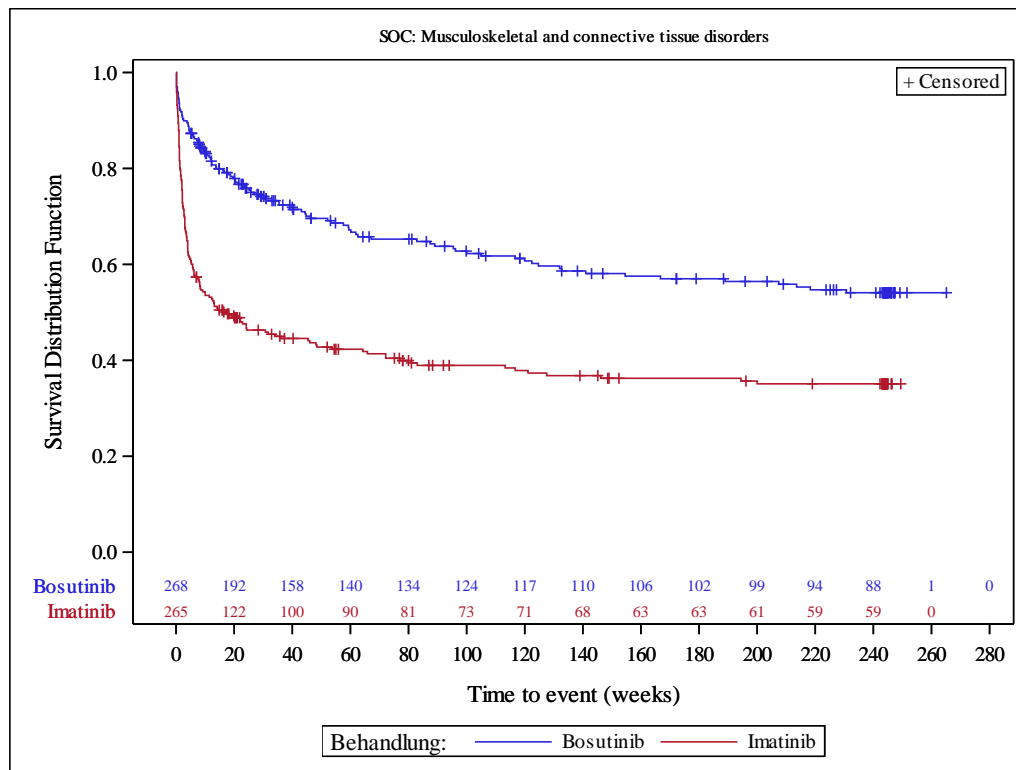
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

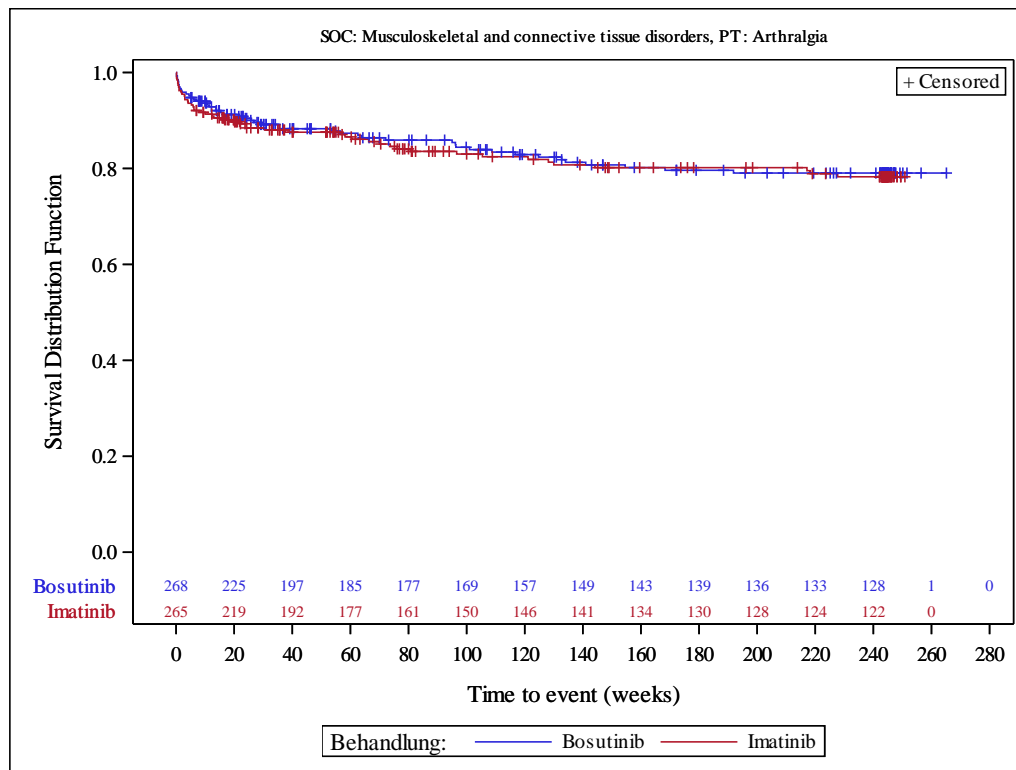


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

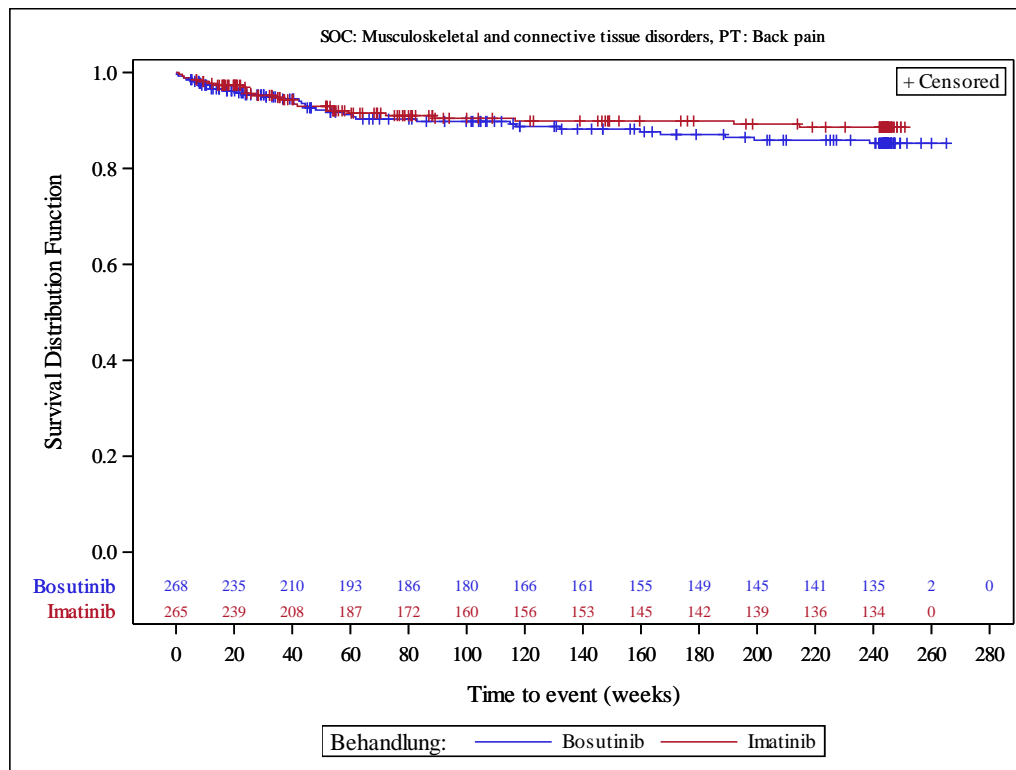
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

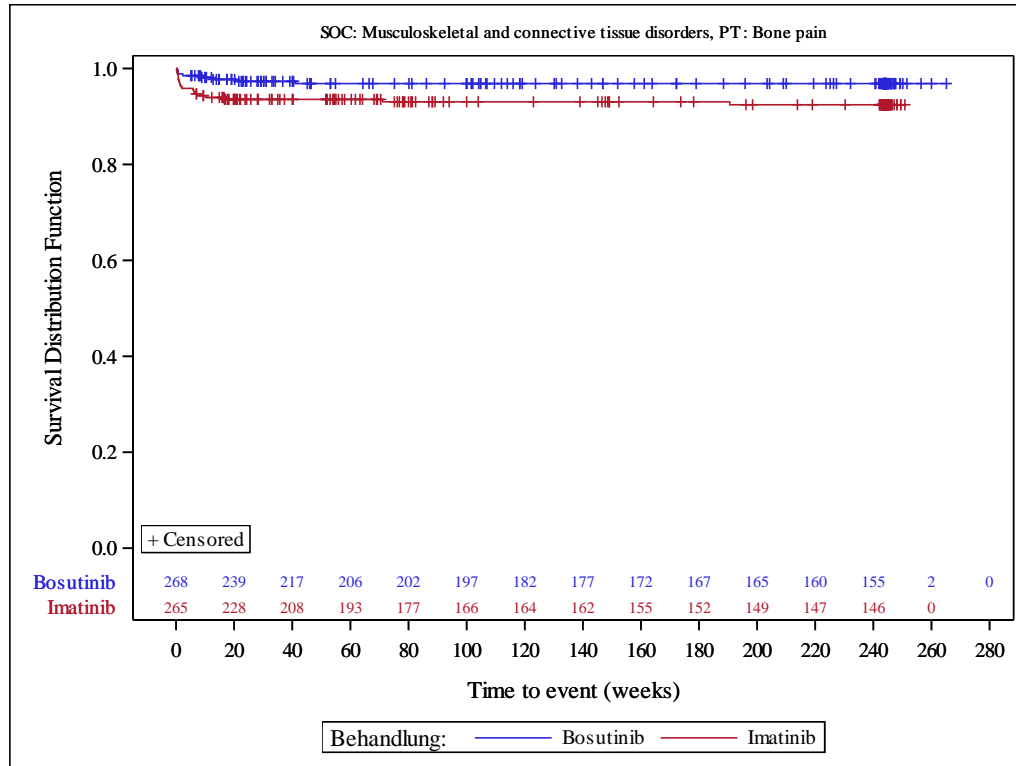
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

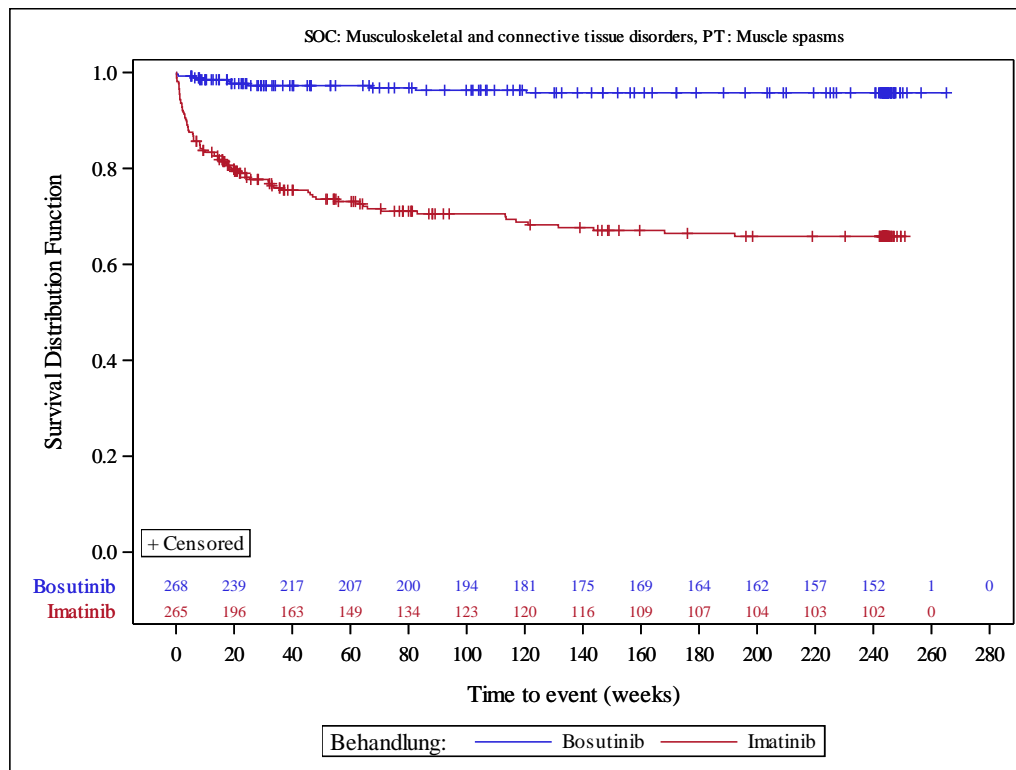
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

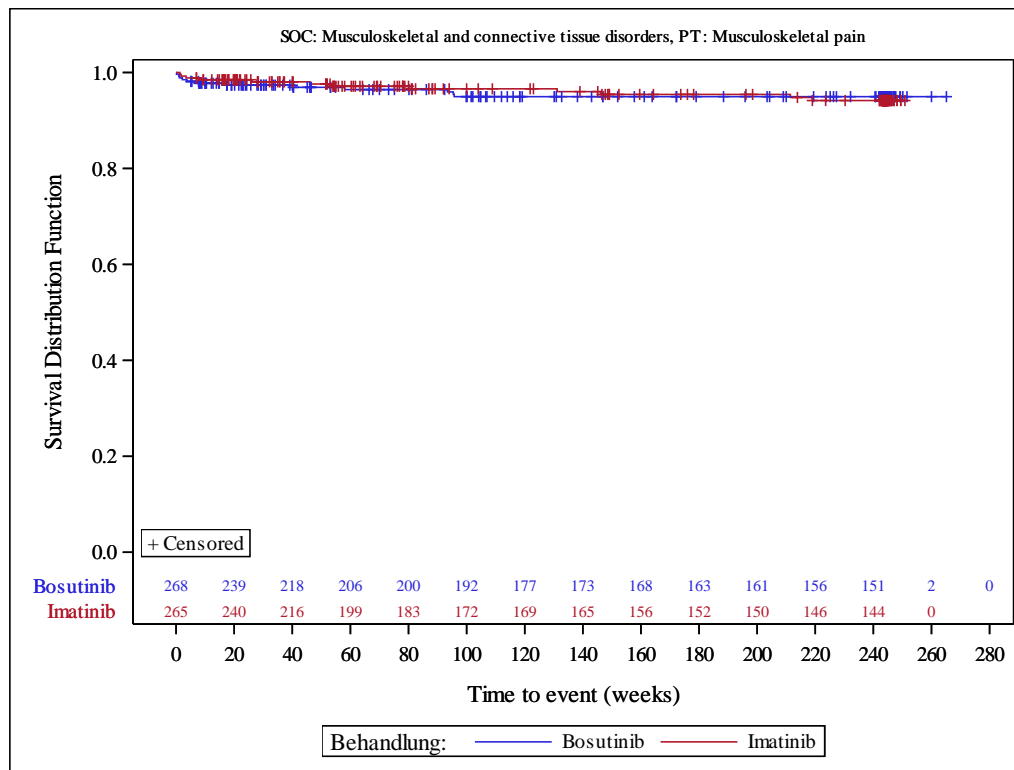
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

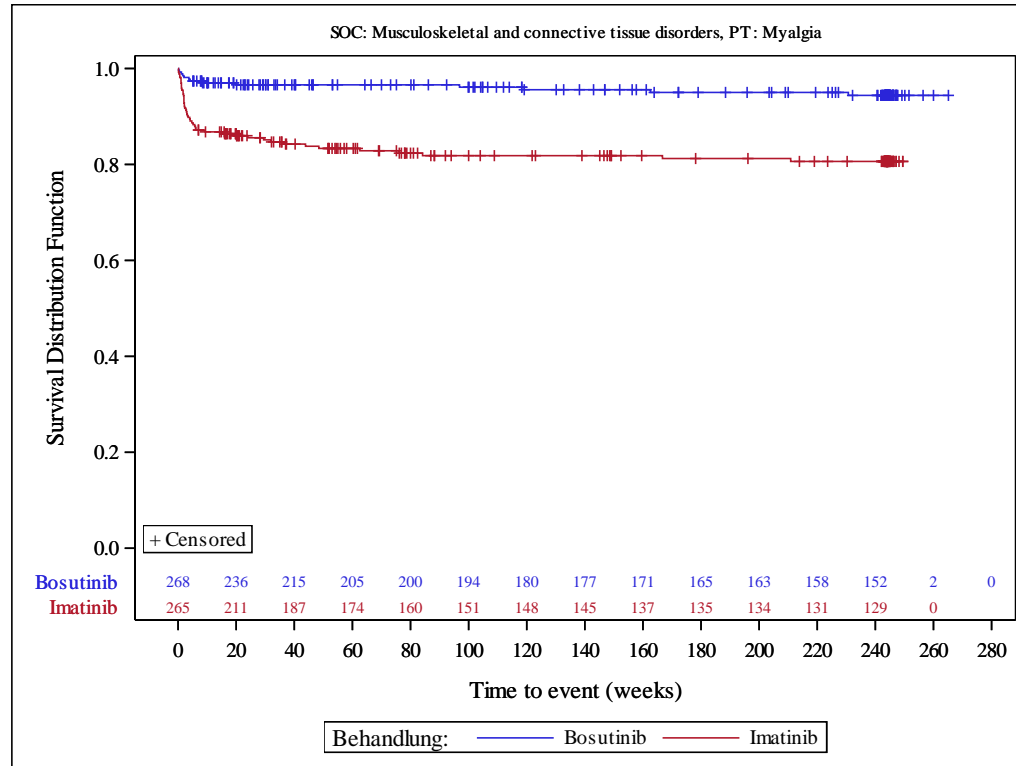
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

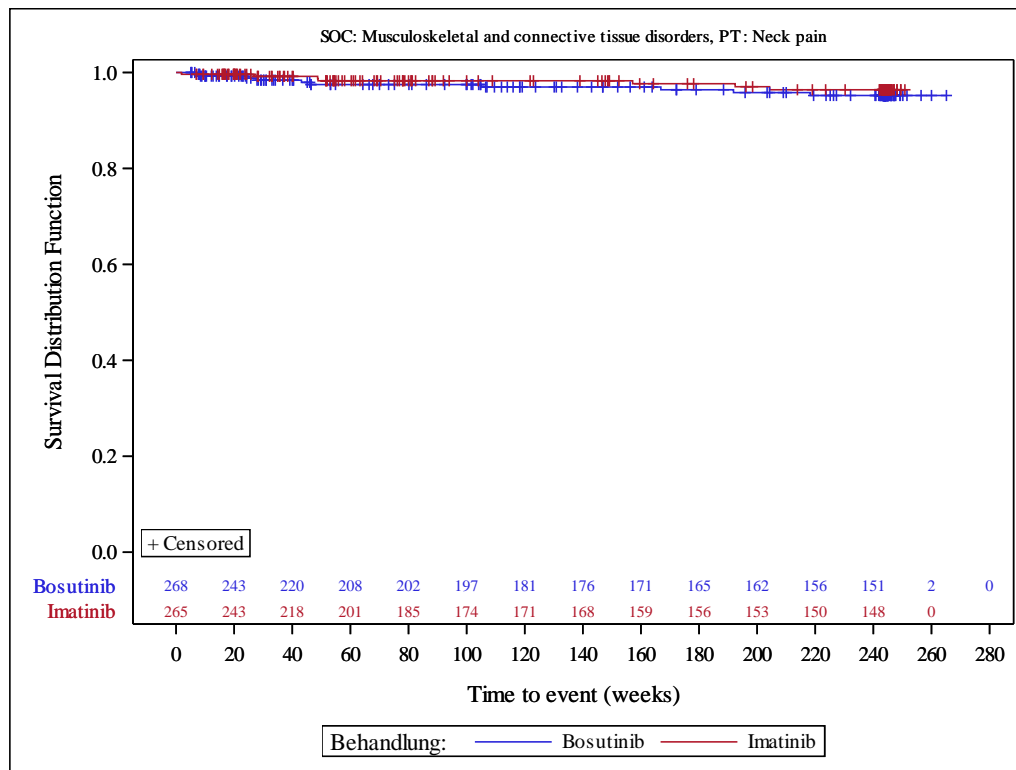
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

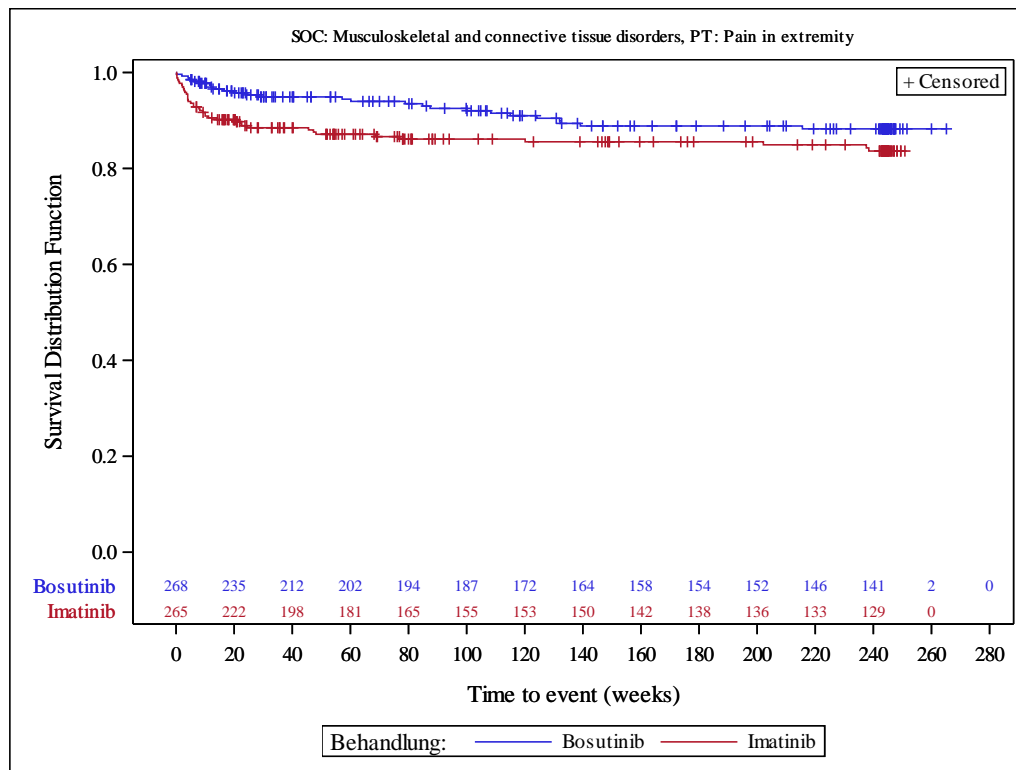
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

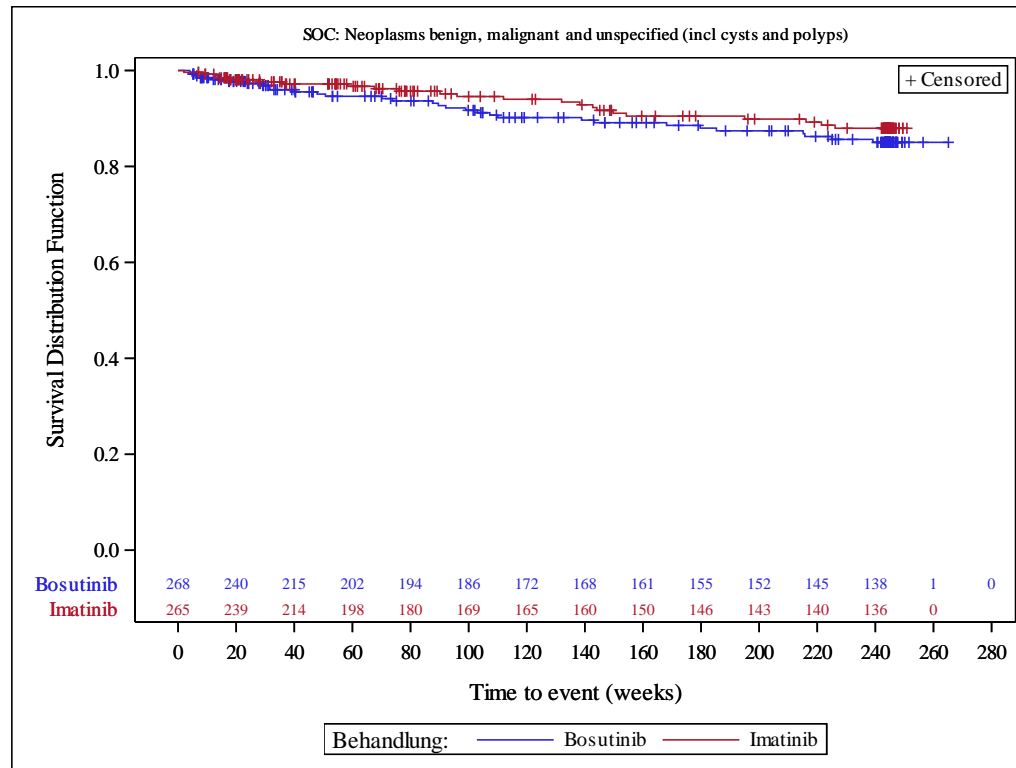


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

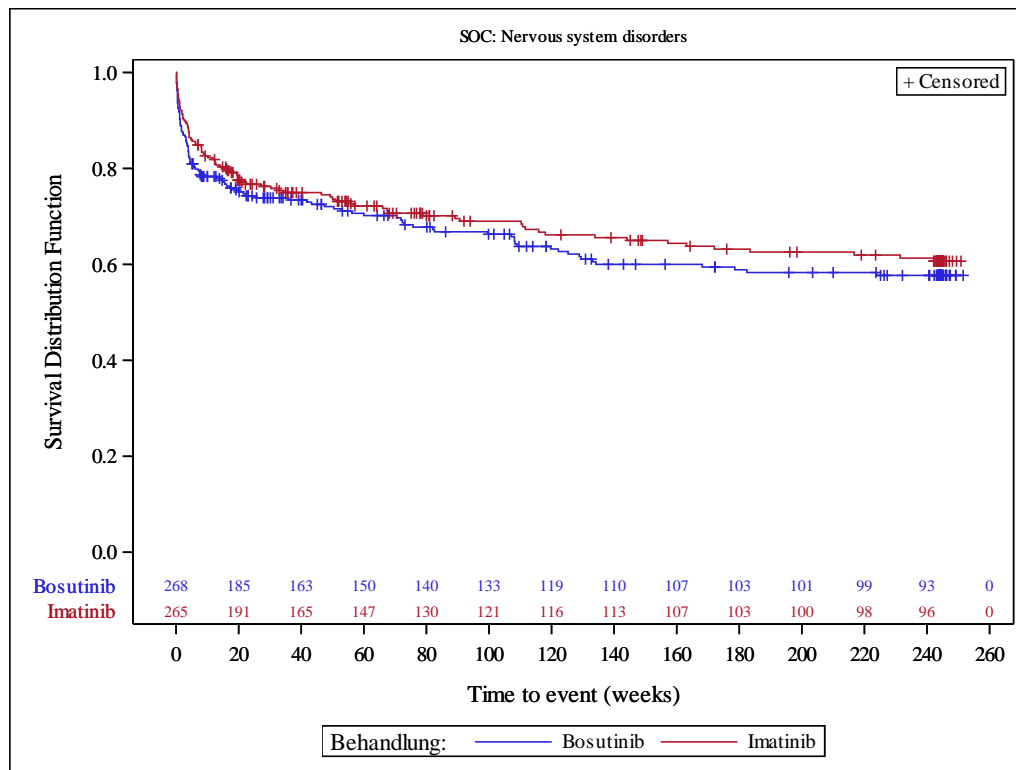
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

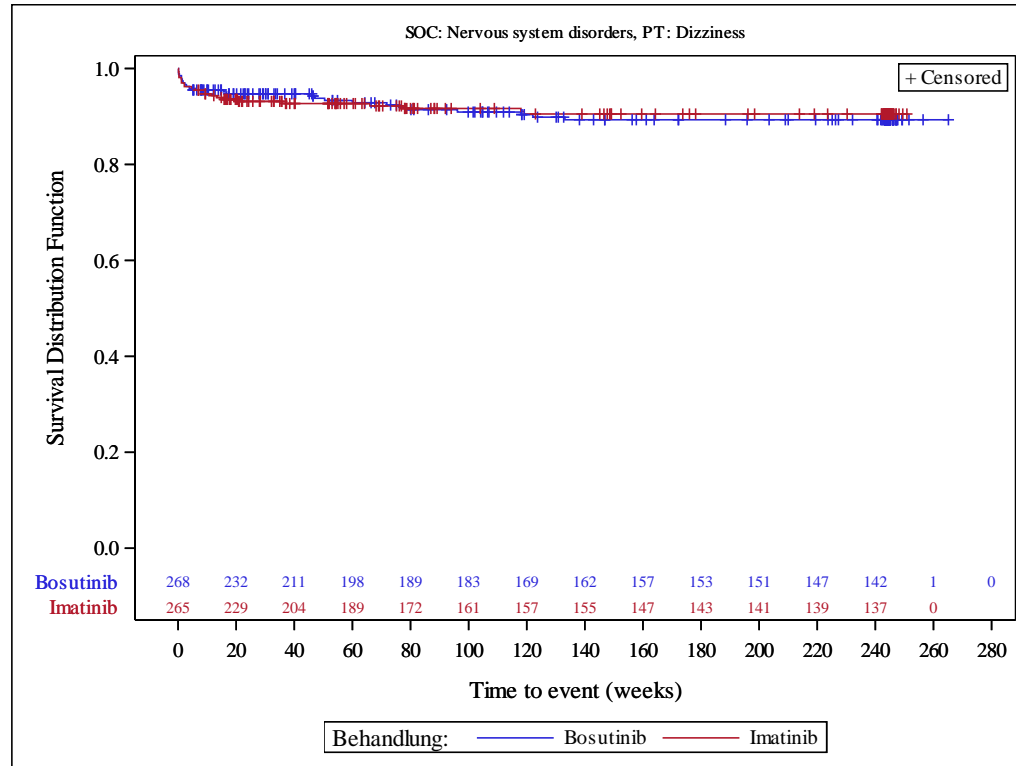
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

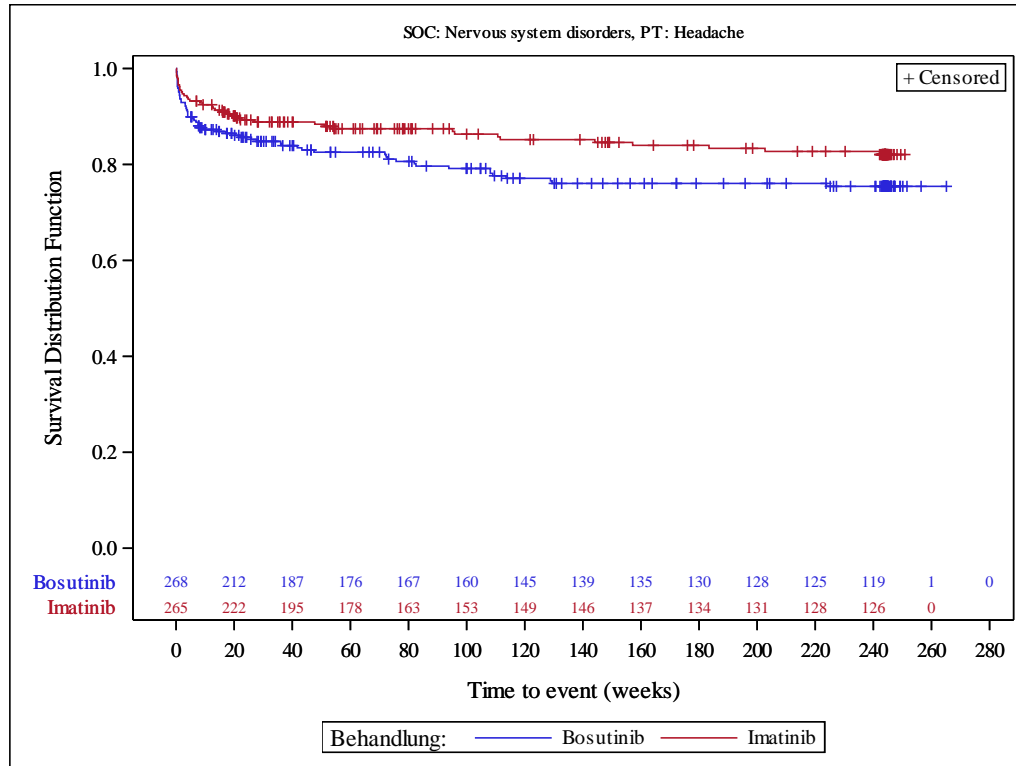
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

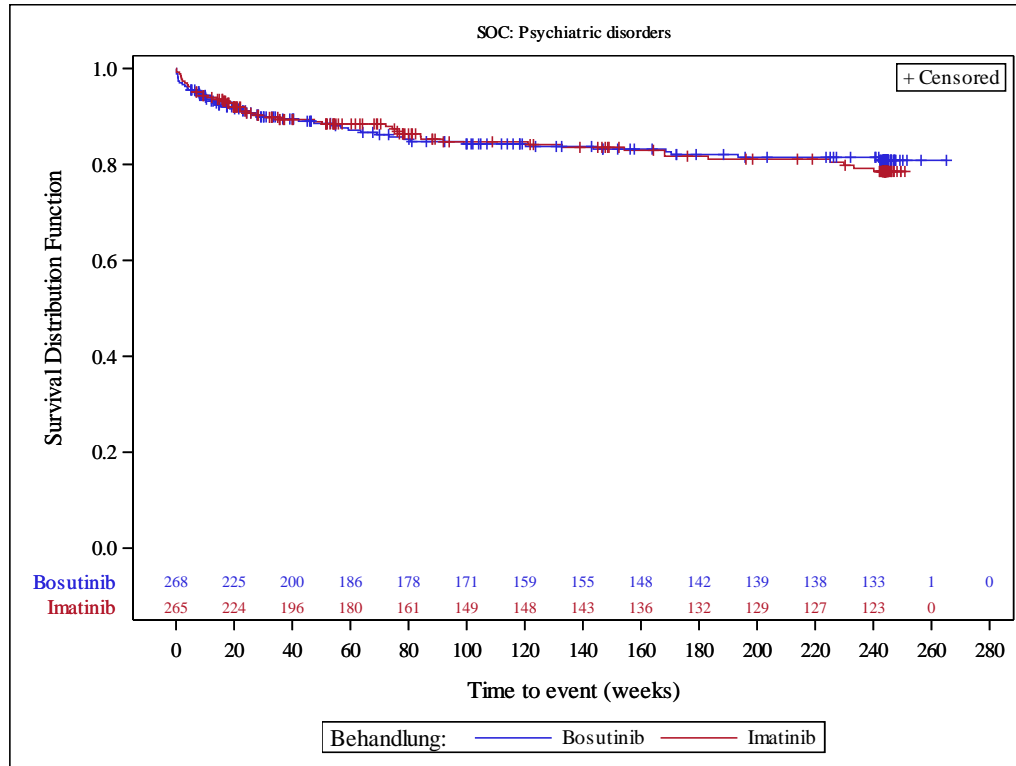
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

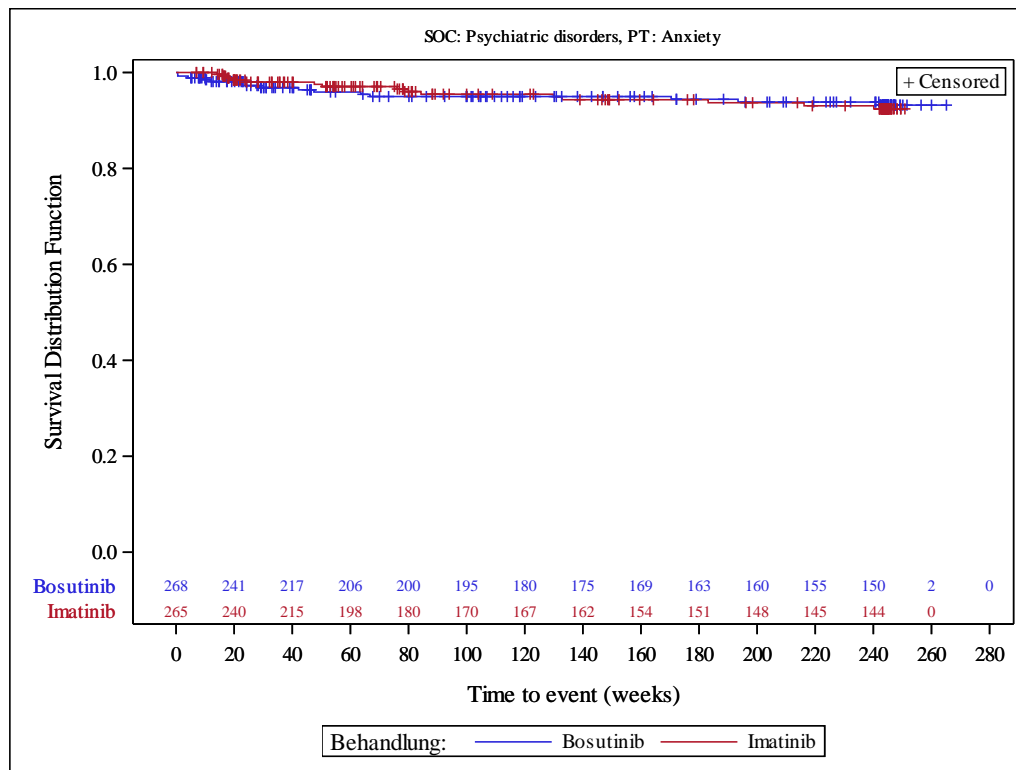
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

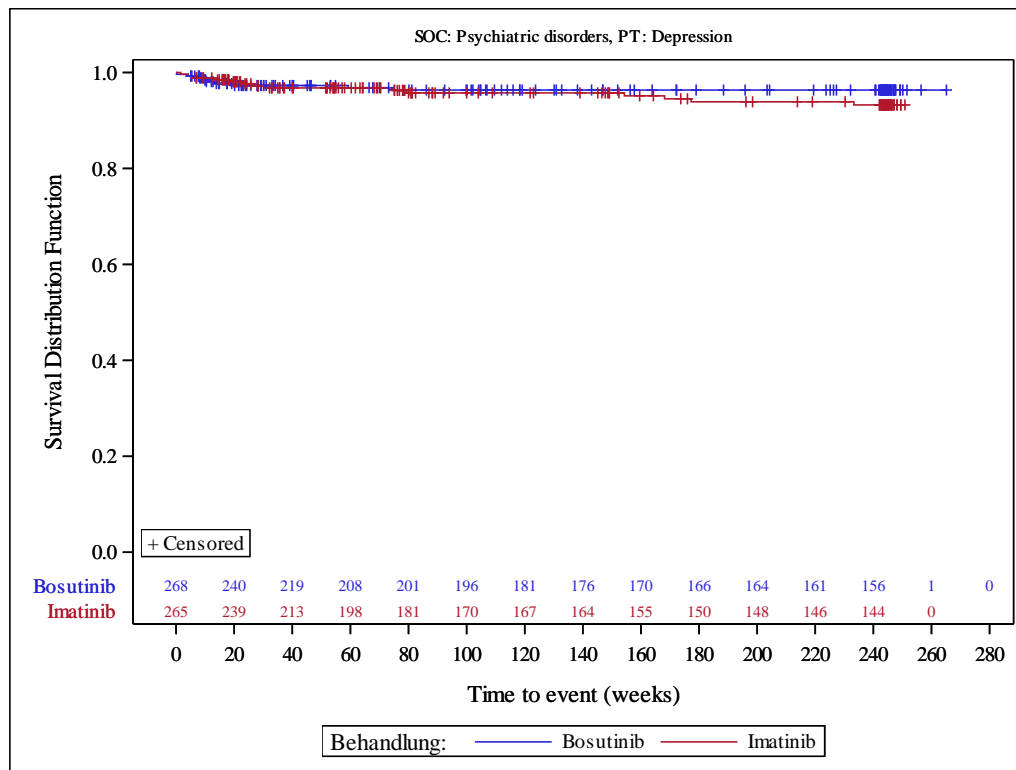
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

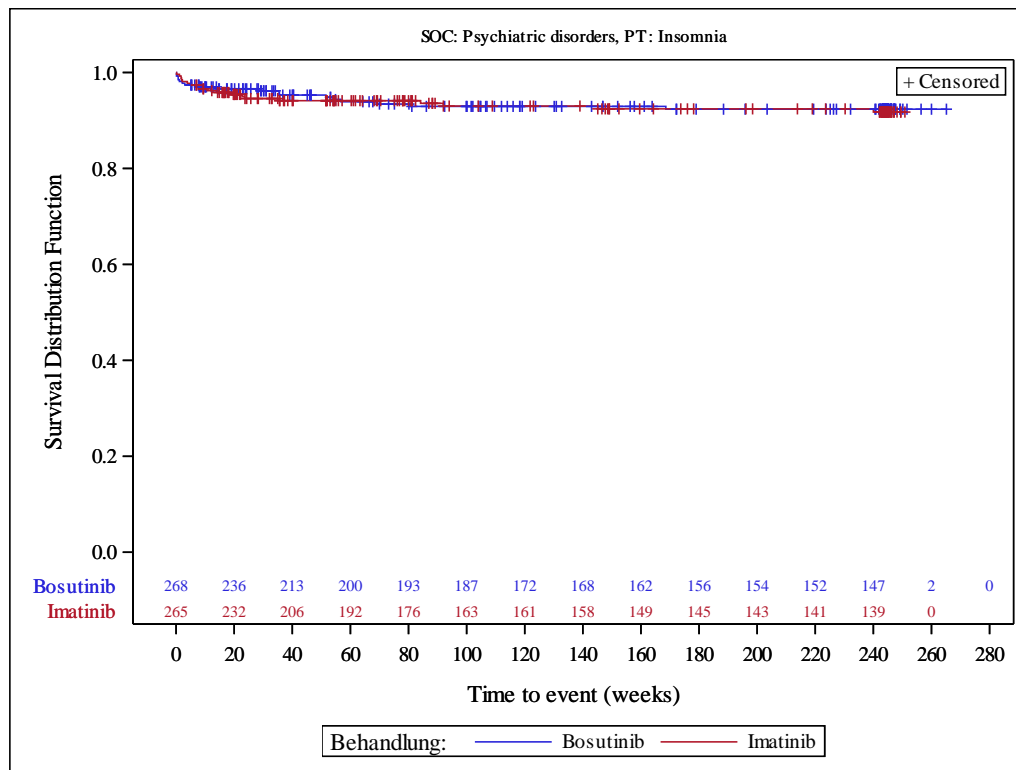
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

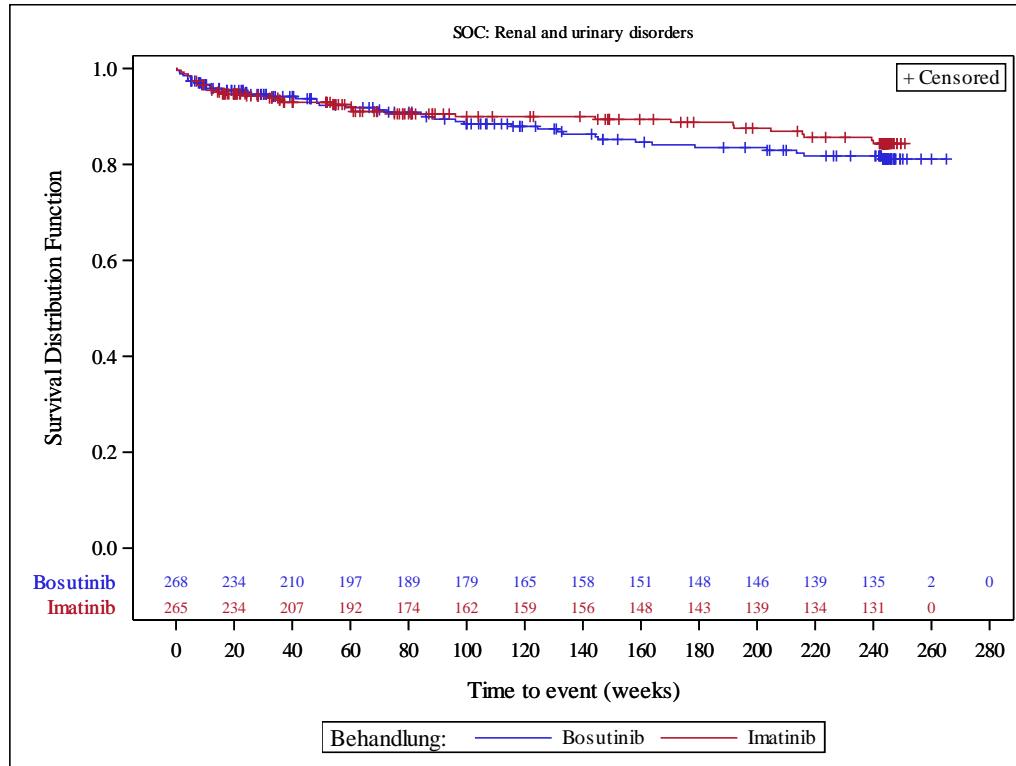


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

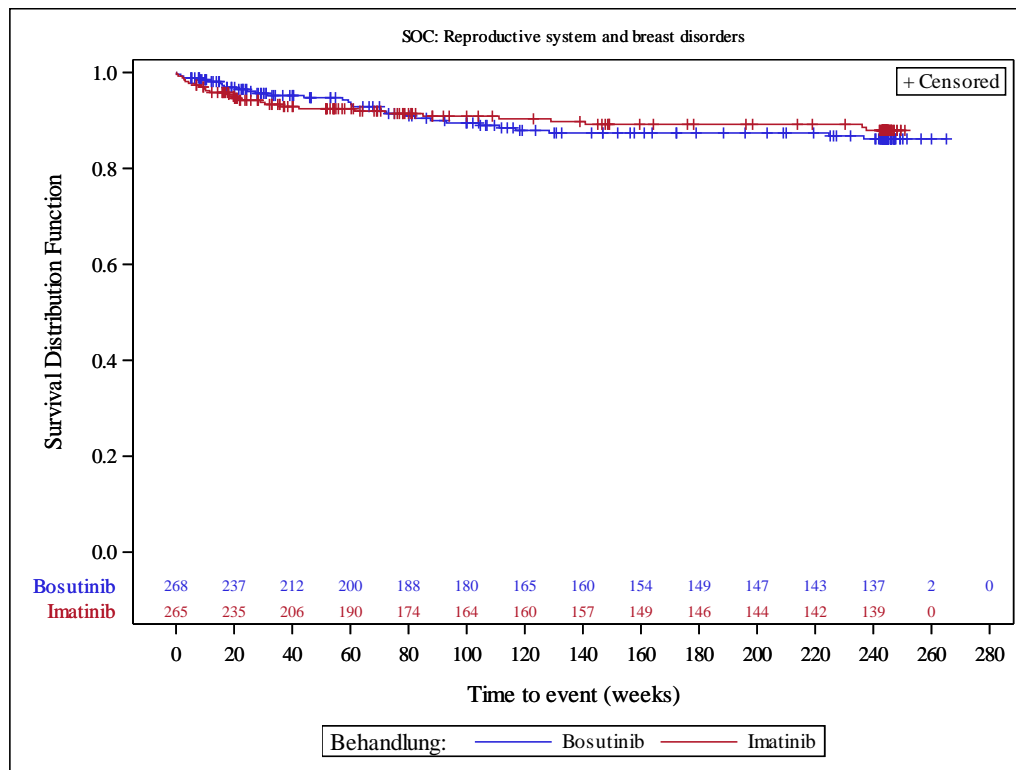
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

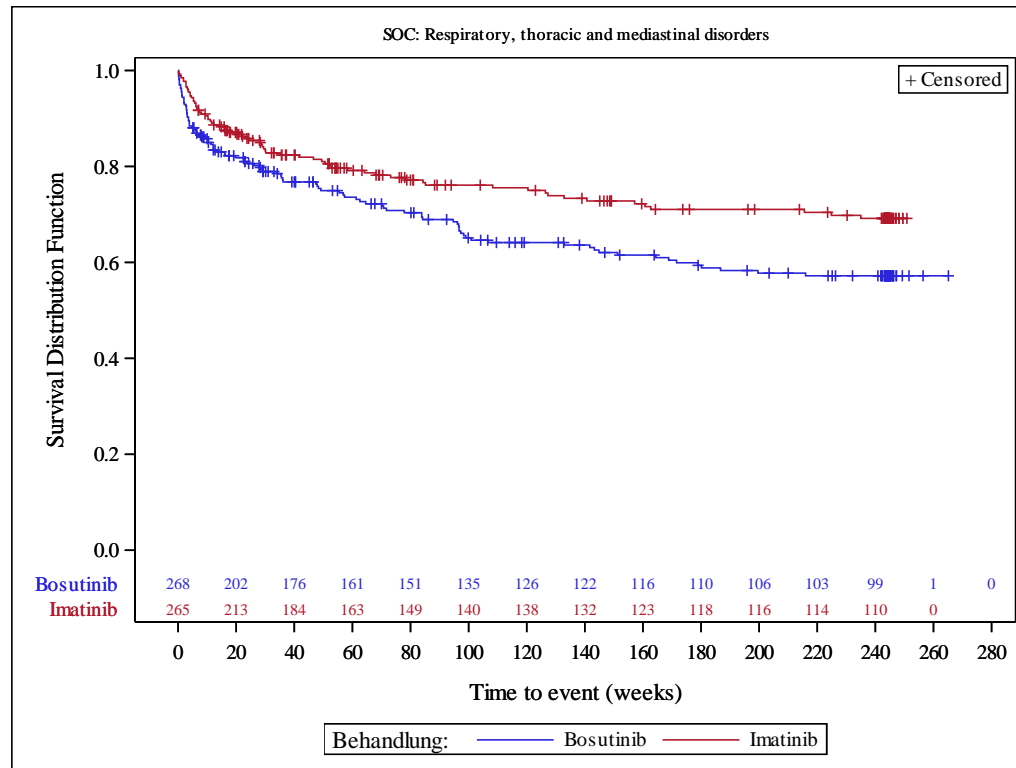
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

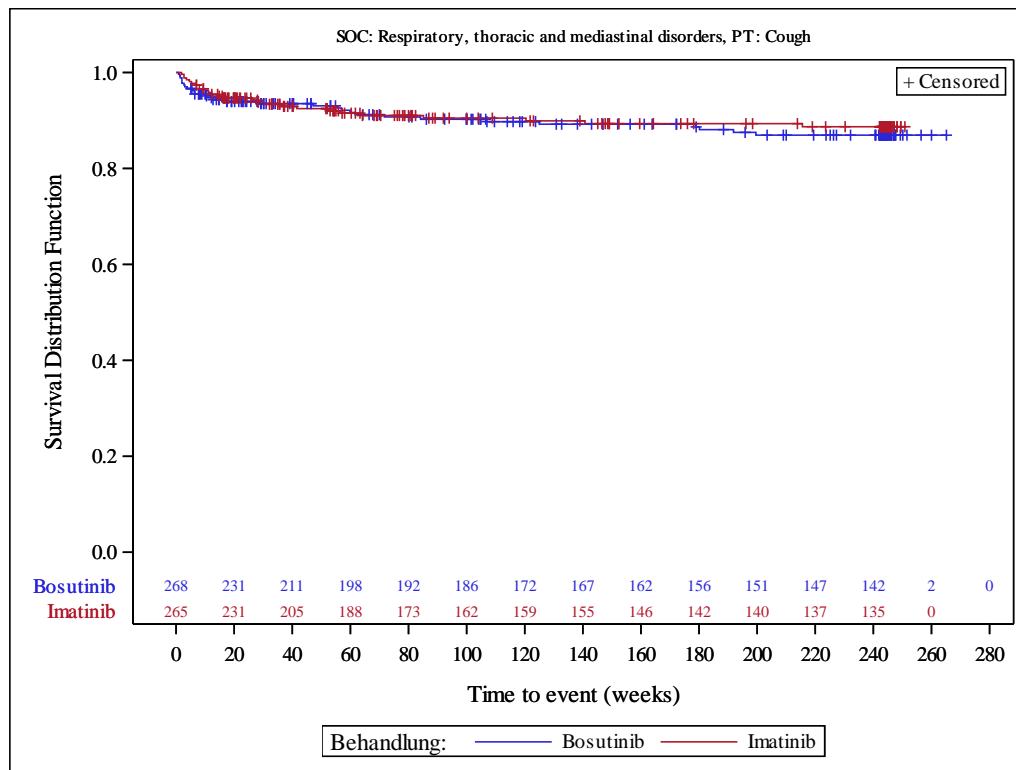
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

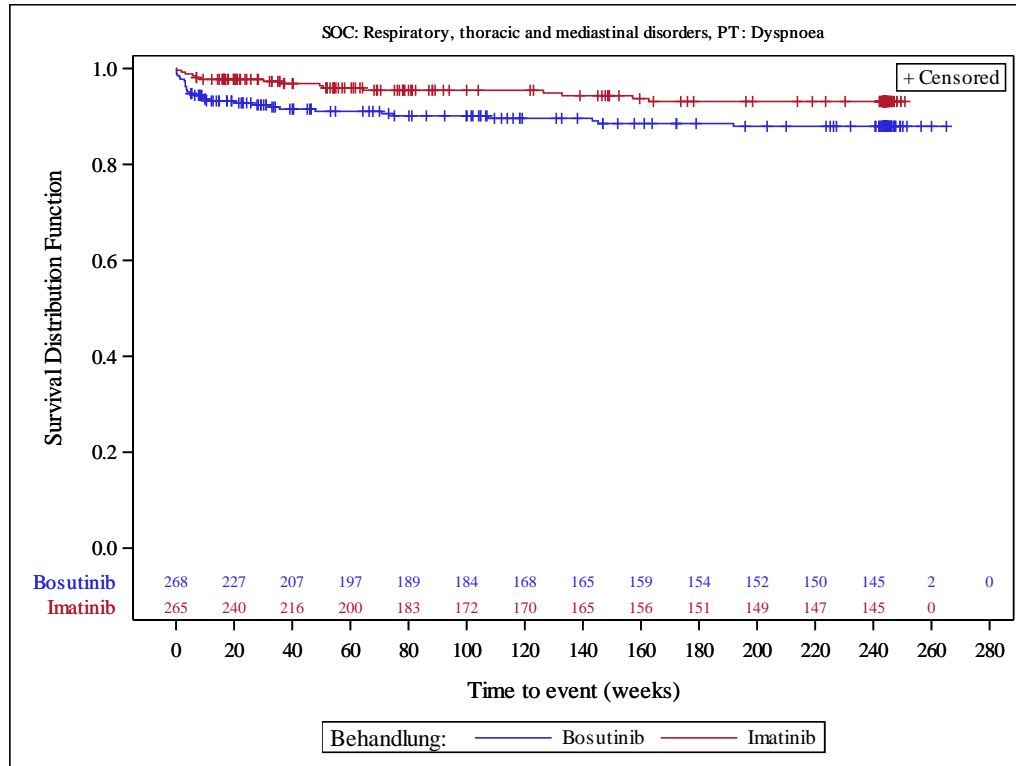
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

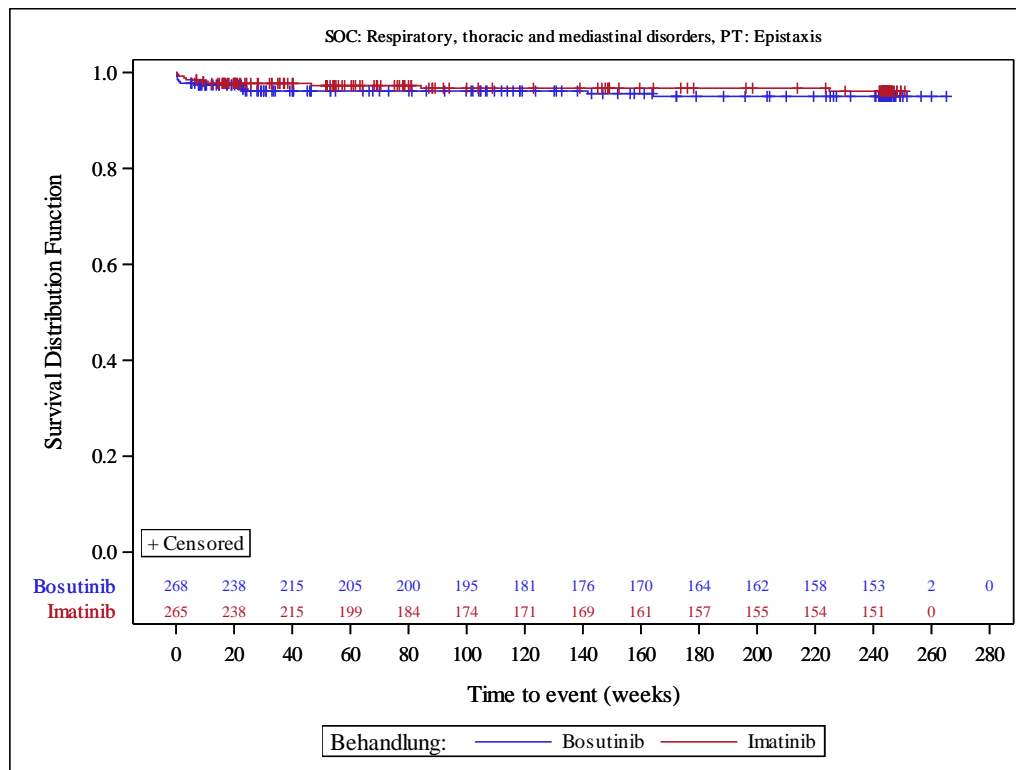
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

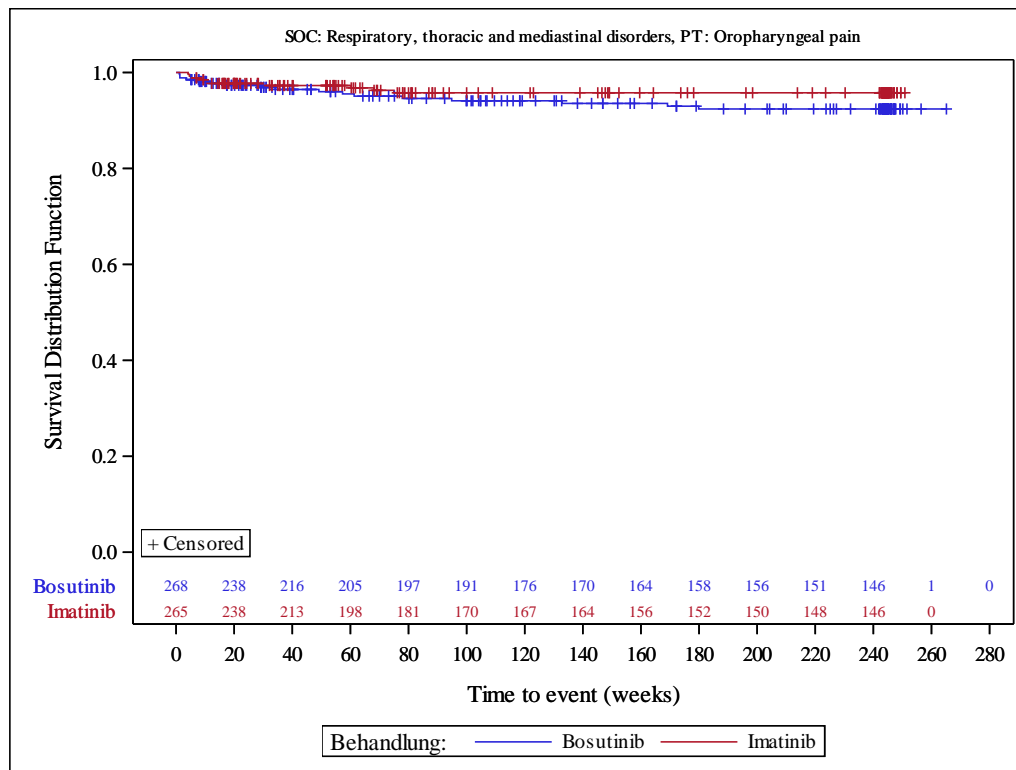
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

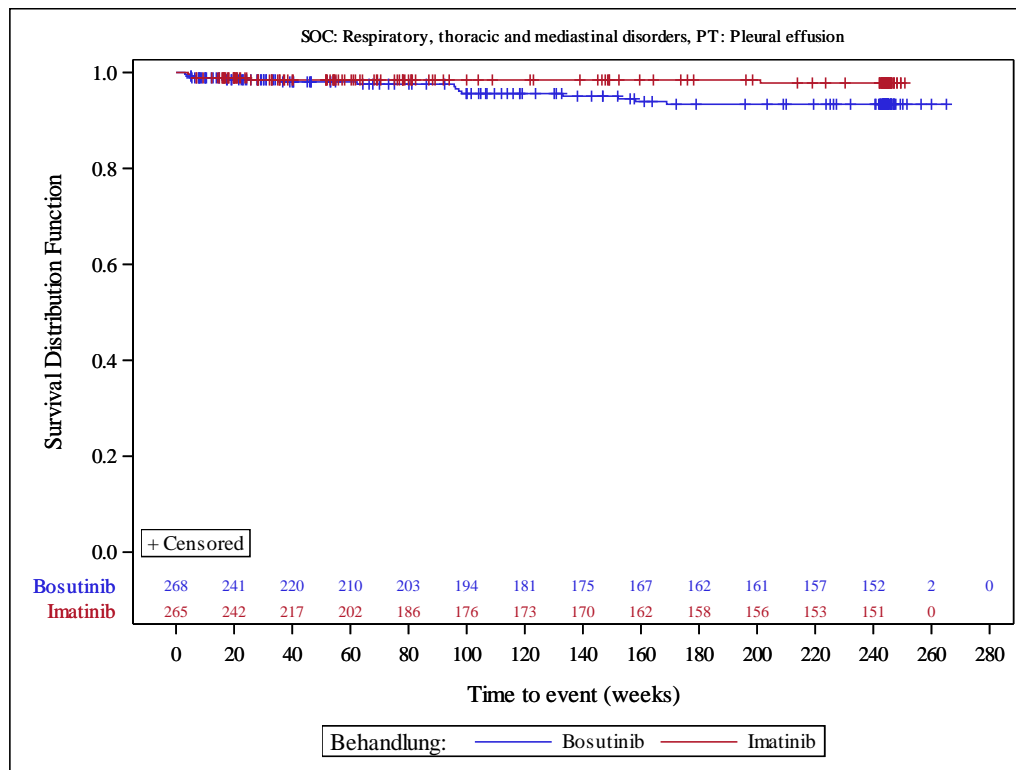
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

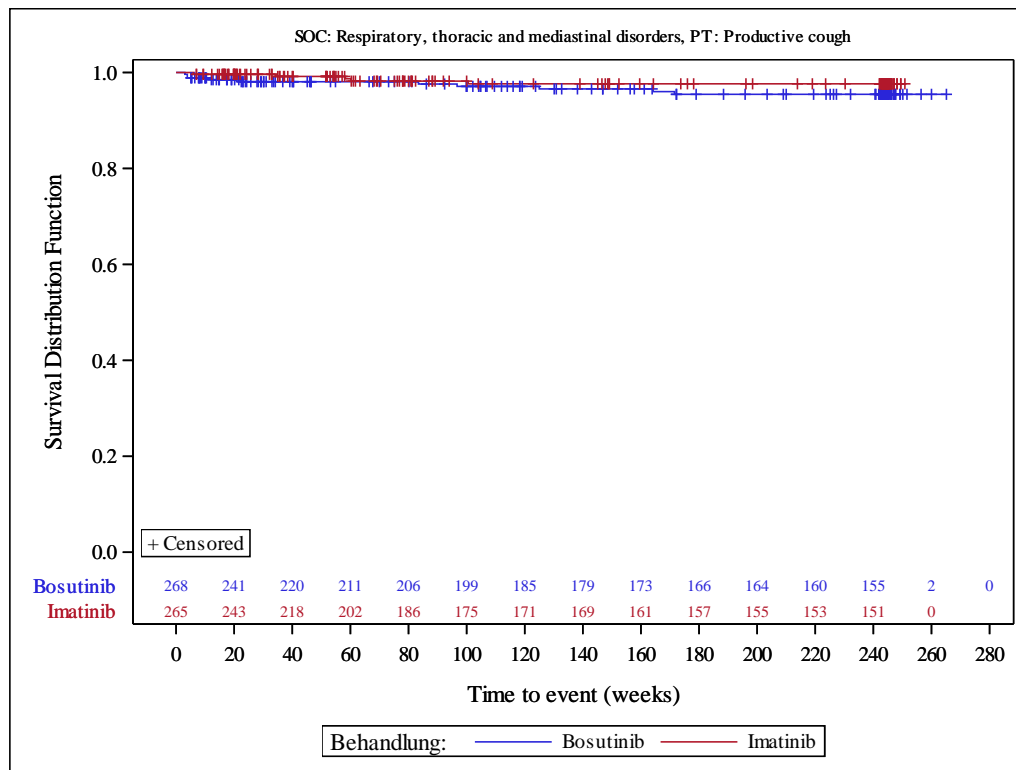


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

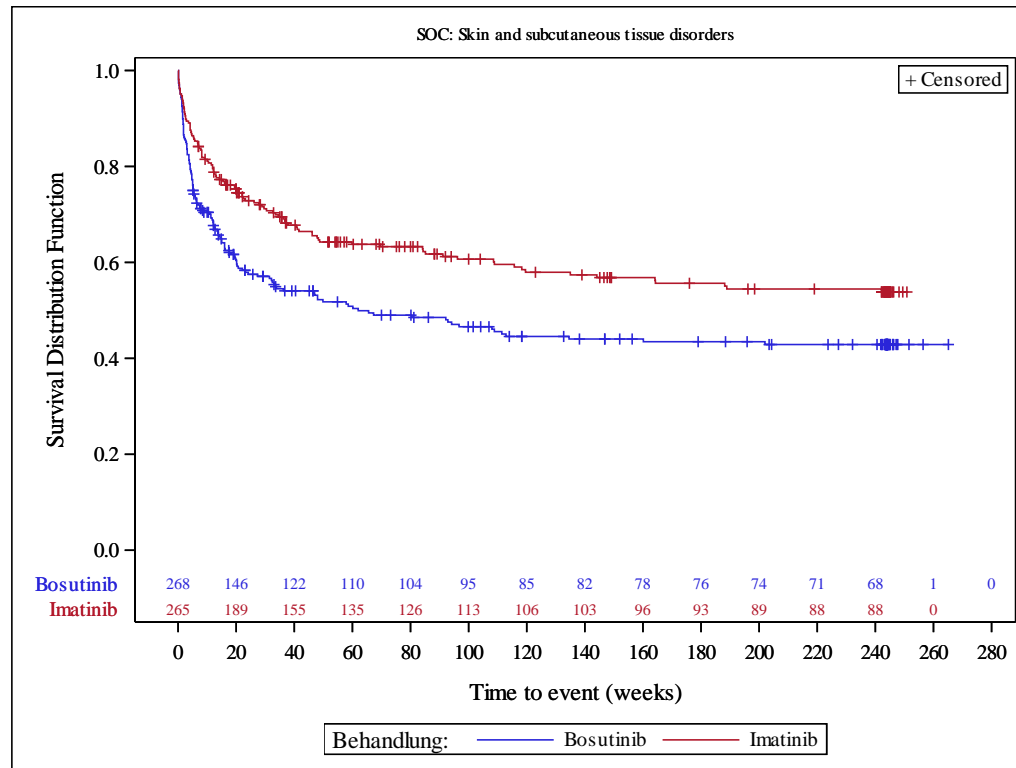
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

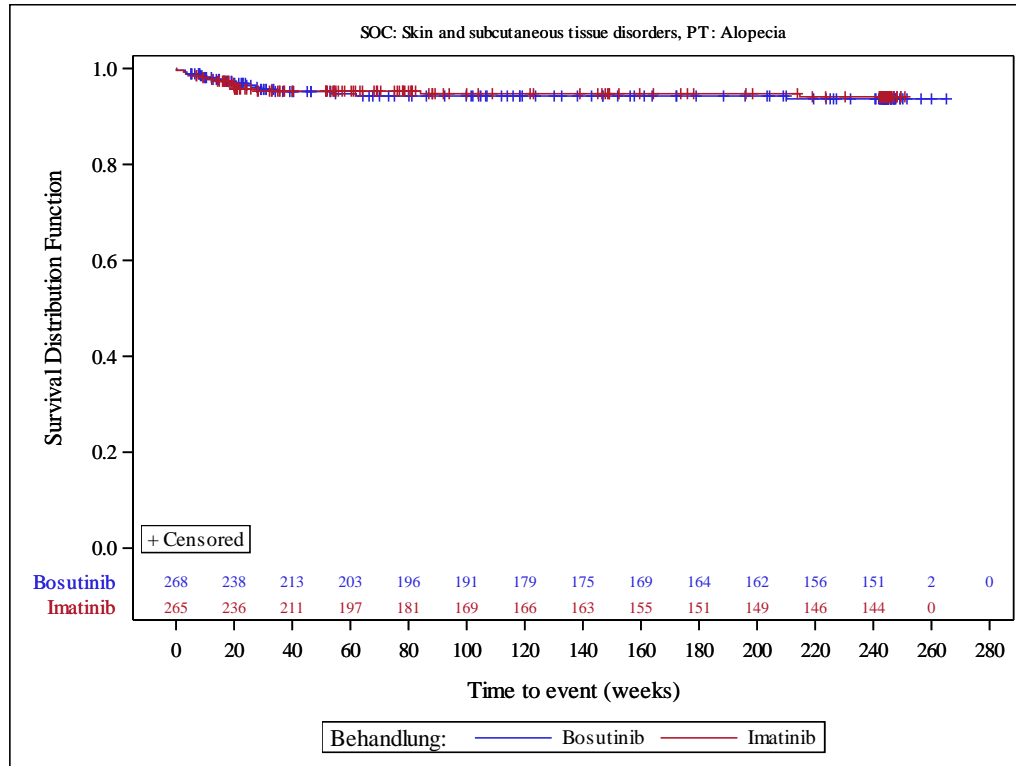
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

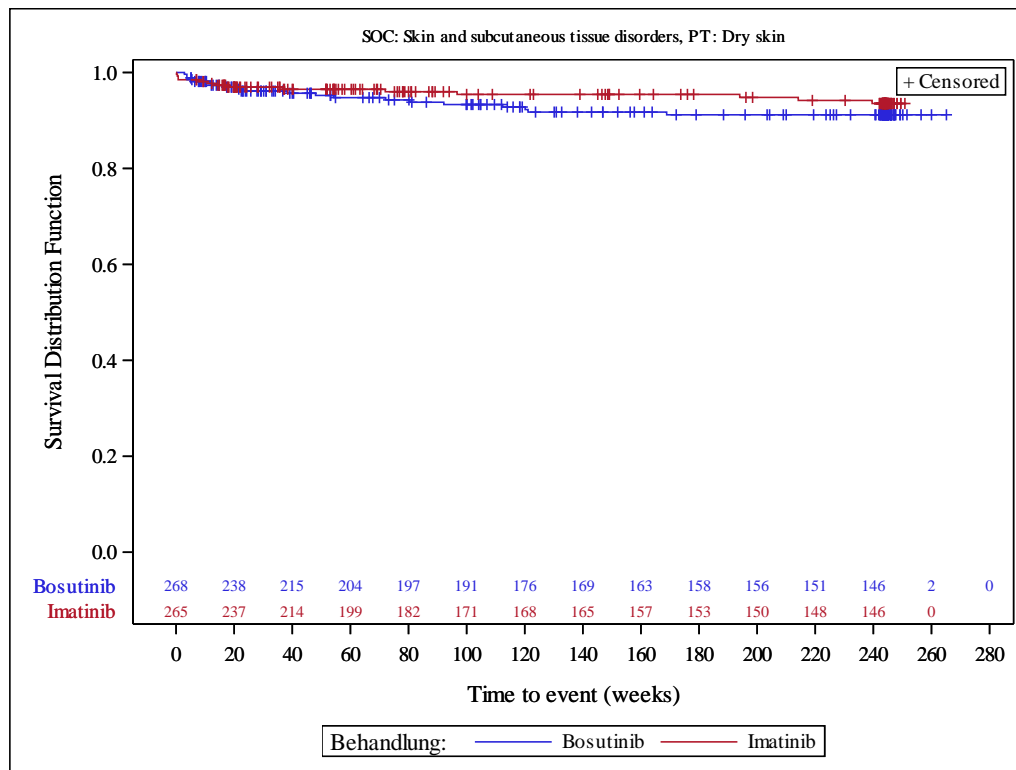
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

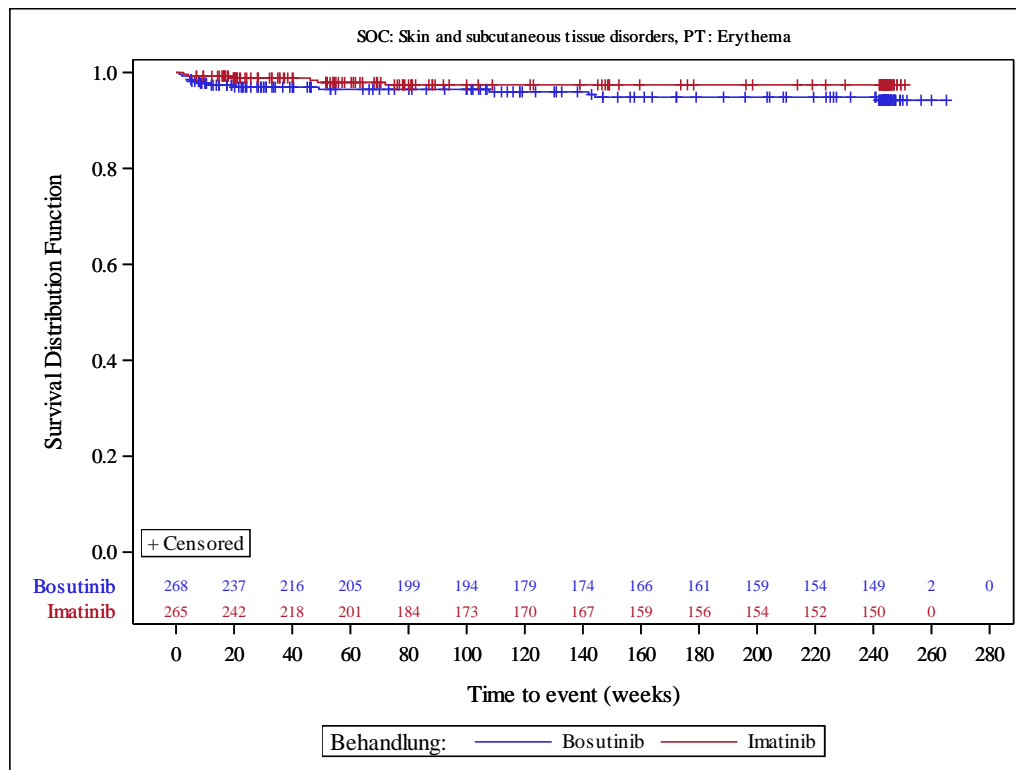
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

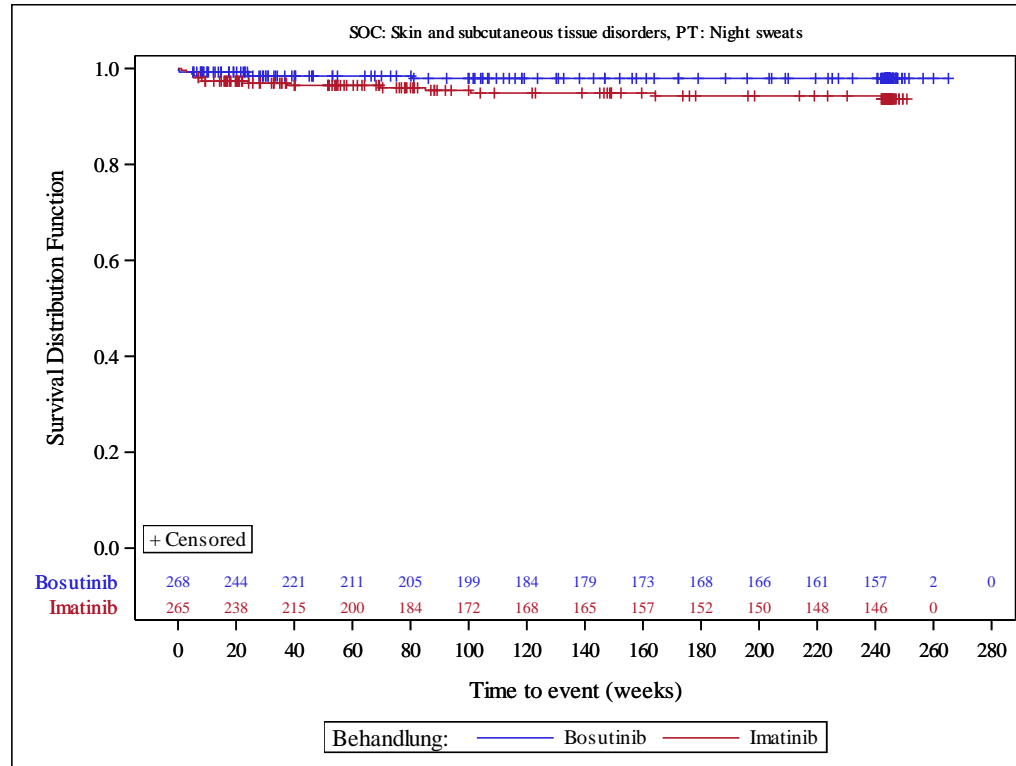
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

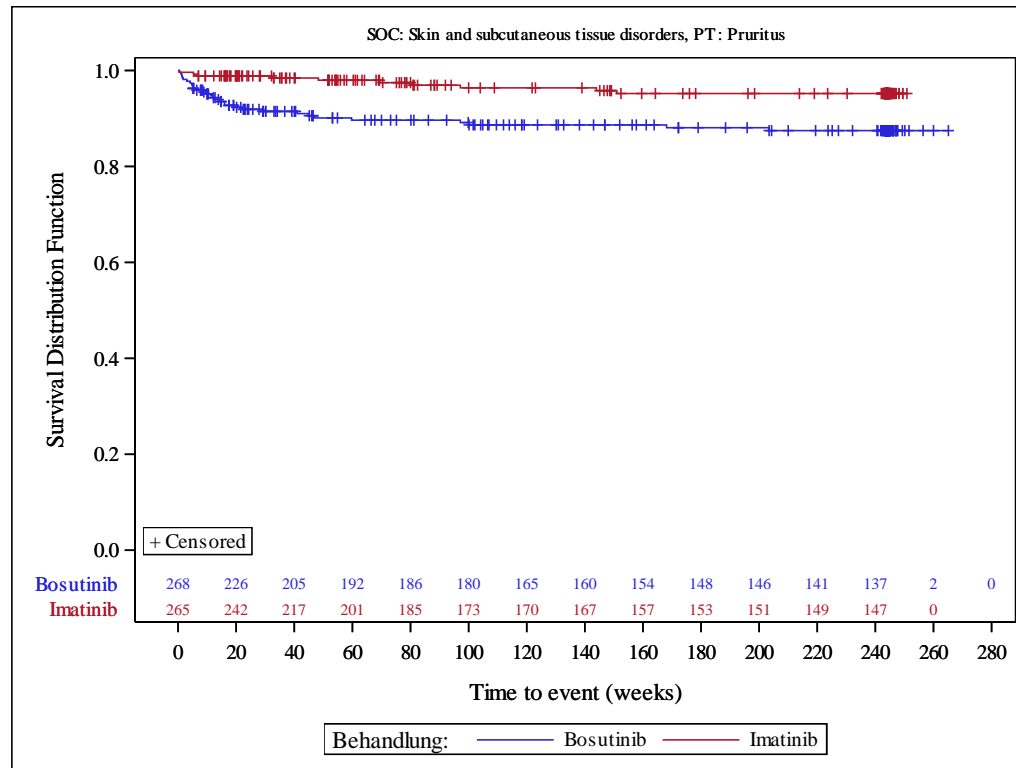
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

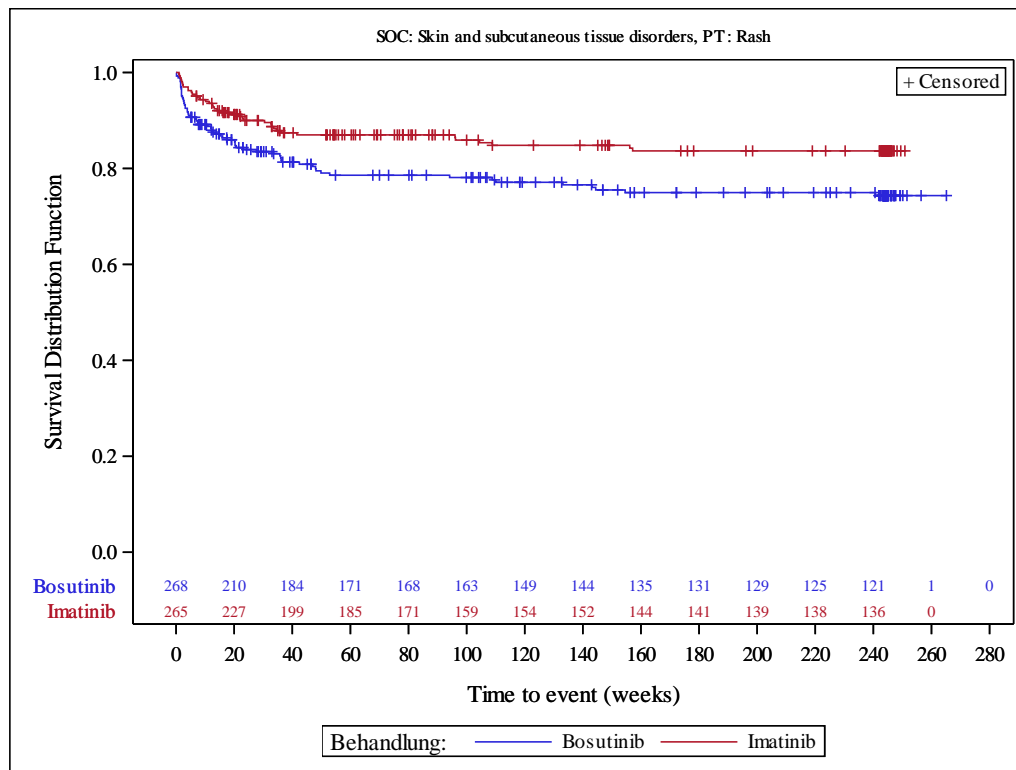
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

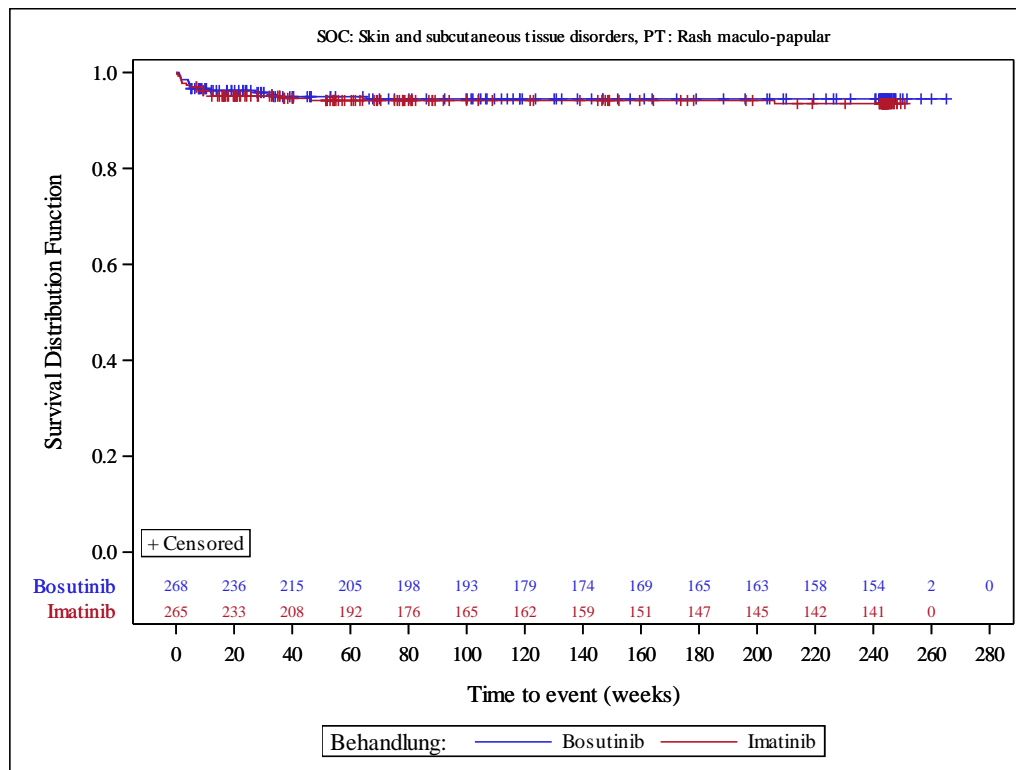


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

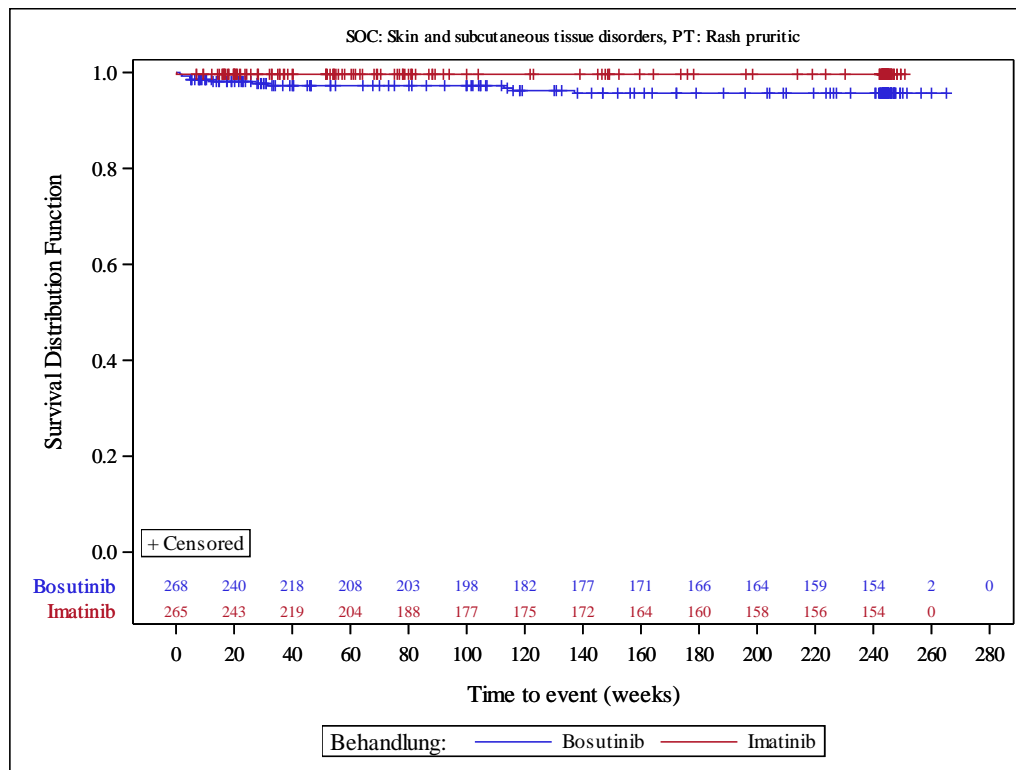
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

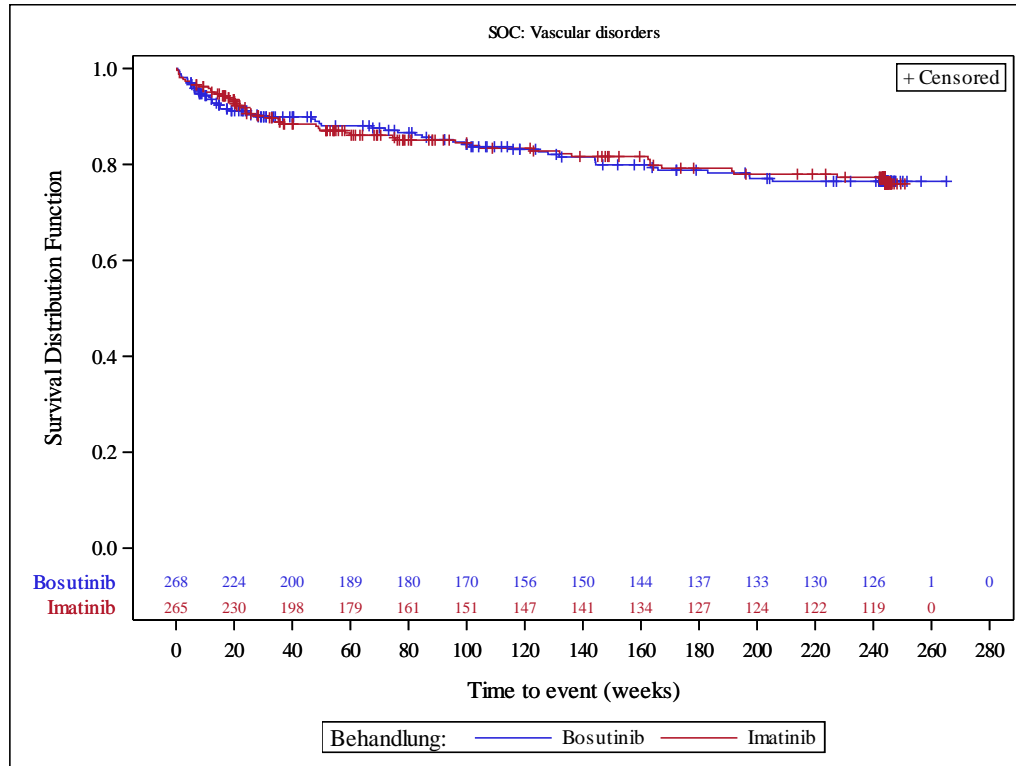
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

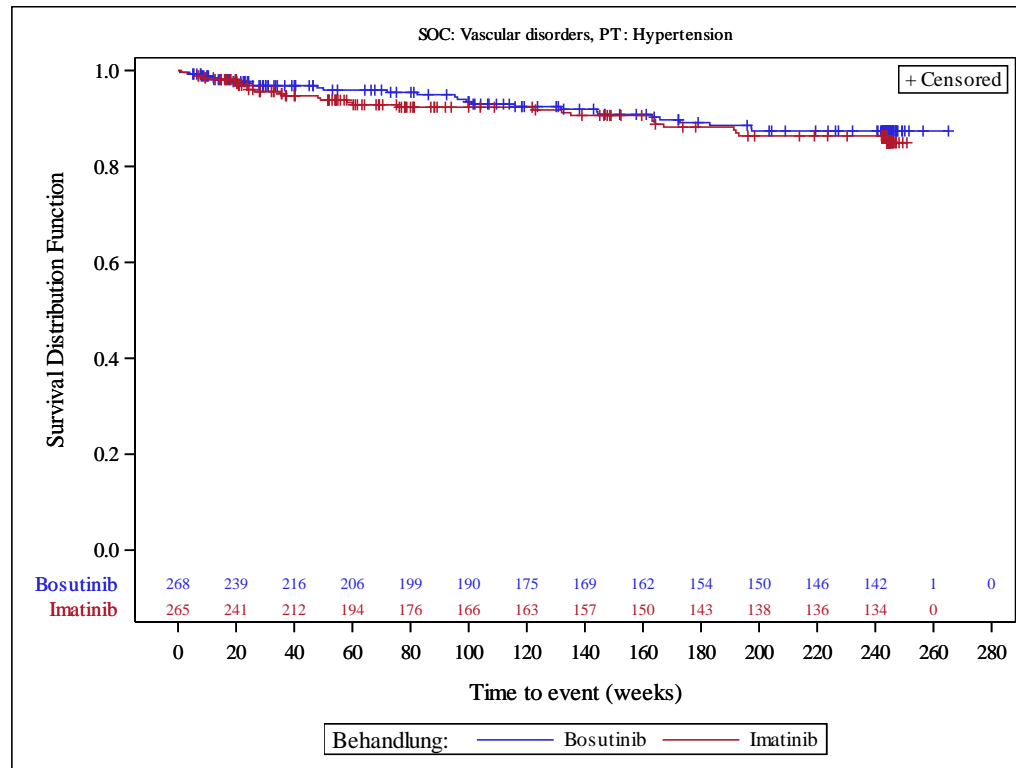
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade  $\geq 3$ ) by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 5$  percent or  $\geq 10$  patients) (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade  $\geq 3$ ) by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or  $\geq 10$  patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 42 ( 15.7)           | 55 ( 20.8)          |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 226 ( 84.3)          | 210 ( 79.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( 72.1, NE )     |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.75 (0.50, 1.12)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1520               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.73 (0.49, 1.10)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1298               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.76 (0.52, 1.09)    |                     |
| p-value                                   | 0.1303  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                   | 0.71 (0.46, 1.11)                                   |                      |                     |
| p-value                                   | 0.1294  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]              | -0.05 (-0.12, 0.01)                                 |                      |                     |
| p-value                                   | 0.1277  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia | Number of subjects with events, n (%)               | 12 ( 4.5)            | 14 ( 5.3)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 256 ( 95.5)          | 251 ( 94.7)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.85 (0.39, 1.85)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.6890               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.83 (0.38, 1.80)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.6390               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.85 (0.40, 1.80)    |                     |
|  | p-value   | 0.6664               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.84 (0.38, 1.85)    |                     |
|  | p-value   | 0.6664               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.01 (-0.04, 0.03)  |                     |
|  | p-value   | 0.6661               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia | Number of subjects with events, n (%)               | 18 ( 6.7)            | 30 ( 11.3)          |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 250 ( 93.3)          | 235 ( 88.7)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.58 (0.32, 1.04)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0664               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.59 (0.33, 1.05)    |                     |
|  | p-value [c]   | 0.0698               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.59 (0.34, 1.04)    |                     |
|  | p-value   | 0.0672               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.56 (0.31, 1.04)    |                     |
|  | p-value   | 0.0661               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.05 (-0.09, 0.00)  |                     |
|  | p-value   | 0.0628               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytopenia | Number of subjects with events, n (%)               | 25 ( 9.3)            | 11 ( 4.2)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 243 ( 90.7)          | 254 ( 95.8)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.32 (1.14, 4.72)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0168               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.34 (1.15, 4.75)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0155               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.25 (1.13, 4.47)    |                     |
|   | p-value   | 0.0212               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.38 (1.14, 4.93)    |                     |
|   | p-value   | 0.0203               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.05 (0.01, 0.09)    |                     |
|   | p-value   | 0.0164               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                       |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Cardiac disorders       | Number of subjects with events, n (%)               | 15 ( 5.6)            | 4 ( 1.5)            |
|                              | Number of censored subjects, n (%)                  | 253 ( 94.4)          | 261 ( 98.5)         |
|                              | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                              | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.66 (1.21, 11.05)   |                     |
|                              | p-value [c]   | 0.0136               |                     |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.62 (1.20, 10.92)   |                     |
|                              | p-value [c]   | 0.0143               |                     |
|                              | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 3.71 (1.25, 11.03)   |                     |
|                              | p-value   | 0.0184               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]      | 3.87 (1.27, 11.81)                                  |                      |                     |
| p-value                      | 0.0175  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d] | 0.04 (0.01, 0.07)                                   |                      |                     |
| p-value                      | 0.0102  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                          |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 38 ( 14.2)           | 15 ( 5.7)           |
|                                 | Number of censored subjects, n (%)                  | 230 ( 85.8)          | 250 ( 94.3)         |
|                                 | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                 | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.64 (1.45, 4.80)    |                     |
|                                 | p-value[c]  | 0.0009               |                     |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.60 (1.43, 4.73)    |                     |
|                                 | p-value[c]  | 0.0011               |                     |
|                                 | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.50 (1.41, 4.44)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0017               |                     |
|                                 | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.75 (1.48, 5.14)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0015               |                     |
|                                 | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.09 (0.04, 0.14)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0009               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea | Number of subjects with events, n (%)               | 24 ( 9.0)            | 3 ( 1.1)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 244 ( 91.0)          | 262 ( 98.9)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 8.19 (2.47, 27.22)   |                     |
|  | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 8.17 (2.46, 27.13)   |                     |
|  | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 7.91 (2.41, 25.95)   |                     |
|  | p-value   | 0.0006               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 8.59 (2.55, 28.89)   |                     |
|  | p-value   | 0.0005               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.08 (0.04, 0.11)    |                     |
|  | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                       |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Hepatobiliary disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 4 ( 1.5)            |
|                              | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 261 ( 98.5)         |
|                              | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                              | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.47 (0.77, 7.87)    |                     |
|                              | p-value[c]  | 0.1138               |                     |
|                              | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                              | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.43 (0.76, 7.74)    |                     |
|                              | p-value[c]  | 0.1216               |                     |
|                              | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.47 (0.79, 7.78)    |                     |
|                              | p-value   | 0.1220               |                     |
|                              | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.53 (0.78, 8.17)    |                     |
|                              | p-value   | 0.1208               |                     |
|                              | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.02 (-0.00, 0.05)   |                     |
|                              | p-value   | 0.1071               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                           |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|----------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations | Number of subjects with events, n (%)               | 22 ( 8.2)            | 26 ( 9.8)           |
|                                  | Number of censored subjects, n (%)                  | 246 ( 91.8)          | 239 ( 90.2)         |
|                                  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.81 (0.46, 1.44)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.4779               |                     |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.80 (0.45, 1.41)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.4355               |                     |
|                                  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.84 (0.49, 1.44)    |                     |
|                                  | p-value   | 0.5189               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]          | 0.82 (0.45, 1.49)                                   |                      |                     |
| p-value                          | 0.5187  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]     | -0.02 (-0.06, 0.03)                                 |                      |                     |
| p-value                          | 0.5182  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT              |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations | Number of subjects with events, n (%)               | 111 ( 41.4)          | 59 ( 22.3)          |
|                     | Number of censored subjects, n (%)                  | 157 ( 58.6)          | 206 ( 77.7)         |
|                     | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                     | 25%-ile (95% CI)                                    | 10.7 ( 7.0, 20.1)    | NE ( 72.3, NE )     |
|                     | Median (95% CI)                                     | NE (239.6, NE )      | NE ( NE, NE )       |
|                     | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                     | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                     | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.22 (1.62, 3.06)    |                     |
|                     | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|                     | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                     | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.14 (1.56, 2.94)    |                     |
|                     | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|                     | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.86 (1.43, 2.43)    |                     |
|                     | p-value   | <.0001               |                     |
|                     | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.47 (1.69, 3.60)    |                     |
|                     | p-value   | <.0001               |                     |
|                     | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.19 (0.11, 0.27)    |                     |
|                     | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 56 ( 20.9)           | 4 ( 1.5)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 212 ( 79.1)          | 261 ( 98.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( 44.3, NE )      | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 15.02 (5.44, 41.41)  |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 15.12 (5.48, 41.70)  |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 13.84 (5.09, 37.63)  |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 17.24 (6.15, 48.30)  |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.19 (0.14, 0.24)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 28 ( 10.4)           | 5 ( 1.9)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 240 ( 89.6)          | 260 ( 98.1)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 5.63 (2.17, 14.58)   |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 5.74 (2.22, 14.86)   |                     |
|   | p-value [c]   | <.0001               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 5.54 (2.17, 14.12)   |                     |
|   | p-value   | 0.0003               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 6.07 (2.31, 15.97)   |                     |
|   | p-value   | 0.0003               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.09 (0.05, 0.13)    |                     |
|   | p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Blood creatine phosphokinase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 10 ( 3.8)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 255 ( 96.2)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.48 (0.16, 1.42)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1750               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.48 (0.16, 1.41)    |                     |
|   | p-value [c]   | 0.1733               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.49 (0.17, 1.43)    |                     |
|   | p-value   | 0.1928               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.48 (0.16, 1.44)    |                     |
|   | p-value   | 0.1918               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.05, 0.01)  |                     |
|   | p-value   | 0.1830               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Lipase increased | Number of subjects with events, n (%)               | 36 ( 13.4)           | 15 ( 5.7)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 232 ( 86.6)          | 250 ( 94.3)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.43 (1.33, 4.44)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0029               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 2.44 (1.34, 4.45)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0027               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.37 (1.33, 4.23)    |                     |
|   | p-value   | 0.0034               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.59 (1.38, 4.85)    |                     |
|   | p-value   | 0.0030               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.08 (0.03, 0.13)    |                     |
|   | p-value   | 0.0020               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations, PT: Platelet count decreased | Number of subjects with events, n (%)               | 15 ( 5.6)            | 5 ( 1.9)            |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 253 ( 94.4)          | 260 ( 98.1)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 3.09 (1.12, 8.50)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0216               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 3.06 (1.11, 8.41)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.0228               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 2.97 (1.09, 8.05)    |                     |
|   | p-value   | 0.0327               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 3.08 (1.10, 8.61)    |                     |
|   | p-value   | 0.0316               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.04 (0.01, 0.07)    |                     |
|   | p-value   | 0.0232               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                  |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Metabolism and nutrition disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 22 ( 8.2)            | 16 ( 6.0)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 246 ( 91.8)          | 249 ( 94.0)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.38 (0.72, 2.63)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.3272               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.35 (0.71, 2.56)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.3643               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.36 (0.73, 2.53)    |                     |
|   | p-value   | 0.3324               |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]                  | 1.39 (0.71, 2.71)                                   |                      |                     |
| p-value                                 | 0.3318  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d]             | 0.02 (-0.02, 0.07)                                  |                      |                     |
| p-value                                 | 0.3292  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 11 ( 4.1)            | 10 ( 3.8)           |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 257 ( 95.9)          | 255 ( 96.2)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.08 (0.46, 2.54)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.8604               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.07 (0.46, 2.53)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.8695               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.09 (0.47, 2.52)    |                     |
|  | p-value   | 0.8444               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.09 (0.46, 2.61)    |                     |
|  | p-value   | 0.8444               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.00 (-0.03, 0.04)   |                     |
|  | p-value   | 0.8443               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Number of subjects with events, n (%)               | 11 ( 4.1)            | 8 ( 3.0)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 257 ( 95.9)          | 257 ( 97.0)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.27 (0.51, 3.17)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.6031               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.30 (0.52, 3.24)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.5695               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.36 (0.56, 3.33)    |                     |
|  | p-value   | 0.5010               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.38 (0.54, 3.47)    |                     |
|  | p-value   | 0.5007               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.01 (-0.02, 0.04)   |                     |
|  | p-value   | 0.4986               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                      |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|-----------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Vascular disorders     | Number of subjects with events, n (%)               | 18 ( 6.7)            | 14 ( 5.3)           |
|                             | Number of censored subjects, n (%)                  | 250 ( 93.3)          | 251 ( 94.7)         |
|                             | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                             | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                             | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                             | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.27 (0.63, 2.55)    |                     |
|                             | p-value[c]  | 0.5045               |                     |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.26 (0.62, 2.53)    |                     |
|                             | p-value[c]  | 0.5211               |                     |
|                             | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.27 (0.65, 2.50)    |                     |
| p-value                     | 0.4874  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]      | 1.29 (0.63, 2.65)                                   |                      |                     |
| p-value                     | 0.4871  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d] | 0.01 (-0.03, 0.05)                                  |                      |                     |
| p-value                     | 0.4856  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                                    |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension | Number of subjects with events, n (%)               | 12 ( 4.5)            | 12 ( 4.5)           |
|   | Number of censored subjects, n (%)                  | 256 ( 95.5)          | 253 ( 95.5)         |
|   | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|   | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.97 (0.44, 2.17)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.9500               |                     |
|   | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|   | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 0.96 (0.43, 2.14)    |                     |
|   | p-value[c]  | 0.9261               |                     |
|   | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 0.99 (0.45, 2.16)    |                     |
|   | p-value   | 0.9775               |                     |
|   | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 0.99 (0.44, 2.24)    |                     |
|   | p-value   | 0.9775               |                     |
|   | Risk Difference (95% CI)[d]                         | -0.00 (-0.04, 0.03)  |                     |
|   | p-value   | 0.9775               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

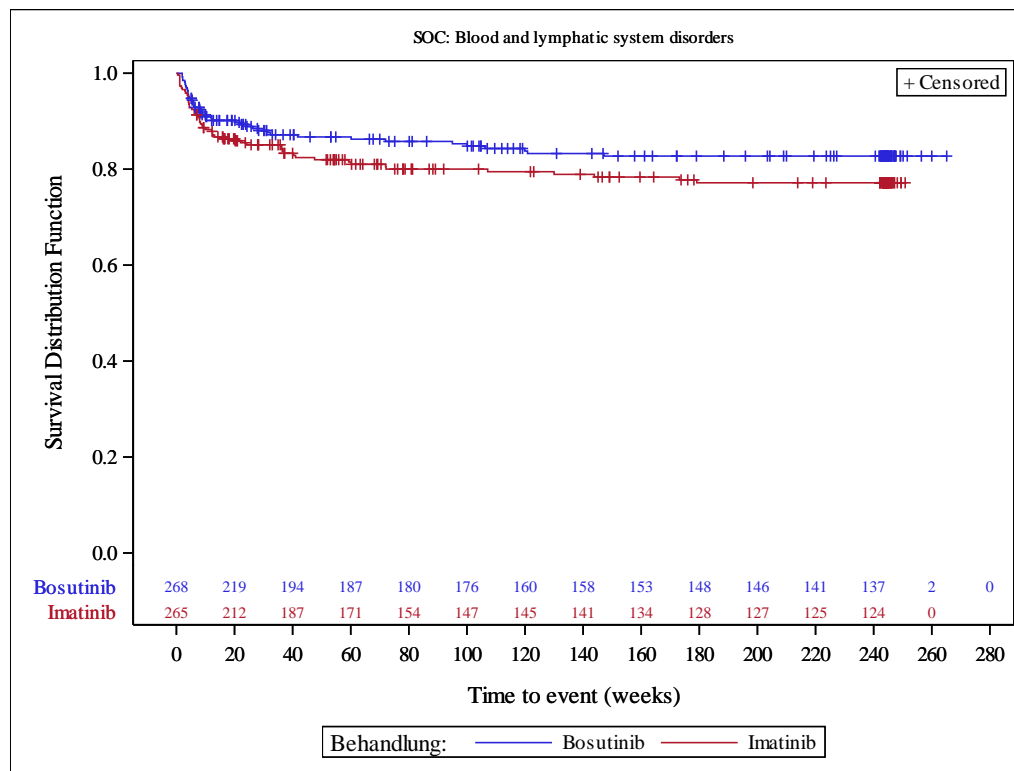
[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade  $\geq 3$ ) by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 5$  percent or  $\geq 10$  patients) (Safety)

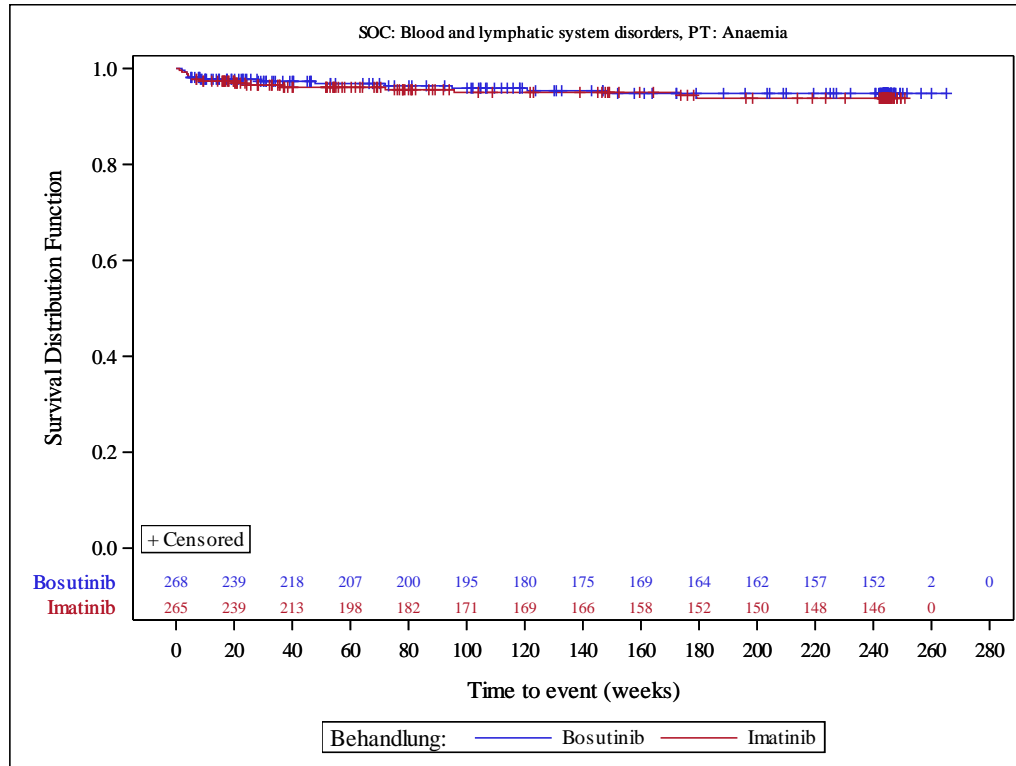
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade  $\geq 3$ ) by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or  $\geq 10$  patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test;  $\alpha=0.05$ ) and p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

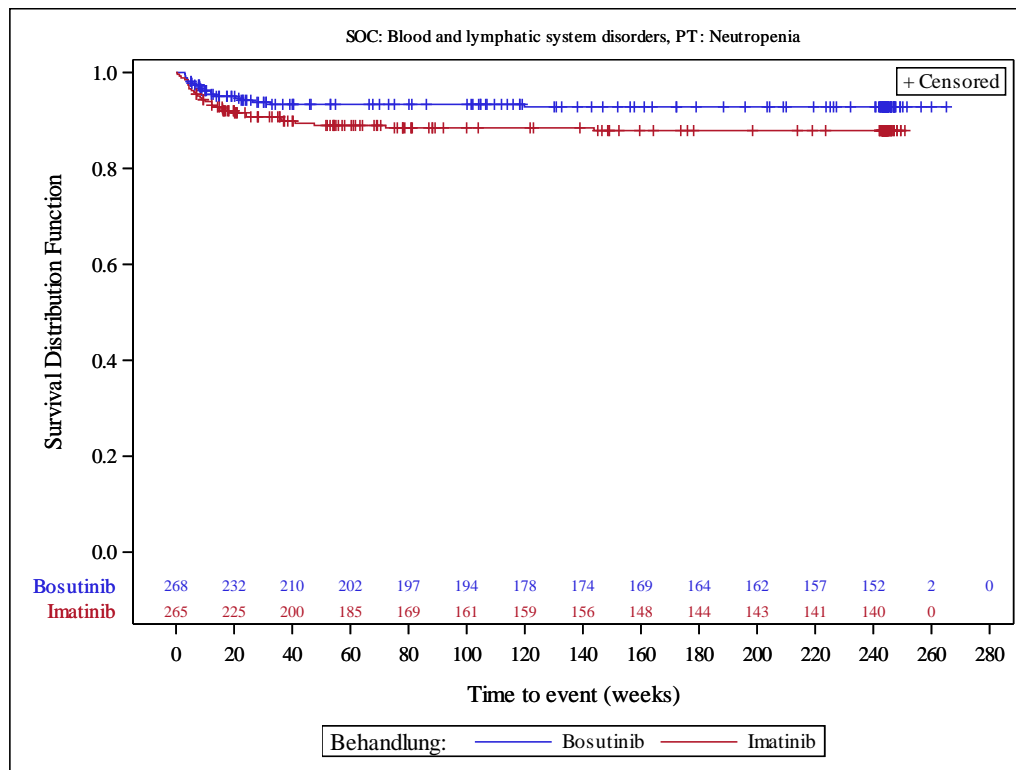
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

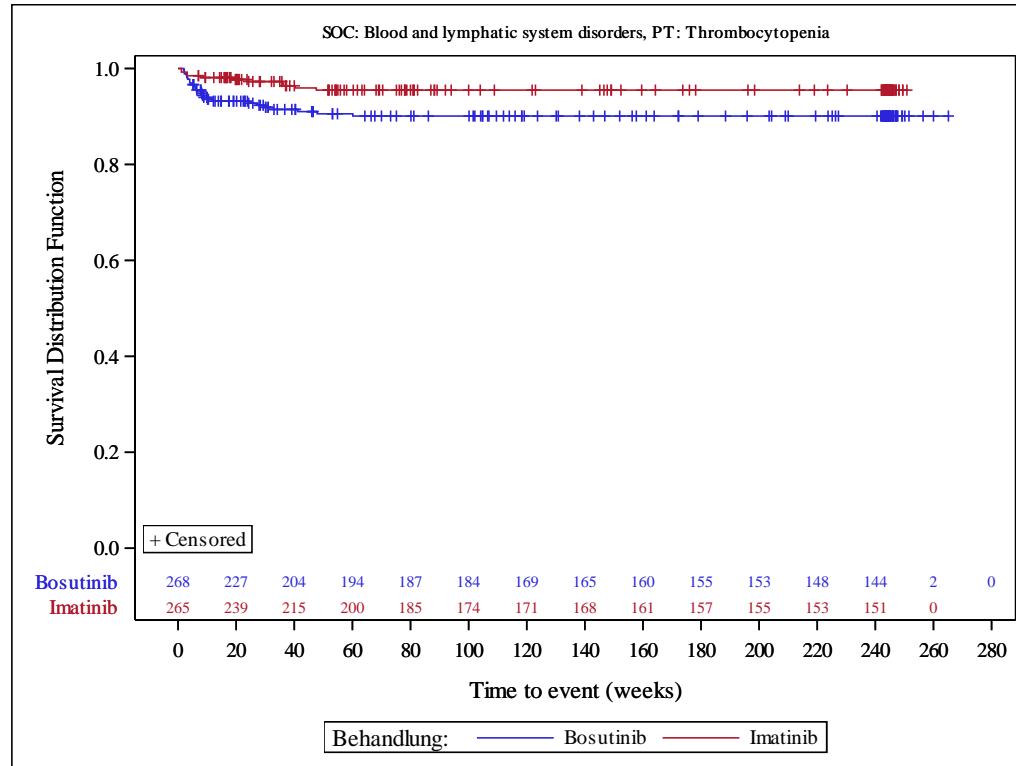
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

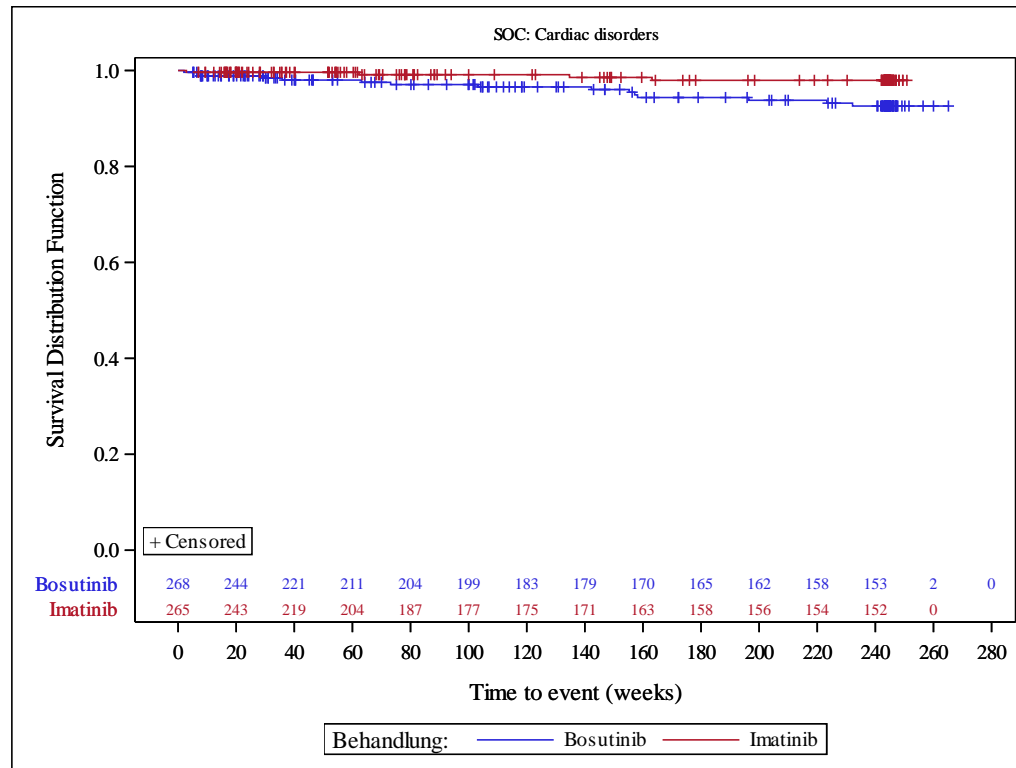
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

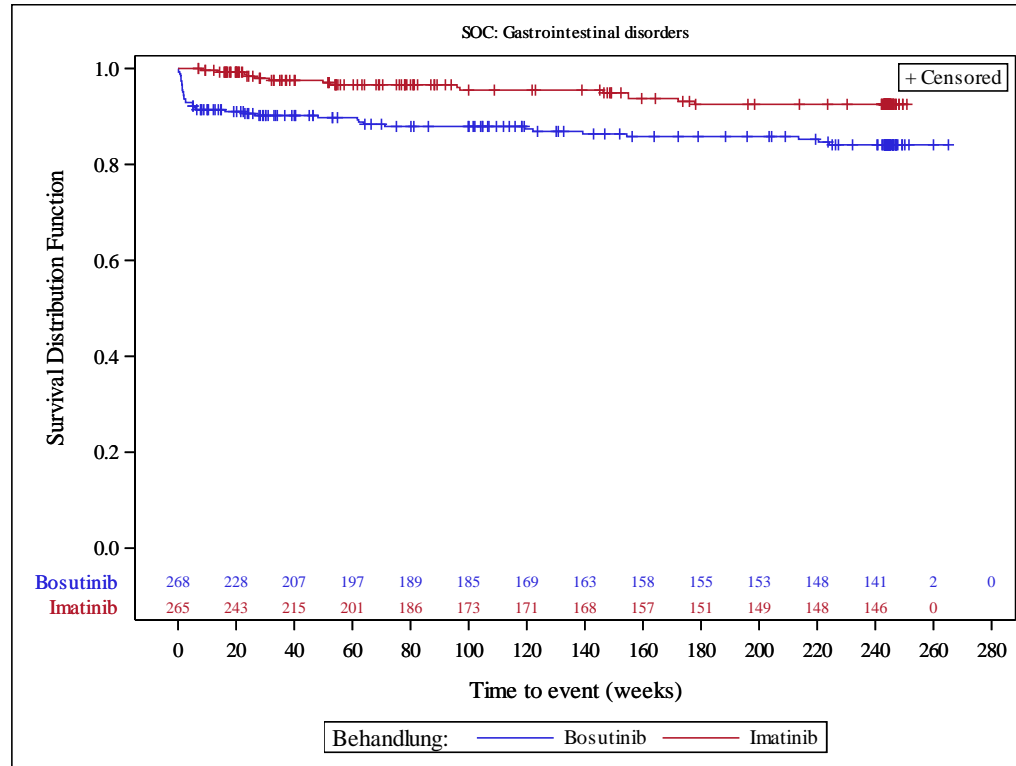
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

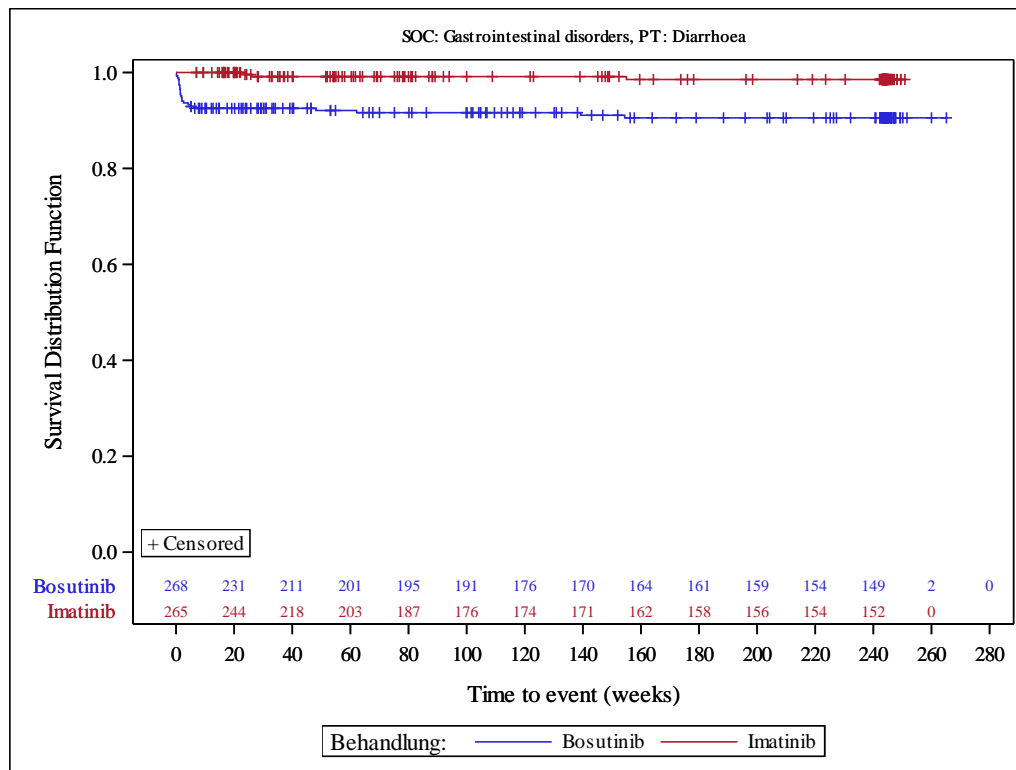
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

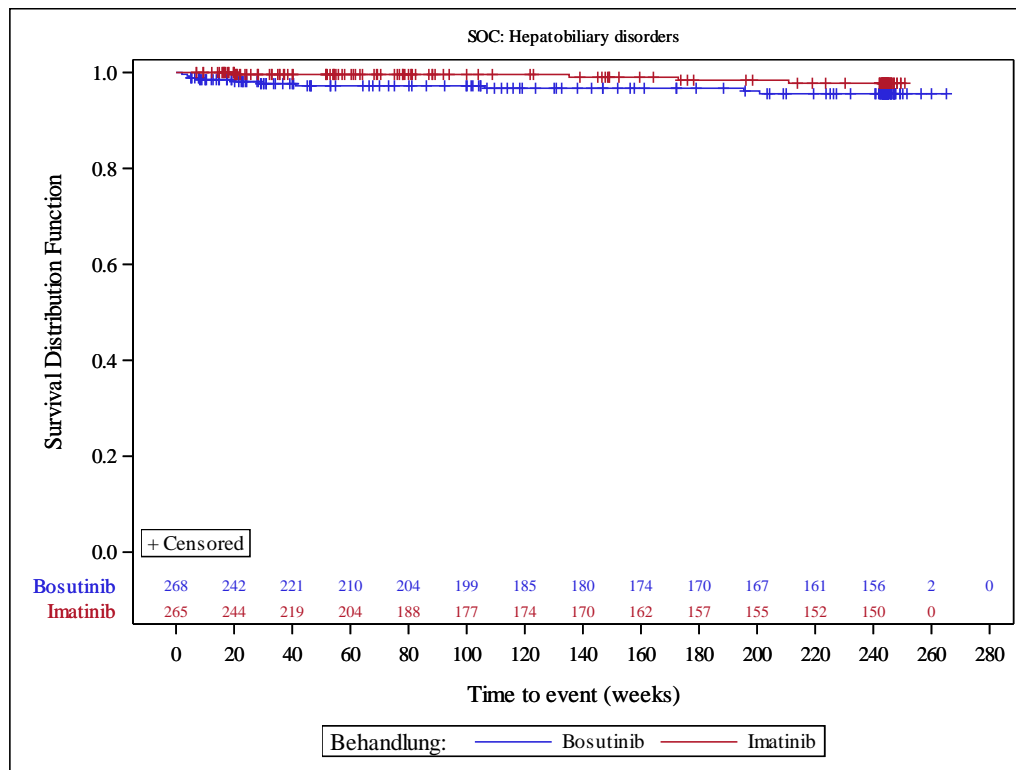
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

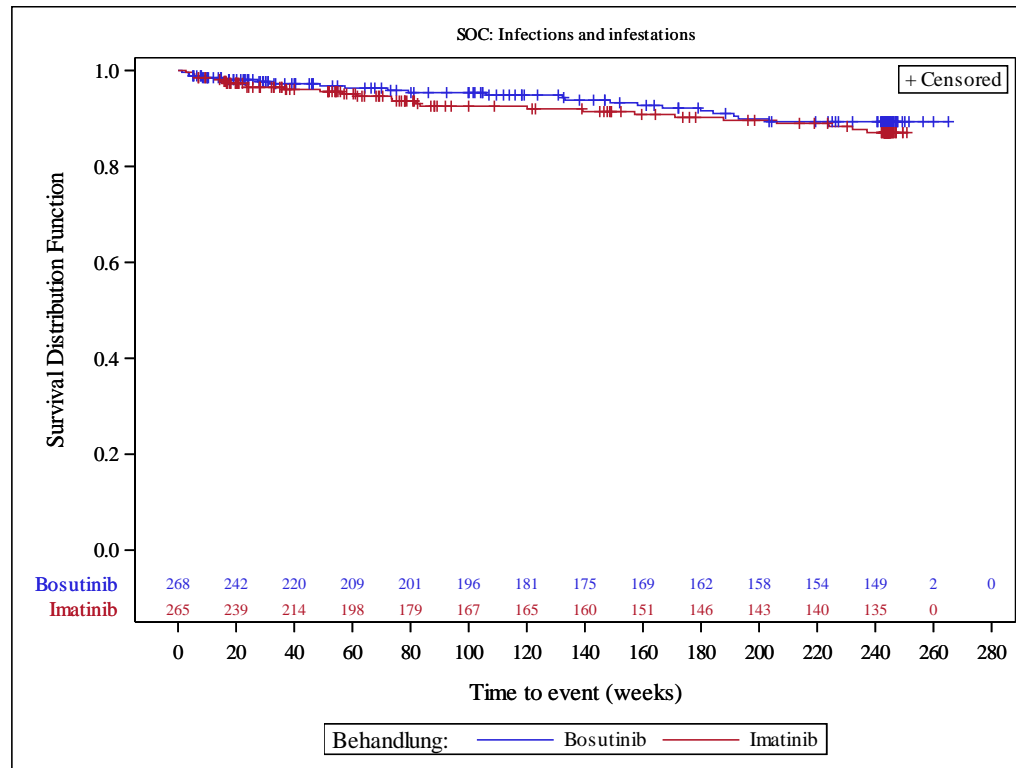


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

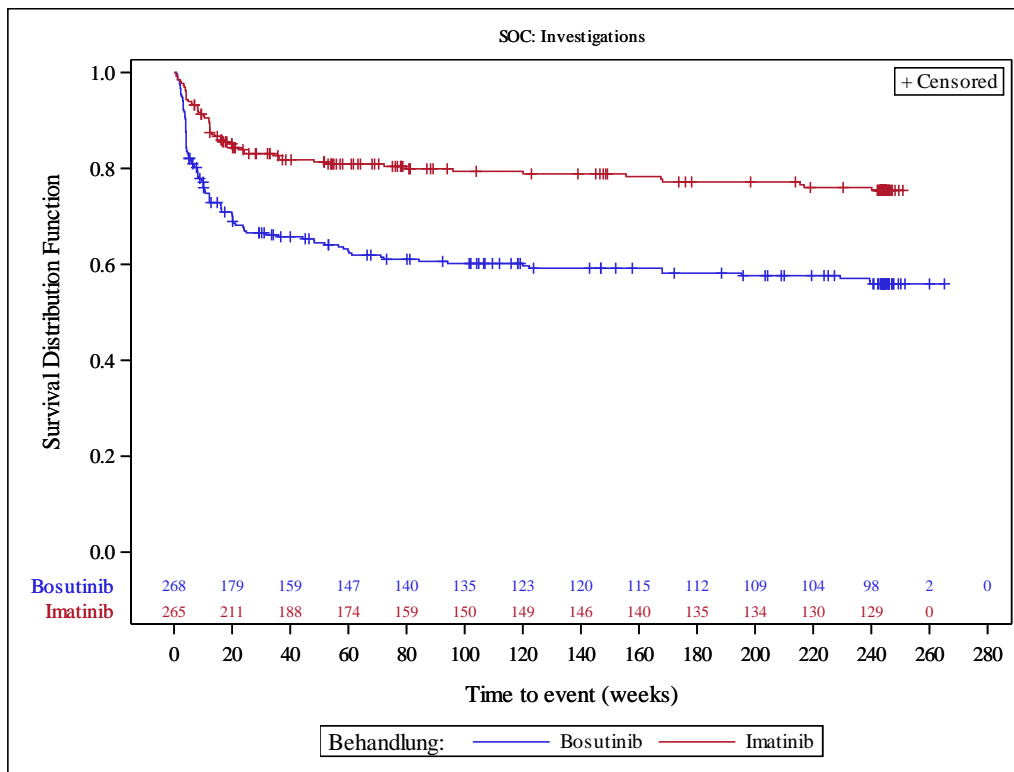
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

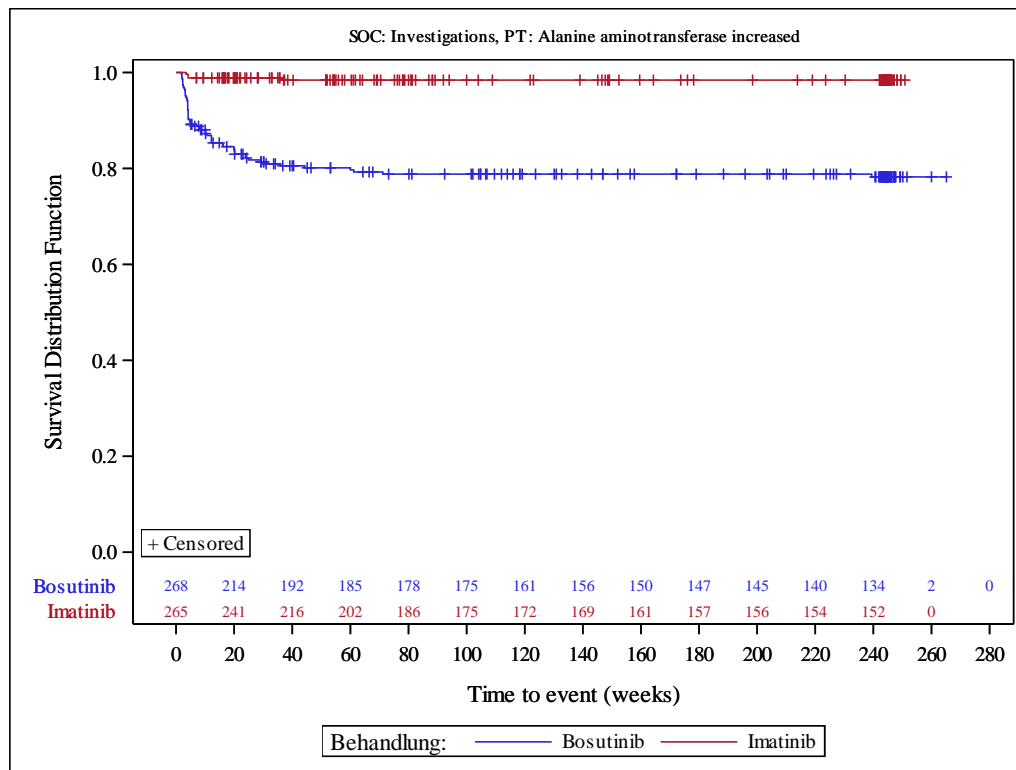
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

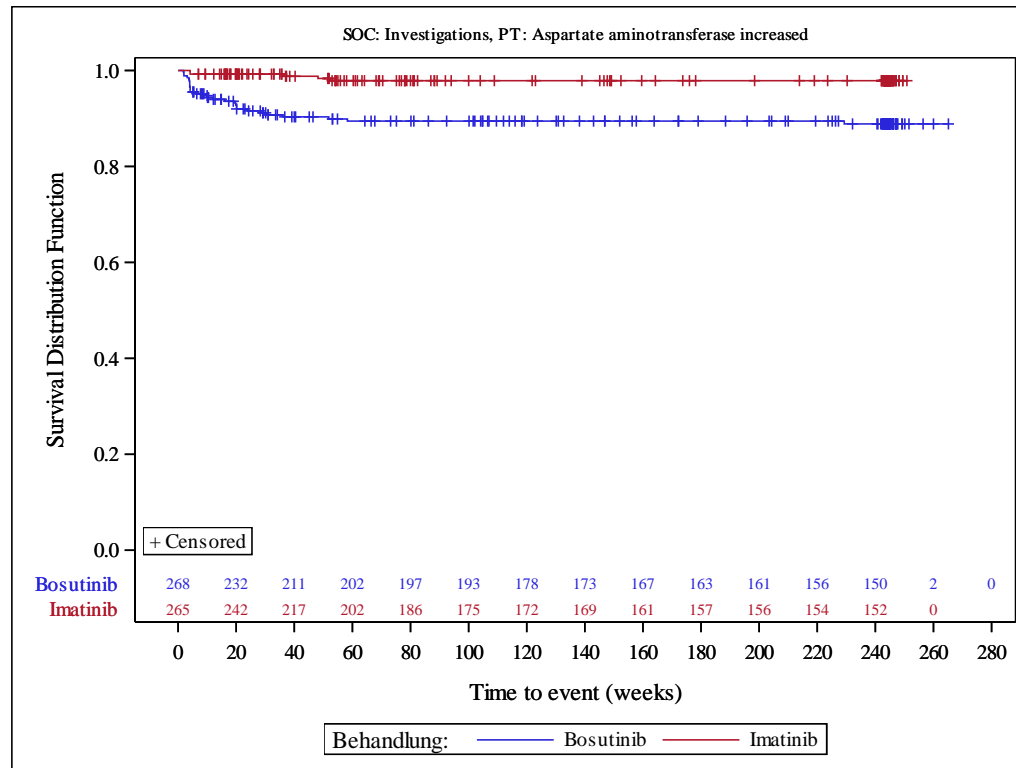
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

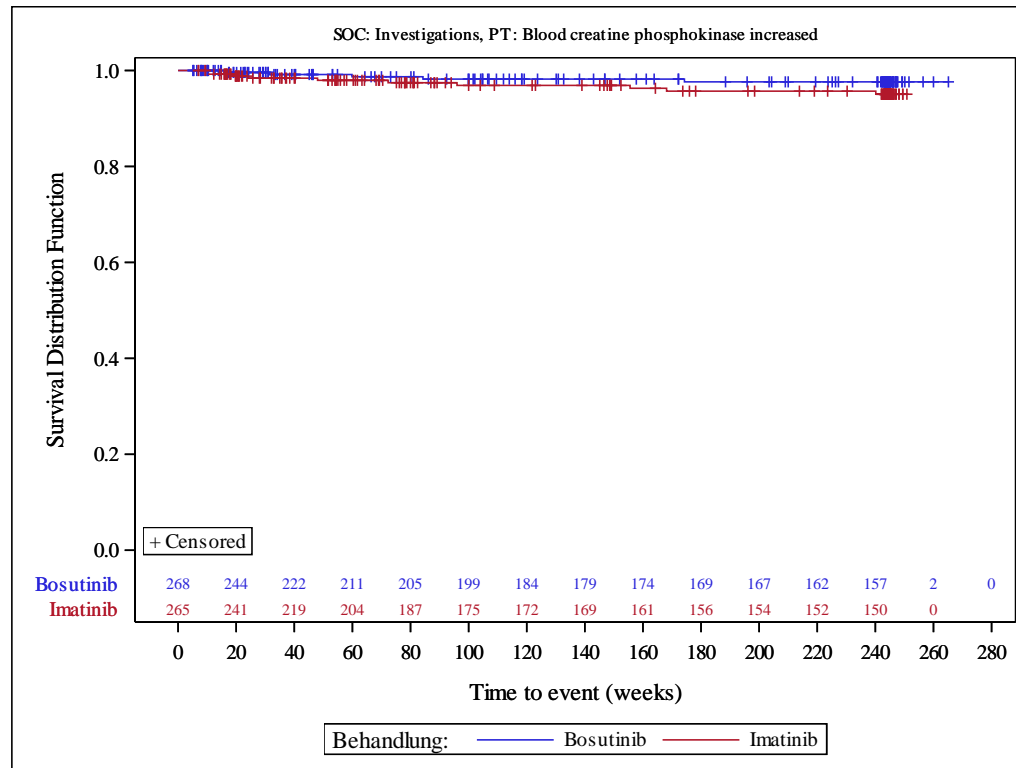
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

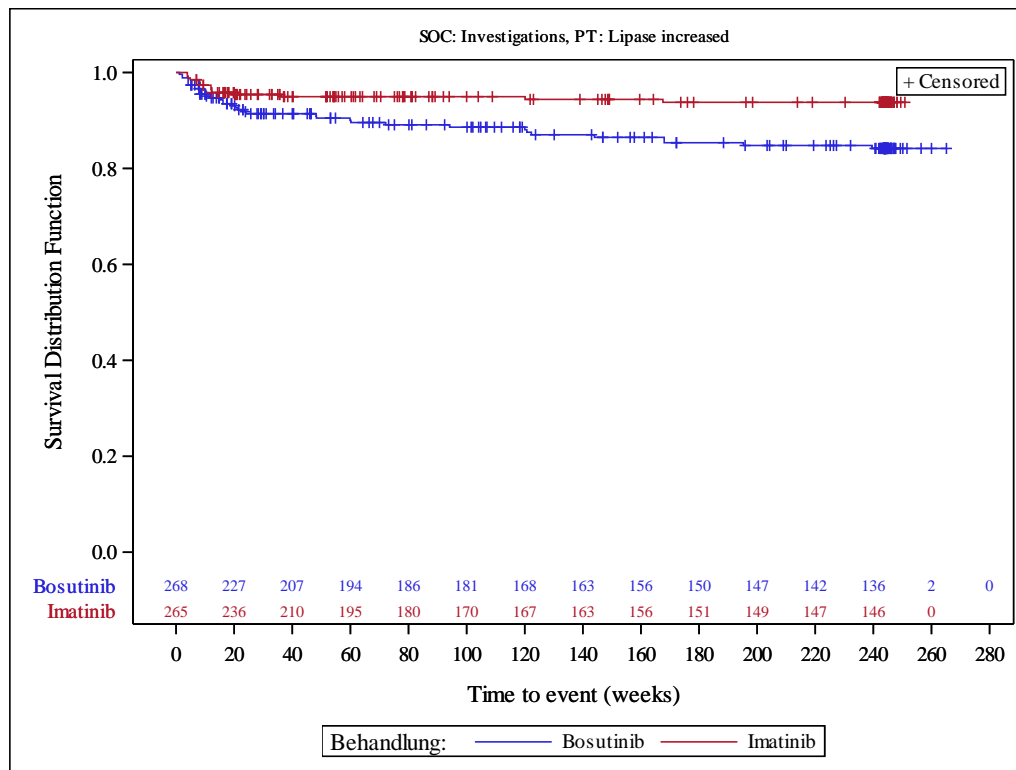
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

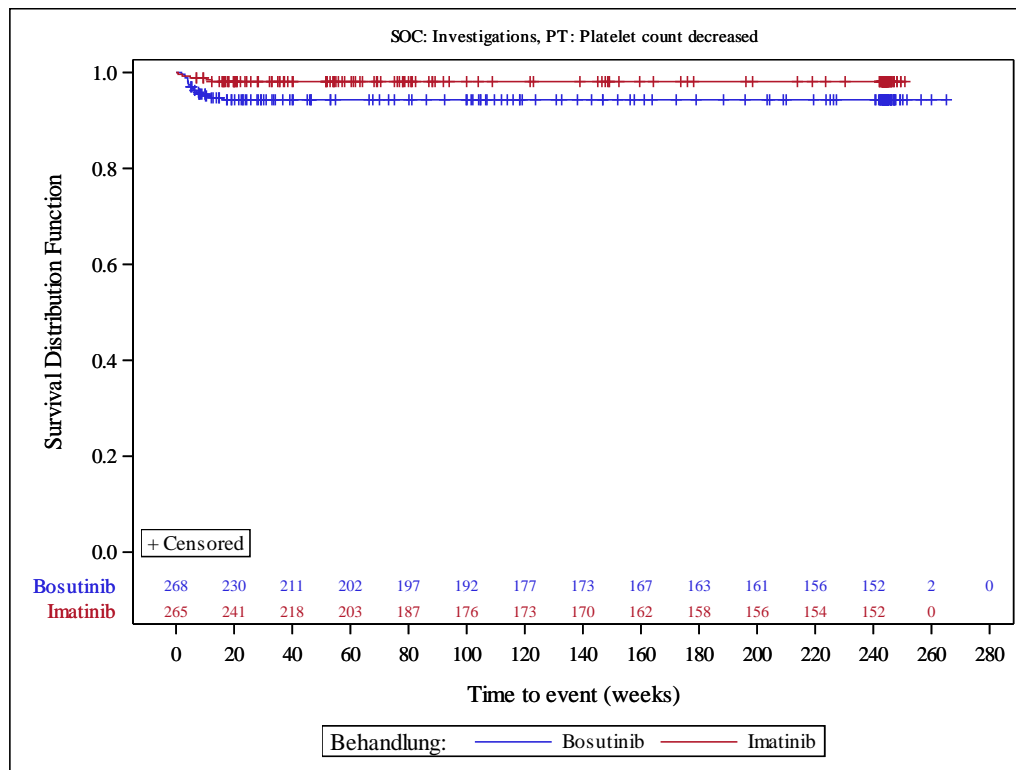
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

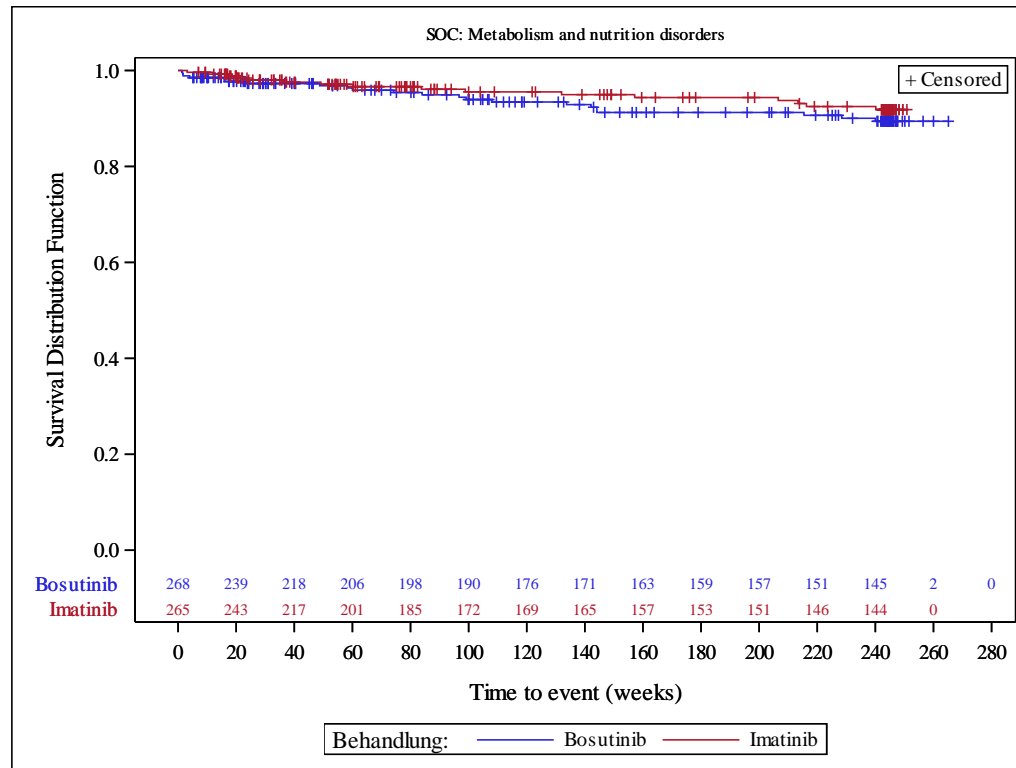
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

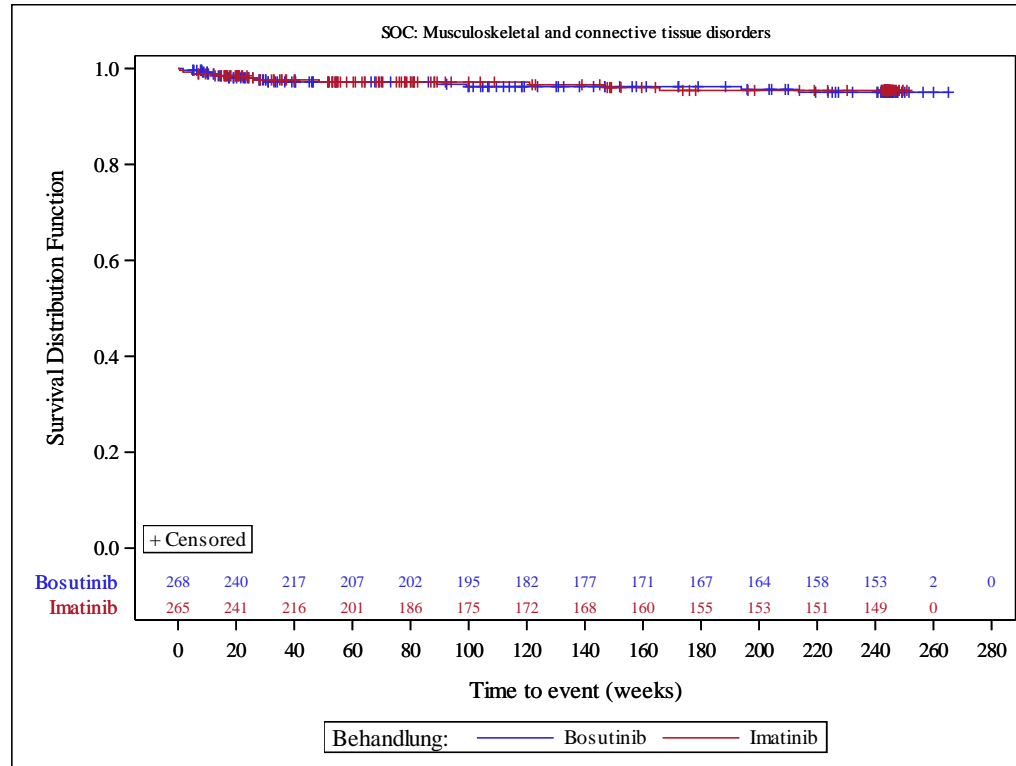


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

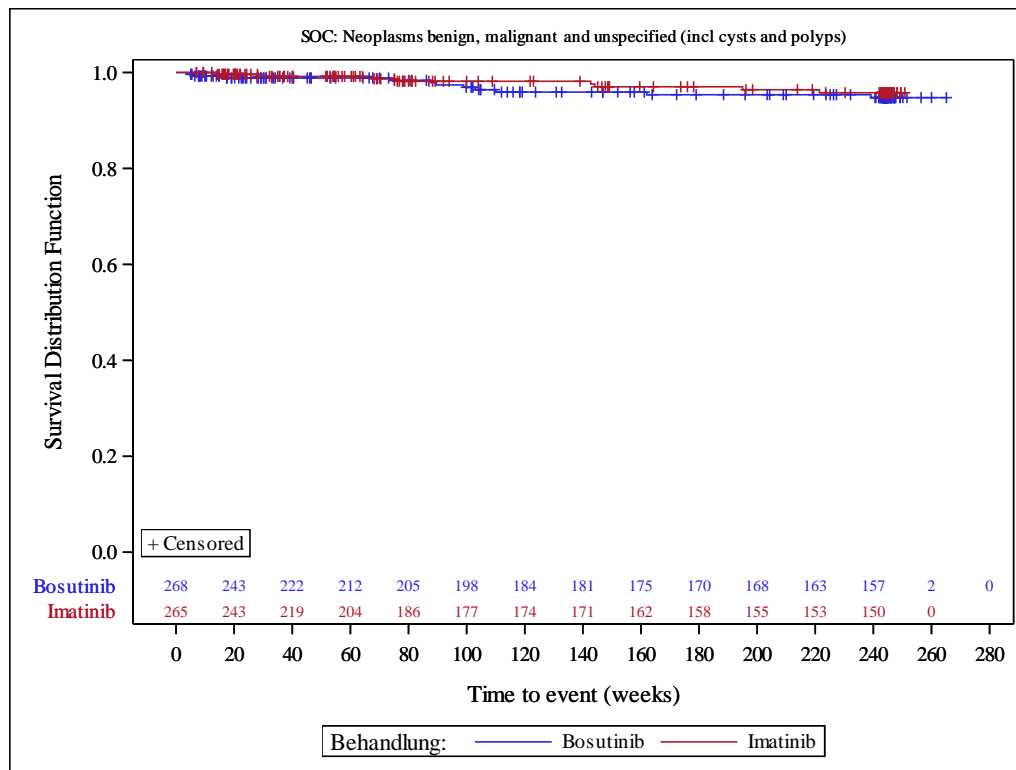
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

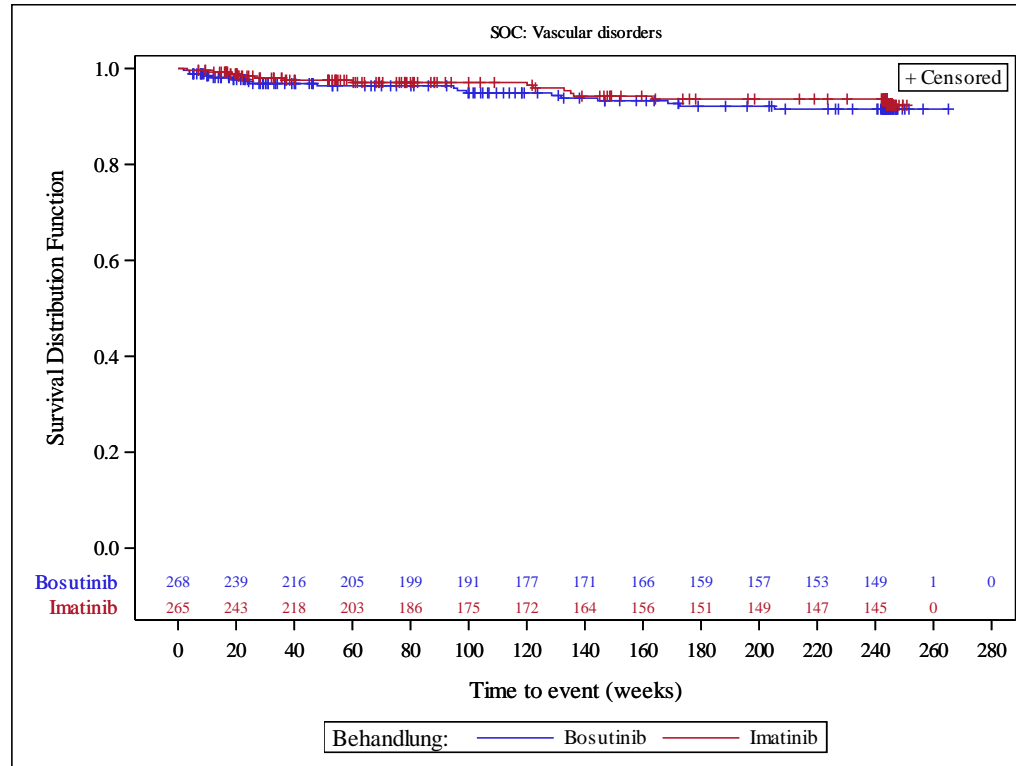
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

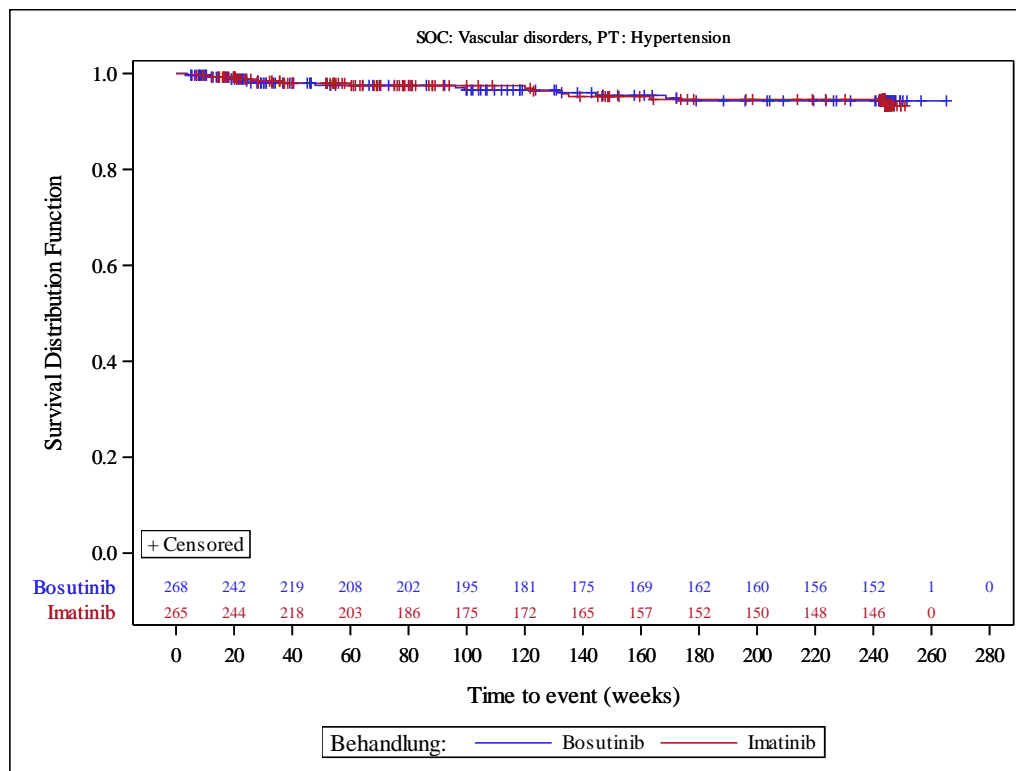
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, FT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Severe (Grade >=3) by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm ≥ 5 percent or ≥ 10 patients) (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE – (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                      |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|-----------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Cardiac disorders      | Number of subjects with events, n (%)               | 17 ( 6.3)            | 1 ( 0.4)            |
|                             | Number of censored subjects, n (%)                  | 251 ( 93.7)          | 264 ( 99.6)         |
|                             | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                             | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                             | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                             | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 16.56 (2.20, 124.54) |                     |
|                             | p-value[c]  | 0.0002               |                     |
|                             | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                             | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 16.52 (2.20, 124.03) |                     |
| p-value[c]                  | 0.0002  |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI)[d]   | 16.81 (2.25, 125.41)                                |                      |                     |
| p-value                     | 0.0059  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI)[d]      | 17.88 (2.36, 135.35)                                |                      |                     |
| p-value                     | 0.0052  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI)[d] | 0.06 (0.03, 0.09)                                   |                      |                     |
| p-value                     | 0.0001  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                          |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Gastrointestinal disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 20 ( 7.5)            | 9 ( 3.4)            |
|                                 | Number of censored subjects, n (%)                  | 248 ( 92.5)          | 256 ( 96.6)         |
|                                 | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                 | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.22 (1.01, 4.87)    |                     |
|                                 | p-value [c]   | 0.0420               |                     |
|                                 | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                 | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.18 (0.99, 4.78)    |                     |
|                                 | p-value [c]   | 0.0469               |                     |
|                                 | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.20 (1.02, 4.74)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0446               |                     |
|                                 | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.29 (1.02, 5.14)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0435               |                     |
|                                 | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.04 (0.00, 0.08)    |                     |
|                                 | p-value   | 0.0373               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT                           |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|----------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Infections and infestations | Number of subjects with events, n (%)               | 26 ( 9.7)            | 25 ( 9.4)           |
|                                  | Number of censored subjects, n (%)                  | 242 ( 90.3)          | 240 ( 90.6)         |
|                                  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                                  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.01 (0.58, 1.76)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.9630               |                     |
|                                  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                                  | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.58, 1.73)    |                     |
|                                  | p-value [c]   | 0.9961               |                     |
|                                  | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.03 (0.61, 1.73)    |                     |
| p-value                          | 0.9164  |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]          | 1.03 (0.58, 1.84)                                   |                      |                     |
| p-value                          | 0.9164  |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]     | 0.00 (-0.05, 0.05)                                  |                      |                     |
| p-value                          | 0.9164  |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT              |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Investigations | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 2 ( 0.8)            |
|                     | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 263 ( 99.2)         |
|                     | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|                     | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                     | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                     | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|                     | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|                     | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.91 (1.07, 22.40)   |                     |
|                     | p-value [c]   | 0.0229               |                     |
|                     | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|                     | Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.97 (1.09, 22.67)   |                     |
|                     | p-value [c]   | 0.0215               |                     |
|                     | Relative Risk (95% CI) [d]                          | 4.94 (1.09, 22.35)   |                     |
|                     | p-value   | 0.0379               |                     |
|                     | Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 5.10 (1.11, 23.49)   |                     |
|                     | p-value   | 0.0367               |                     |
|                     | Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.00, 0.05)    |                     |
|                     | p-value   | 0.0195               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 7 ( 2.6)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 258 ( 97.4)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.34 (0.51, 3.54)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.5478               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.37 (0.52, 3.60)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.5231               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.41 (0.55, 3.66)    |                     |
|  | p-value   | 0.4765               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 1.43 (0.54, 3.81)    |                     |
|  | p-value   | 0.4762               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.01 (-0.02, 0.04)   |                     |
|  | p-value   | 0.4734               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population

| SOC/PT   |   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|--|---|----------------------|---------------------|
| SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 5 ( 1.9)            |
|  | Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 260 ( 98.1)         |
|  | Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
|  | 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.93 (0.66, 5.66)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.2212               |                     |
|  | Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
|  | Hazard Ratio (95% CI)[b]                            | 1.95 (0.67, 5.72)    |                     |
|  | p-value[c]  | 0.2127               |                     |
|  | Relative Risk (95% CI)[d]                           | 1.98 (0.69, 5.71)    |                     |
|  | p-value   | 0.2074               |                     |
|  | Odds Ratio (95% CI)[d]                              | 2.02 (0.68, 5.98)    |                     |
|  | p-value   | 0.2064               |                     |
|  | Risk Difference (95% CI)[d]                         | 0.02 (-0.01, 0.05)   |                     |
|  | p-value   | 0.1964               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

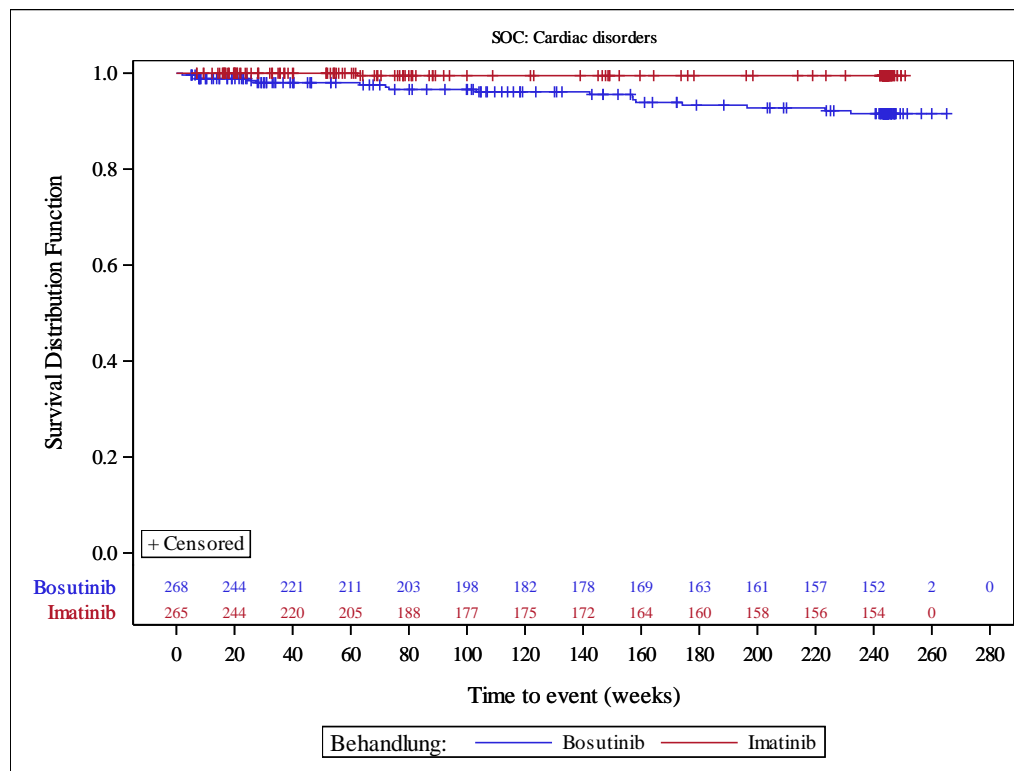
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 5$  percent or  $\geq 10$  patients) (Safety)

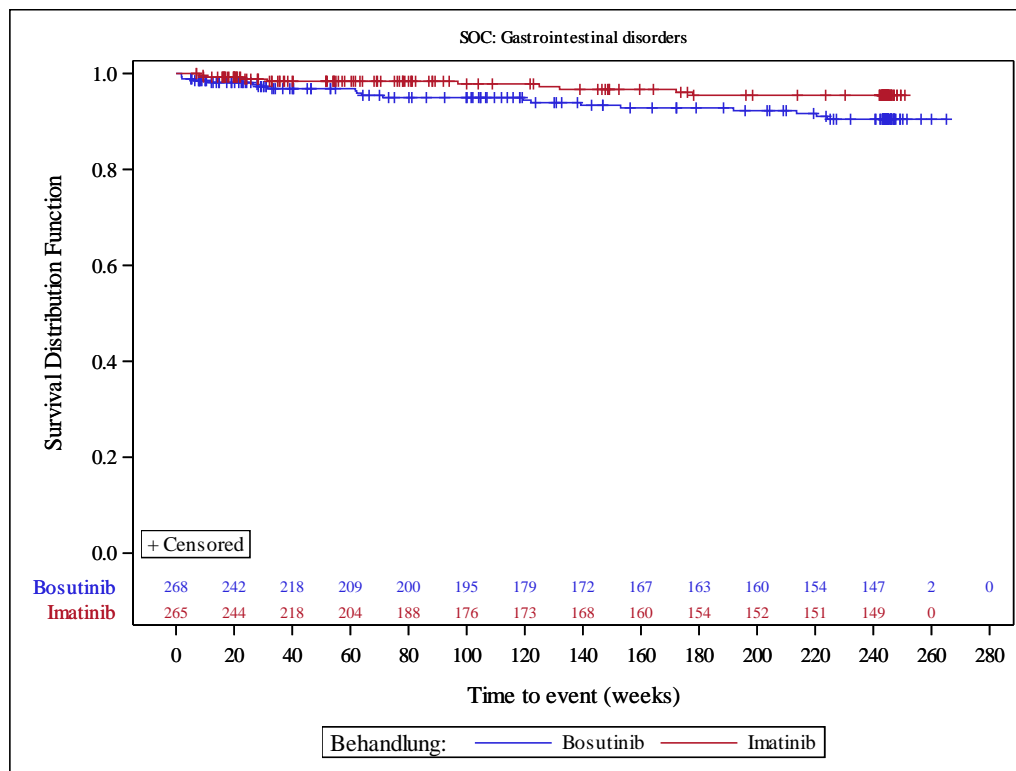
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm  $\geq 5\%$  or  $\geq 10$  patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test;  $\alpha=0.05$ ) and p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

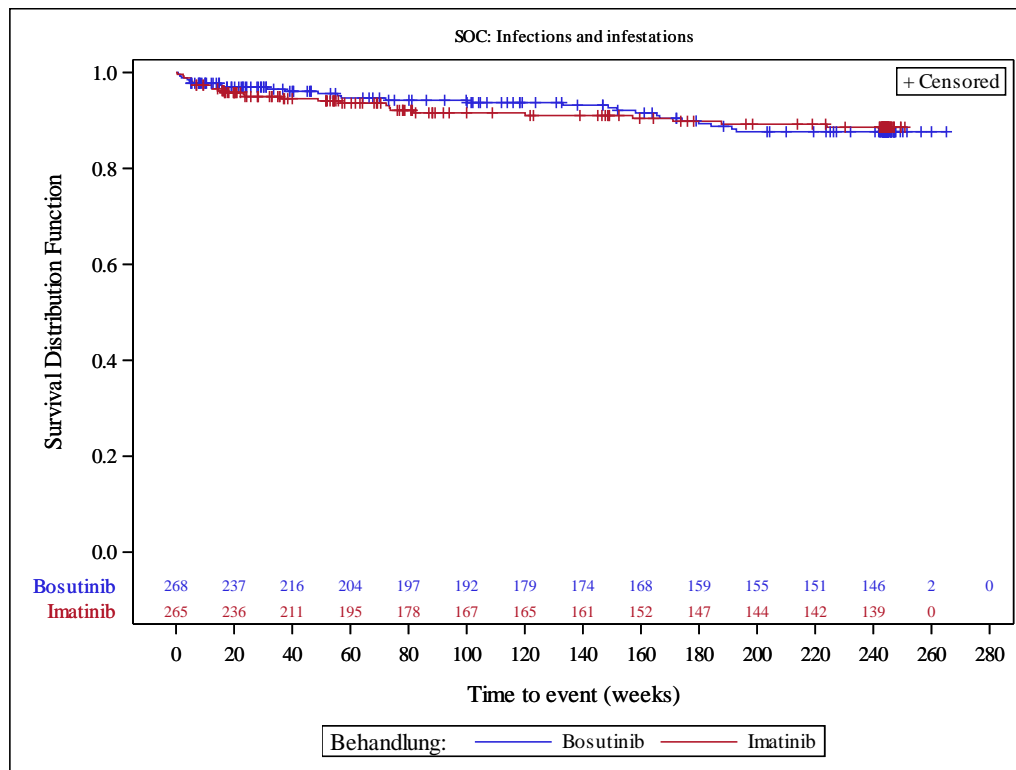
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

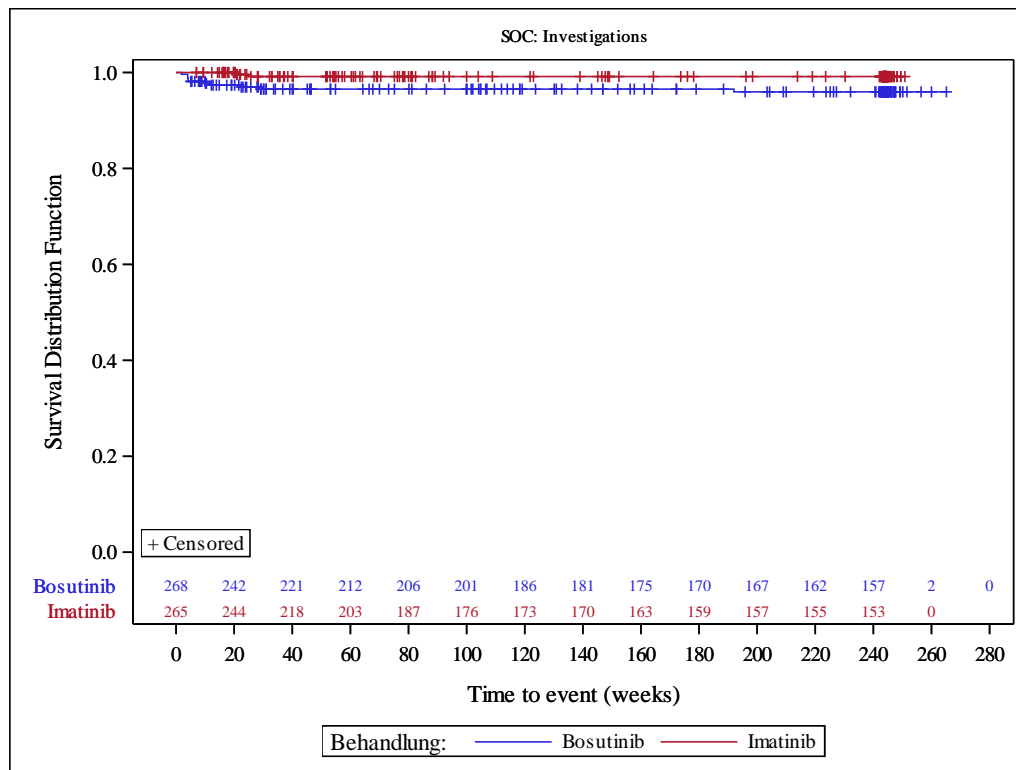
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

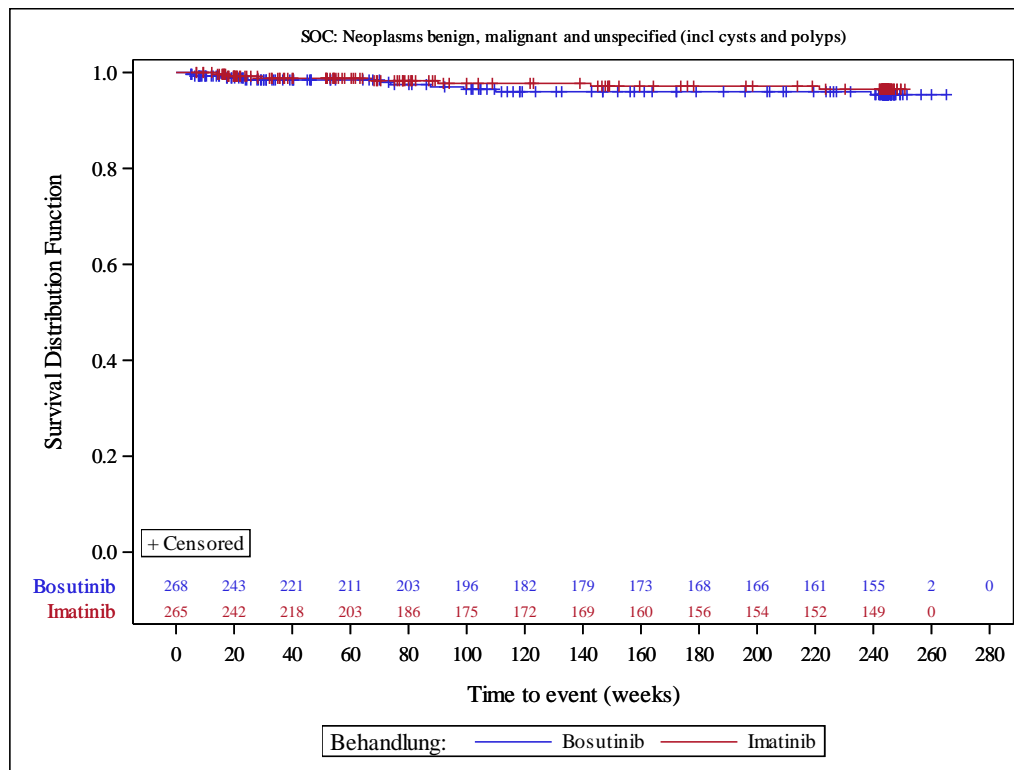
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

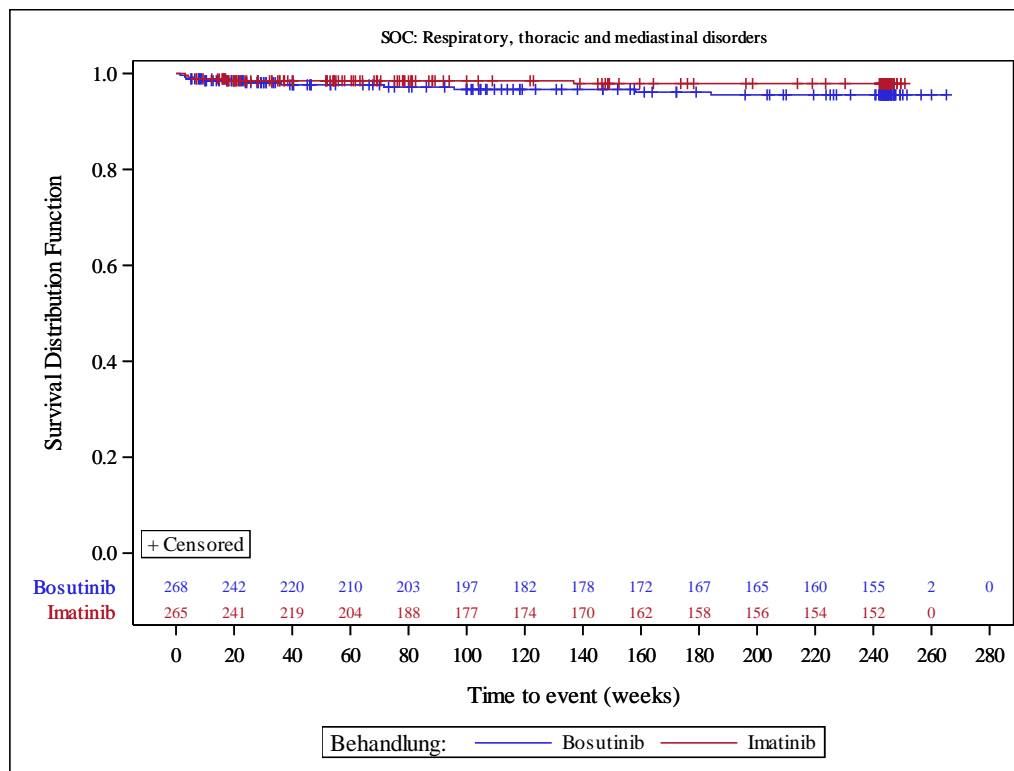
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Frequent Serious Adverse Events by SOC, PT (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients) (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if overall treatment effect significant (stratified Hazard Ratio or log-rank test; alpha=0.05) and p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52 (Anhang): Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest (all grades) (Safety)

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 30 ( 11.2)           | 23 ( 8.7)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 238 ( 88.8)          | 242 ( 91.3)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.29 (0.75, 2.23)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3542               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.28 (0.74, 2.20)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3748               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.29 (0.77, 2.16)    |                     |
| p-value   | 0.3338               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.33 (0.75, 2.35)    |                     |
| p-value   | 0.3332               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.03, 0.08)   |                     |
| p-value   | 0.3313               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 1 ( 0.4)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 264 ( 99.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 9.67 (1.24, 75.62)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0080               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 9.57 (1.22, 74.73)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0083               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 9.89 (1.27, 76.70)   |                     |
| p-value   | 0.0284               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 10.23 (1.30, 80.51)  |                     |
| p-value   | 0.0271               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.01, 0.06)    |                     |
| p-value   | 0.0059               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 4 ( 1.5)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 261 ( 98.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.37 (0.74, 7.56)    |                     |
| p-value [c]   | 0.1340               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.41 (0.76, 7.70)    |                     |
| p-value [c]   | 0.1239               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.47 (0.79, 7.78)    |                     |
| p-value   | 0.1220               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.53 (0.78, 8.17)    |                     |
| p-value   | 0.1208               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.02 (-0.00, 0.05)   |                     |
| p-value   | 0.1071               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 24 ( 9.0)            | 19 ( 7.2)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 244 ( 91.0)          | 246 ( 92.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.27 (0.69, 2.31)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4419               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.24 (0.68, 2.26)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4845               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.25 (0.70, 2.23)    |                     |
| p-value   | 0.4504               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.27 (0.68, 2.38)    |                     |
| p-value   | 0.4501               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.02 (-0.03, 0.06)   |                     |
| p-value   | 0.4487               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 58 ( 21.6)           | 66 ( 24.9)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 210 ( 78.4)          | 199 ( 75.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 232.7 (113.1, NE )   | 163.1 (104.4, NE )  |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.86 (0.60, 1.22)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3940               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.86 (0.60, 1.23)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4042               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.87 (0.64, 1.18)    |                     |
| p-value   | 0.3733               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.83 (0.56, 1.25)    |                     |
| p-value   | 0.3729               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.03 (-0.10, 0.04)  |                     |
| p-value   | 0.3723               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 3 ( 1.1)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 262 ( 98.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.37 (0.93, 12.27)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0500               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.22 (0.89, 11.70)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0602               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 3.30 (0.92, 11.84)   |                     |
| p-value   | 0.0676               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 3.39 (0.92, 12.44)   |                     |
| p-value   | 0.0663               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.00, 0.05)   |                     |
| p-value   | 0.0503               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 4 ( 1.5)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 261 ( 98.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.21 (0.32, 4.52)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7741               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.22 (0.33, 4.56)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7625               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.24 (0.34, 4.55)    |                     |
| p-value   | 0.7501               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.24 (0.33, 4.67)    |                     |
| p-value   | 0.7501               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.02, 0.03)   |                     |
| p-value   | 0.7494               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 57 ( 21.3)           | 65 ( 24.5)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 211 ( 78.7)          | 200 ( 75.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE (124.7, NE )      | 163.1 (104.4, NE )  |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.85 (0.60, 1.22)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3849               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.86 (0.60, 1.23)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4029               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.87 (0.63, 1.19)    |                     |
| p-value   | 0.3712               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.83 (0.55, 1.25)    |                     |
| p-value   | 0.3708               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.03 (-0.10, 0.04)  |                     |
| p-value   | 0.3702               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 16 ( 6.0)            | 6 ( 2.3)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 252 ( 94.0)          | 259 ( 97.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.60 (1.01, 6.65)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0390               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.58 (1.01, 6.60)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0397               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.64 (1.05, 6.63)    |                     |
| p-value   | 0.0395               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.74 (1.06, 7.12)    |                     |
| p-value   | 0.0384               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.04 (0.00, 0.07)    |                     |
| p-value   | 0.0304               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 1 ( 0.4)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 264 ( 99.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.87 (0.57, 41.77)   |                     |
| p-value [c]   | 0.1097               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.78 (0.56, 40.88)   |                     |
| p-value [c]   | 0.1148               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 4.94 (0.58, 42.03)   |                     |
| p-value   | 0.1433               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 5.02 (0.58, 43.25)   |                     |
| p-value   | 0.1421               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.00, 0.03)   |                     |
| p-value   | 0.1013               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 3 ( 1.1)             | 1 ( 0.4)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 265 ( 98.9)          | 264 ( 99.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.90 (0.30, 27.93)   |                     |
| p-value [c]   | 0.3346               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.82 (0.29, 27.12)   |                     |
| p-value [c]   | 0.3481               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.97 (0.31, 28.34)   |                     |
| p-value   | 0.3450               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.99 (0.31, 28.92)   |                     |
| p-value   | 0.3444               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.01, 0.02)   |                     |
| p-value   | 0.3192               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 15 ( 5.6)            | 6 ( 2.3)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 253 ( 94.4)          | 259 ( 97.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.40 (0.93, 6.20)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0616               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.42 (0.94, 6.25)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0583               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.47 (0.97, 6.27)    |                     |
| p-value   | 0.0568               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.56 (0.98, 6.70)    |                     |
| p-value   | 0.0557               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.00, 0.07)    |                     |
| p-value   | 0.0467               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 42 ( 15.7)           | 115 ( 43.4)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 226 ( 84.3)          | 150 ( 56.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | 7.9 ( 4.9, 13.0)    |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE (108.0, NE )     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.26 (0.18, 0.38)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.28 (0.20, 0.40)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.36 (0.26, 0.49)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.24 (0.16, 0.36)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.28 (-0.35, -0.20) |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 2 ( 0.7)             | 2 ( 0.8)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 266 ( 99.3)          | 263 ( 99.2)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.94 (0.13, 6.69)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9497               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.98 (0.14, 6.93)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9806               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.99 (0.14, 6.97)    |                     |
| p-value   | 0.9910               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.99 (0.14, 7.07)    |                     |
| p-value   | 0.9910               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.01, 0.01)  |                     |
| p-value   | 0.9910               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 3 ( 1.1)             | 3 ( 1.1)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 265 ( 98.9)          | 262 ( 98.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.98 (0.20, 4.86)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9792               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.97 (0.20, 4.83)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9752               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.99 (0.20, 4.86)    |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.99 (0.20, 4.94)    |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.02, 0.02)  |                     |
| p-value   | 0.9889               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 40 ( 14.9)           | 115 ( 43.4)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 228 ( 85.1)          | 150 ( 56.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | 7.9 ( 4.9, 13.0)    |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE (108.0, NE )     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.25 (0.17, 0.36)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.26 (0.18, 0.38)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.34 (0.25, 0.47)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.23 (0.15, 0.35)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.28 (-0.36, -0.21) |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 128 ( 47.8)          | 125 ( 47.2)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 140 ( 52.2)          | 140 ( 52.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 4.1 ( 3.1, 6.0)      | 6.1 ( 4.1, 8.1)     |
| Median (95% CI)                                     | 205.3 ( 31.4, NE )   | NE ( 59.6, NE )     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.13 (0.88, 1.45)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3373               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.10 (0.86, 1.41)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4287               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.01 (0.85, 1.21)    |                     |
| p-value   | 0.8913               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.02 (0.73, 1.44)    |                     |
| p-value   | 0.8913               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.08, 0.09)   |                     |
| p-value   | 0.8913               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 4 ( 1.5)             | 6 ( 2.3)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 264 ( 98.5)          | 259 ( 97.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.67 (0.19, 2.36)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5247               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.65 (0.18, 2.31)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5050               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.66 (0.19, 2.31)    |                     |
| p-value   | 0.5147               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.65 (0.18, 2.34)    |                     |
| p-value   | 0.5145               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.01 (-0.03, 0.02)  |                     |
| p-value   | 0.5118               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 50 ( 18.7)           | 59 ( 22.3)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 218 ( 81.3)          | 206 ( 77.7)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE (147.1, NE )      | NE ( 40.3, NE )     |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.87 (0.59, 1.27)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4569               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.85 (0.58, 1.23)    |                     |
| p-value [c]   | 0.3799               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.84 (0.60, 1.17)    |                     |
| p-value   | 0.3029               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.80 (0.53, 1.22)    |                     |
| p-value   | 0.3024               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.04 (-0.10, 0.03)  |                     |
| p-value   | 0.3016               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 126 ( 47.0)          | 109 ( 41.1)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 142 ( 53.0)          | 156 ( 58.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 4.3 ( 3.4, 6.1)      | 9.9 ( 6.1, 13.6)    |
| Median (95% CI)                                     | NE ( 48.0, NE )      | NE (240.3, NE )     |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.31 (1.01, 1.69)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0410               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.28 (0.99, 1.65)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0589               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.14 (0.94, 1.39)    |                     |
| p-value   | 0.1726               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.27 (0.90, 1.79)    |                     |
| p-value   | 0.1717               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.06 (-0.03, 0.14)   |                     |
| p-value   | 0.1706               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 118 ( 44.0)          | 41 ( 15.5)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 150 ( 56.0)          | 224 ( 84.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 8.1 ( 4.3, 12.1)     | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE (165.3, NE )      | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.51 (2.46, 5.01)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.50 (2.45, 4.99)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.85 (2.08, 3.89)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 4.30 (2.85, 6.48)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.29 (0.21, 0.36)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 11 ( 4.1)            | 0 ( 0.0)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 257 ( 95.9)          | 265 (100.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 22.74 (1.35, 383.99) |                     |
| p-value   | 0.0303               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 23.71 (1.39, 404.52) |                     |
| p-value   | 0.0287               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.04 (0.02, 0.06)    |                     |
| p-value   | 0.0007               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 72 ( 26.9)           | 11 ( 4.2)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 196 ( 73.1)          | 254 ( 95.8)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 58.3 ( 20.1, NE )    | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 7.19 (3.81, 13.57)   |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 7.22 (3.83, 13.62)   |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 6.47 (3.51, 11.93)   |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 8.48 (4.38, 16.43)   |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.23 (0.17, 0.29)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 112 ( 41.8)          | 37 ( 14.0)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 156 ( 58.2)          | 228 ( 86.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 10.7 ( 5.9, 20.0)    | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE (215.6, NE )      | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.66 (2.52, 5.31)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.64 (2.51, 5.29)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.99 (2.15, 4.17)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 4.42 (2.90, 6.76)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.28 (0.21, 0.35)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 162 ( 60.4)          | 155 ( 58.5)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 106 ( 39.6)          | 110 ( 41.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 13.7 ( 10.0, 21.3)   | 13.6 ( 9.1, 18.3)   |
| Median (95% CI)                                     | 72.1 ( 48.9, 95.9)   | 69.0 ( 42.6, 97.9)  |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE (192.9, NE )      | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.80, 1.25)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9907               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.02 (0.82, 1.27)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8582               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.03 (0.90, 1.19)    |                     |
| p-value   | 0.6455               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.08 (0.77, 1.53)    |                     |
| p-value   | 0.6454               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.02 (-0.06, 0.10)   |                     |
| p-value   | 0.6453               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 26 ( 9.7)            | 25 ( 9.4)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 242 ( 90.3)          | 240 ( 90.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.01 (0.58, 1.76)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9630               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.58, 1.73)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9961               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.03 (0.61, 1.73)    |                     |
| p-value   | 0.9164               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.03 (0.58, 1.84)    |                     |
| p-value   | 0.9164               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.05, 0.05)   |                     |
| p-value   | 0.9164               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 22 ( 8.2)            | 26 ( 9.8)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 246 ( 91.8)          | 239 ( 90.2)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.81 (0.46, 1.44)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4779               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.80 (0.45, 1.41)    |                     |
| p-value [c]   | 0.4355               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.84 (0.49, 1.44)    |                     |
| p-value   | 0.5189               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.82 (0.45, 1.49)    |                     |
| p-value   | 0.5187               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.02 (-0.06, 0.03)  |                     |
| p-value   | 0.5182               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 155 ( 57.8)          | 146 ( 55.1)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 113 ( 42.2)          | 119 ( 44.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 15.9 ( 11.3, 24.6)   | 14.1 ( 9.7, 20.3)   |
| Median (95% CI)                                     | 79.7 ( 56.9, 105.6)  | 72.3 ( 44.9, 108.1) |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.01 (0.80, 1.27)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9295               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.04 (0.83, 1.30)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7571               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.05 (0.90, 1.22)    |                     |
| p-value   | 0.5236               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.12 (0.79, 1.57)    |                     |
| p-value   | 0.5233               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.06, 0.11)   |                     |
| p-value   | 0.5231               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 105 ( 39.2)          | 69 ( 26.0)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 163 ( 60.8)          | 196 ( 74.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 16.1 ( 7.4, 33.0)    | 83.4 ( 33.6, NE )   |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.68 (1.24, 2.28)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0007               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.66 (1.22, 2.25)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0009               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.50 (1.17, 1.94)    |                     |
| p-value   | 0.0015               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.83 (1.27, 2.64)    |                     |
| p-value   | 0.0013               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.13 (0.05, 0.21)    |                     |
| p-value   | 0.0011               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 2 ( 0.7)             | 0 ( 0.0)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 266 ( 99.3)          | 265 (100.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 4.94 (0.24, 102.50)  |                     |
| p-value   | 0.3015               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 4.98 (0.24, 104.25)  |                     |
| p-value   | 0.3007               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.00, 0.02)   |                     |
| p-value   | 0.1557               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 5 ( 1.9)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 260 ( 98.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.29, 3.46)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9991               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.00 (0.29, 3.46)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9969               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.99 (0.29, 3.38)    |                     |
| p-value   | 0.9857               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.99 (0.28, 3.46)    |                     |
| p-value   | 0.9857               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.02, 0.02)  |                     |
| p-value   | 0.9857               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 105 ( 39.2)          | 68 ( 25.7)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 163 ( 60.8)          | 197 ( 74.3)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 17.6 ( 8.3, 33.3)    | 84.3 ( 34.6, NE )   |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.71 (1.26, 2.32)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0005               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.68 (1.24, 2.29)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0007               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.53 (1.18, 1.97)    |                     |
| p-value   | 0.0011               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.87 (1.29, 2.70)    |                     |
| p-value   | 0.0009               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.14 (0.06, 0.21)    |                     |
| p-value   | 0.0008               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 9 ( 3.4)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 256 ( 96.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.72 (0.27, 1.92)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5046               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.74 (0.27, 1.98)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5403               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.77 (0.29, 2.03)    |                     |
| p-value   | 0.5969               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.76 (0.28, 2.08)    |                     |
| p-value   | 0.5968               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.01 (-0.04, 0.02)  |                     |
| p-value   | 0.5959               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 1 ( 0.4)             | 0 ( 0.0)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 267 ( 99.6)          | 265 (100.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.97 (0.12, 72.49)   |                     |
| p-value   | 0.5049               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.98 (0.12, 73.42)   |                     |
| p-value   | 0.5046               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.00, 0.01)   |                     |
| p-value   | 0.3164               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 0 ( 0.0)             | 0 ( 0.0)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 268 (100.0)          | 265 (100.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | NE                   |                     |
| p-value   |                      |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | NE                   |                     |
| p-value   |                      |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | NE                   |                     |
| p-value   |                      |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 9 ( 3.4)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 256 ( 96.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.72 (0.27, 1.92)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5046               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.74 (0.27, 1.98)    |                     |
| p-value [c]   | 0.5403               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.77 (0.29, 2.03)    |                     |
| p-value   | 0.5969               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.76 (0.28, 2.08)    |                     |
| p-value   | 0.5968               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.01 (-0.04, 0.02)  |                     |
| p-value   | 0.5959               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
Overall Study Population

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 214 ( 79.9)          | 163 ( 61.5)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 54 ( 20.1)           | 102 ( 38.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 0.3 ( 0.1, 0.3)      | 1.0 ( 0.6, 2.3)     |
| Median (95% CI)                                     | 1.1 ( 0.9, 1.4)      | 22.9 ( 8.7, 61.1)   |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 21.0 ( 4.9, 135.6)   | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.01 (1.63, 2.48)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.87 (1.52, 2.29)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.30 (1.16, 1.45)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.48 (1.68, 3.65)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.18 (0.11, 0.26)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 5 ( 1.9)             | 1 ( 0.4)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 263 ( 98.1)          | 264 ( 99.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.71 (0.55, 40.39)   |                     |
| p-value [c]   | 0.1190               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.94 (0.58, 42.25)   |                     |
| p-value [c]   | 0.1058               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 4.94 (0.58, 42.03)   |                     |
| p-value   | 0.1433               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 5.02 (0.58, 43.25)   |                     |
| p-value   | 0.1421               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.00, 0.03)   |                     |
| p-value   | 0.1013               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 24 ( 9.0)            | 3 ( 1.1)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 244 ( 91.0)          | 262 ( 98.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 8.19 (2.47, 27.22)   |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 8.17 (2.46, 27.12)   |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 7.91 (2.41, 25.95)   |                     |
| p-value   | 0.0006               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 8.59 (2.55, 28.89)   |                     |
| p-value   | 0.0005               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.08 (0.04, 0.11)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 209 ( 78.0)          | 163 ( 61.5)         |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 59 ( 22.0)           | 102 ( 38.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | 0.3 ( 0.1, 0.3)      | 1.0 ( 0.6, 2.3)     |
| Median (95% CI)                                     | 1.3 ( 1.0, 1.6)      | 22.9 ( 8.7, 61.1)   |
| 75%-ile (95% CI)                                    | 50.7 ( 7.0, NE )     | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.89 (1.53, 2.33)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.78 (1.45, 2.19)    |                     |
| p-value [c]   | <.0001               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.27 (1.13, 1.42)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.22 (1.52, 3.24)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.16 (0.09, 0.24)    |                     |
| p-value   | <.0001               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 20 ( 7.5)            | 9 ( 3.4)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 248 ( 92.5)          | 256 ( 96.6)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.23 (1.01, 4.89)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0408               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.18 (0.99, 4.79)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0464               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.20 (1.02, 4.74)    |                     |
| p-value   | 0.0446               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.29 (1.02, 5.14)    |                     |
| p-value   | 0.0435               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.04 (0.00, 0.08)    |                     |
| p-value   | 0.0373               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 12 ( 4.5)            | 3 ( 1.1)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 256 ( 95.5)          | 262 ( 98.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.91 (1.10, 13.86)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0229               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.85 (1.09, 13.64)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0245               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 3.96 (1.13, 13.86)   |                     |
| p-value   | 0.0316               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 4.09 (1.14, 14.68)   |                     |
| p-value   | 0.0305               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.01, 0.06)    |                     |
| p-value   | 0.0185               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 10 ( 3.7)            | 2 ( 0.8)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 258 ( 96.3)          | 263 ( 99.2)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.94 (1.08, 22.55)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0224               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 4.81 (1.05, 21.93)   |                     |
| p-value [c]   | 0.0250               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 4.94 (1.09, 22.35)   |                     |
| p-value   | 0.0379               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 5.10 (1.11, 23.49)   |                     |
| p-value   | 0.0367               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.00, 0.05)    |                     |
| p-value   | 0.0195               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 17 ( 6.3)            | 8 ( 3.0)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 251 ( 93.7)          | 257 ( 97.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.13 (0.92, 4.93)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0717               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 2.08 (0.90, 4.81)    |                     |
| p-value [c]   | 0.0816               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 2.10 (0.92, 4.79)    |                     |
| p-value   | 0.0770               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 2.18 (0.92, 5.13)    |                     |
| p-value   | 0.0758               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (-0.00, 0.07)   |                     |
| p-value   | 0.0681               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 28 ( 10.4)           | 29 ( 10.9)          |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 240 ( 89.6)          | 236 ( 89.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.89 (0.53, 1.50)    |                     |
| p-value [c]   | 0.6638               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.92 (0.55, 1.55)    |                     |
| p-value [c]   | 0.7529               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.95 (0.58, 1.56)    |                     |
| p-value   | 0.8531               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.95 (0.55, 1.64)    |                     |
| p-value   | 0.8531               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.06, 0.05)  |                     |
| p-value   | 0.8531               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 2 ( 0.7)             | 0 ( 0.0)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 266 ( 99.3)          | 265 (100.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 4.94 (0.24, 102.50)  |                     |
| p-value   | 0.3015               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 4.98 (0.24, 104.25)  |                     |
| p-value   | 0.3007               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.00, 0.02)   |                     |
| p-value   | 0.1557               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 13 ( 4.9)            | 12 ( 4.5)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 255 ( 95.1)          | 253 ( 95.5)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.07 (0.49, 2.34)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8741               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.05 (0.48, 2.29)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9087               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.07 (0.50, 2.30)    |                     |
| p-value   | 0.8603               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.07 (0.48, 2.40)    |                     |
| p-value   | 0.8603               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.00 (-0.03, 0.04)   |                     |
| p-value   | 0.8602               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 21 ( 7.8)            | 21 ( 7.9)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 247 ( 92.2)          | 244 ( 92.1)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.88 (0.48, 1.62)    |                     |
| p-value [c]   | 0.6800               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 0.94 (0.51, 1.73)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8484               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 0.99 (0.55, 1.77)    |                     |
| p-value   | 0.9697               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 0.99 (0.53, 1.86)    |                     |
| p-value   | 0.9697               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | -0.00 (-0.05, 0.04)  |                     |
| p-value   | 0.9697               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 28 ( 10.4)           | 26 ( 9.8)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 240 ( 89.6)          | 239 ( 90.2)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.03 (0.60, 1.76)    |                     |
| p-value [c]   | 0.9062               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.04 (0.61, 1.77)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8857               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.06 (0.64, 1.77)    |                     |
| p-value   | 0.8077               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.07 (0.61, 1.88)    |                     |
| p-value   | 0.8077               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.04, 0.06)   |                     |
| p-value   | 0.8076               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 0 ( 0.0)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 265 (100.0)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | NE                   |                     |
| p-value [c]   |                      |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 14.83 (0.85, 258.40) |                     |
| p-value   | 0.0644               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 15.23 (0.87, 268.01) |                     |
| p-value   | 0.0627               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.03 (0.01, 0.05)    |                     |
| p-value   | 0.0073               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 7 ( 2.6)             | 2 ( 0.8)            |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 261 ( 97.4)          | 263 ( 99.2)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.25 (0.68, 15.68)   |                     |
| p-value [c]   | 0.1194               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 3.30 (0.69, 15.90)   |                     |
| p-value [c]   | 0.1142               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 3.46 (0.73, 16.51)   |                     |
| p-value   | 0.1193               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 3.53 (0.73, 17.14)   |                     |
| p-value   | 0.1181               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.02 (-0.00, 0.04)   |                     |
| p-value   | 0.0943               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population

|   | Bosutinib<br>(N=268) | Imatinib<br>(N=265) |
|---|----------------------|---------------------|
| Number of subjects with events, n (%)               | 26 ( 9.7)            | 24 ( 9.1)           |
| Number of censored subjects, n (%)                  | 242 ( 90.3)          | 241 ( 90.9)         |
| Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks) [a] |                      |                     |
| 25%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Median (95% CI)                                     | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| 75%-ile (95% CI)                                    | NE ( NE, NE )        | NE ( NE, NE )       |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (stratified)        |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.04 (0.60, 1.82)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8829               |                     |
| Analysis Bosutinib vs. Imatinib (unstratified)      |                      |                     |
| Hazard Ratio (95% CI) [b]                           | 1.05 (0.60, 1.82)    |                     |
| p-value [c]   | 0.8707               |                     |
| Relative Risk (95% CI) [d]                          | 1.07 (0.63, 1.82)    |                     |
| p-value   | 0.7985               |                     |
| Odds Ratio (95% CI) [d]                             | 1.08 (0.60, 1.93)    |                     |
| p-value   | 0.7985               |                     |
| Risk Difference (95% CI) [d]                        | 0.01 (-0.04, 0.06)   |                     |
| p-value   | 0.7984               |                     |

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.

[a] Kaplan-Meier estimate with 95% CI based on Brookmeyer-Crowley log(-log) transformation.

[b] The hazard ratio (95% CI) are based on the treatment effect (Bosutinib compared with Imatinib) in a Cox proportional hazards model for the hazard of the respective event.

[c] 2-sided Log-rank test is used.

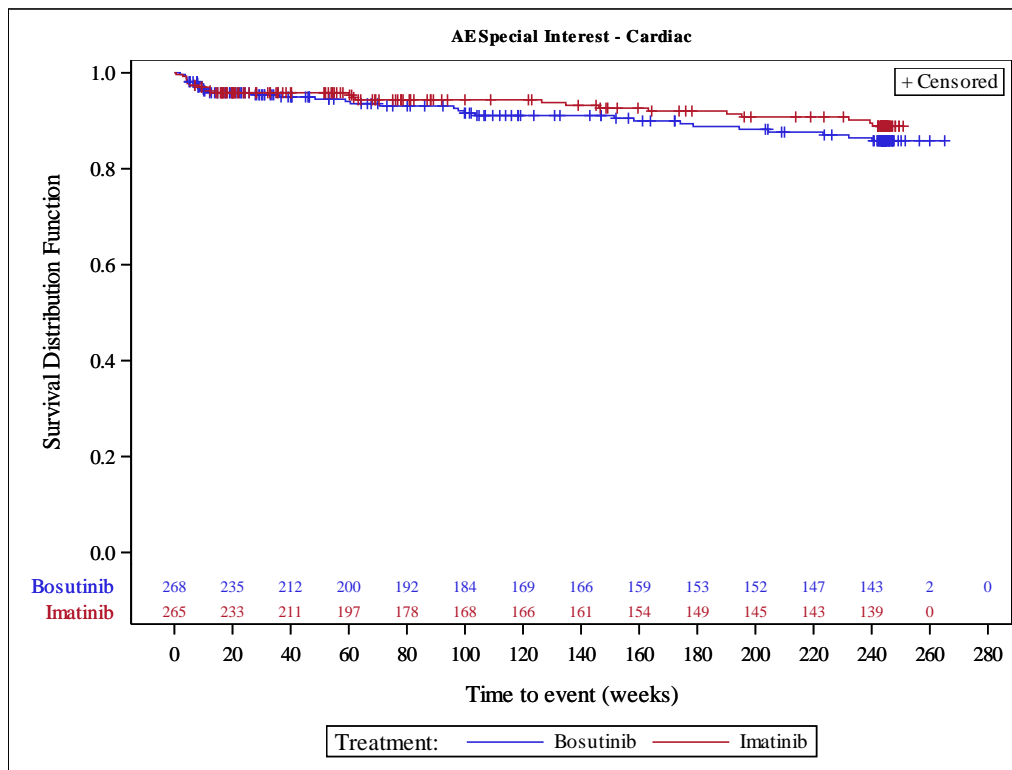
Stratification factors: Sokal risk group at randomization and region.

[d] Mantel-Haenszel method used. Confidence limits and p-value calculated using normal approximation (Wald).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest (all grades) (Safety)

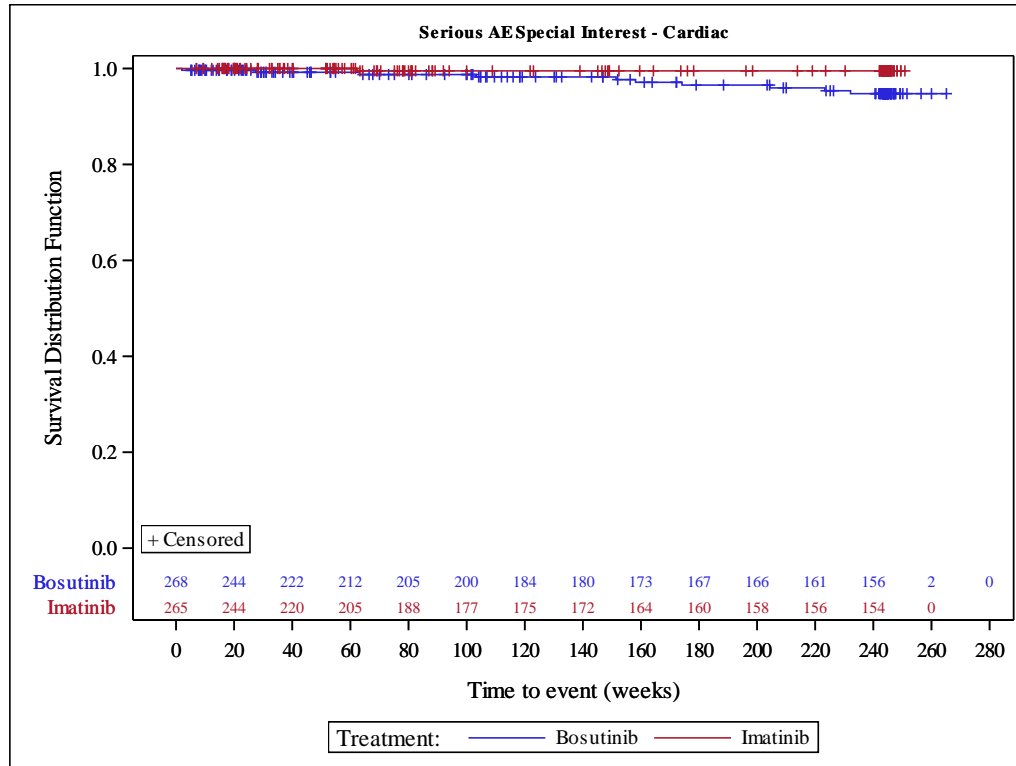
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

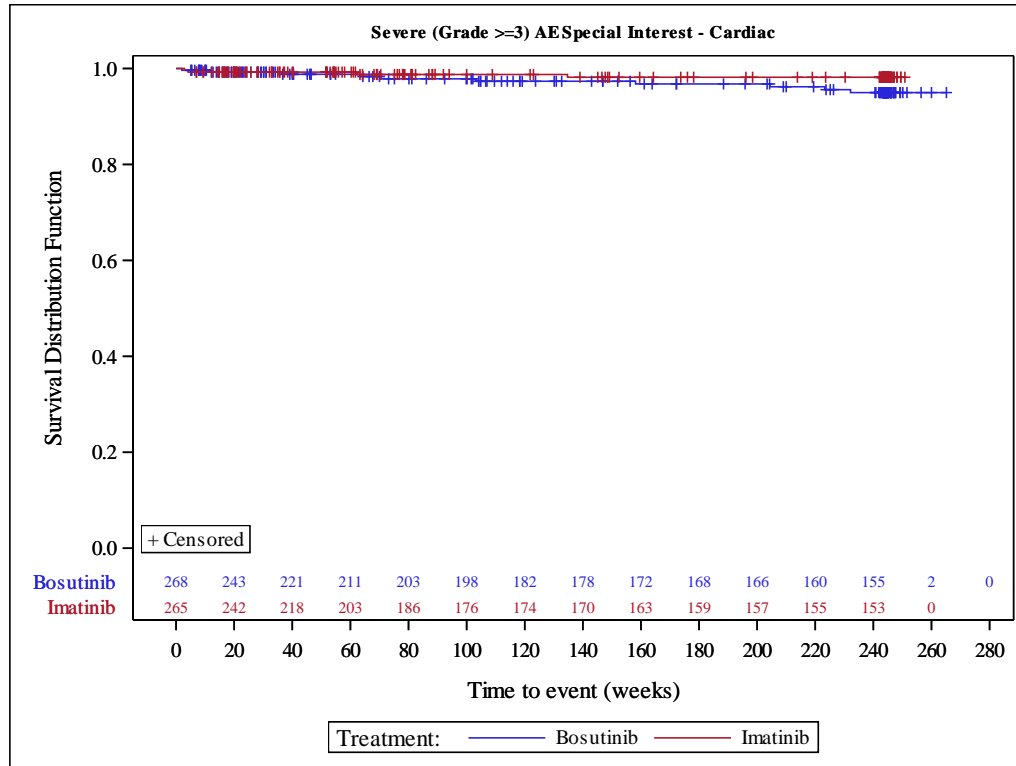
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

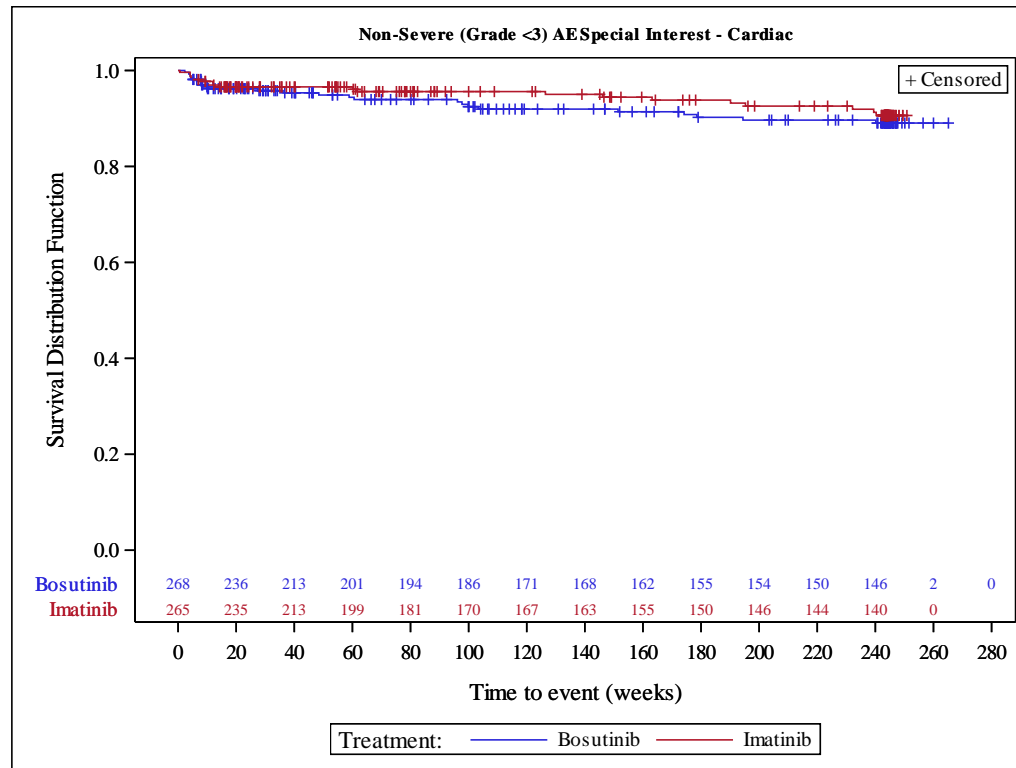
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Cardiac (Safety)  
 Safety Population

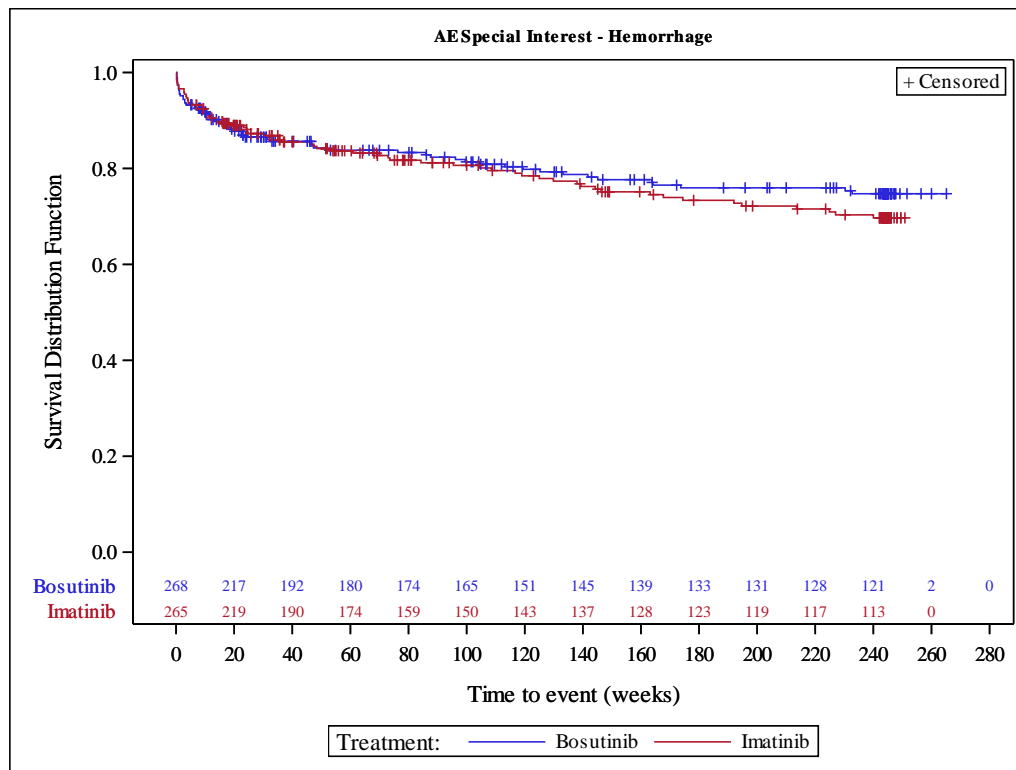


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

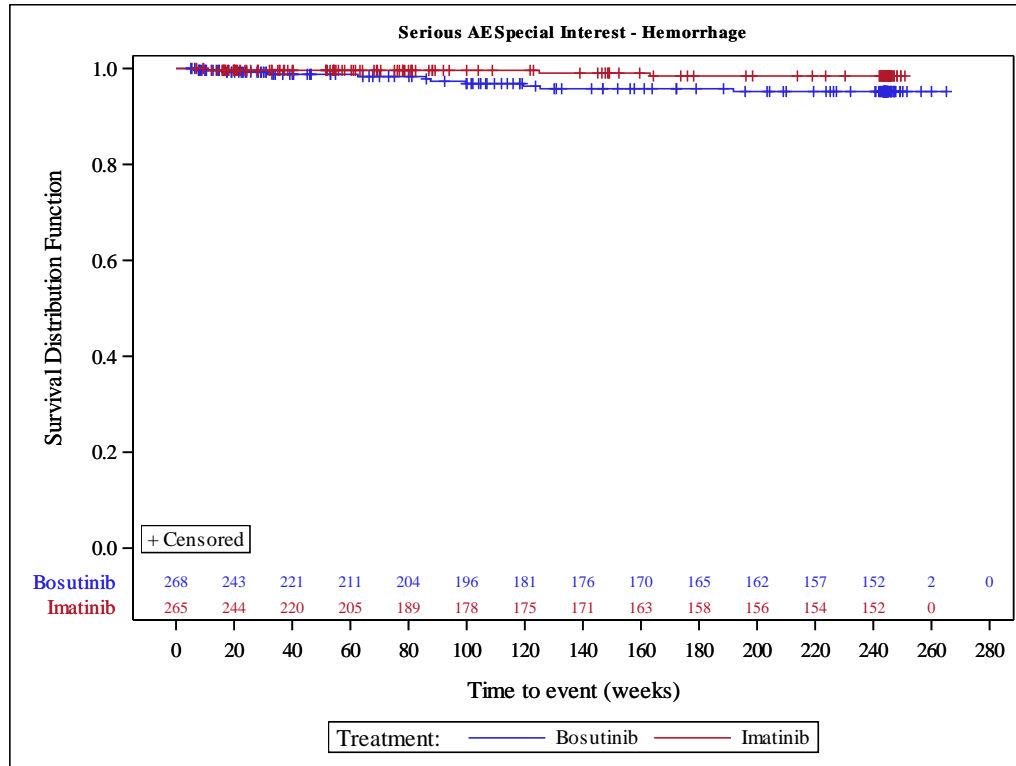
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

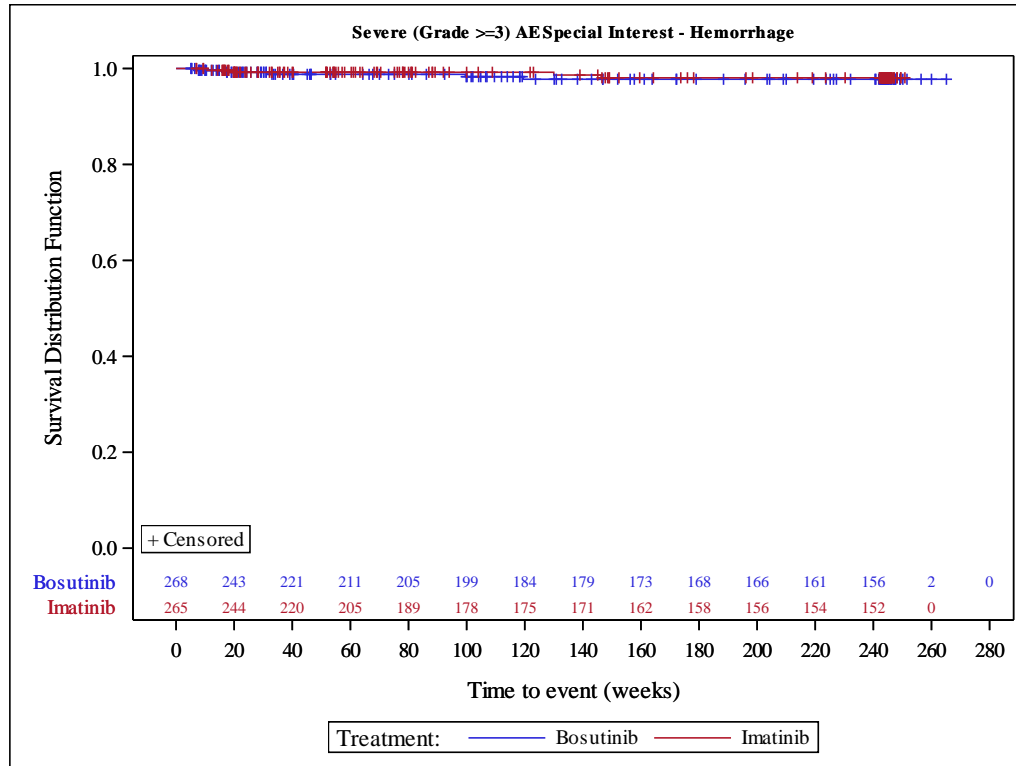
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

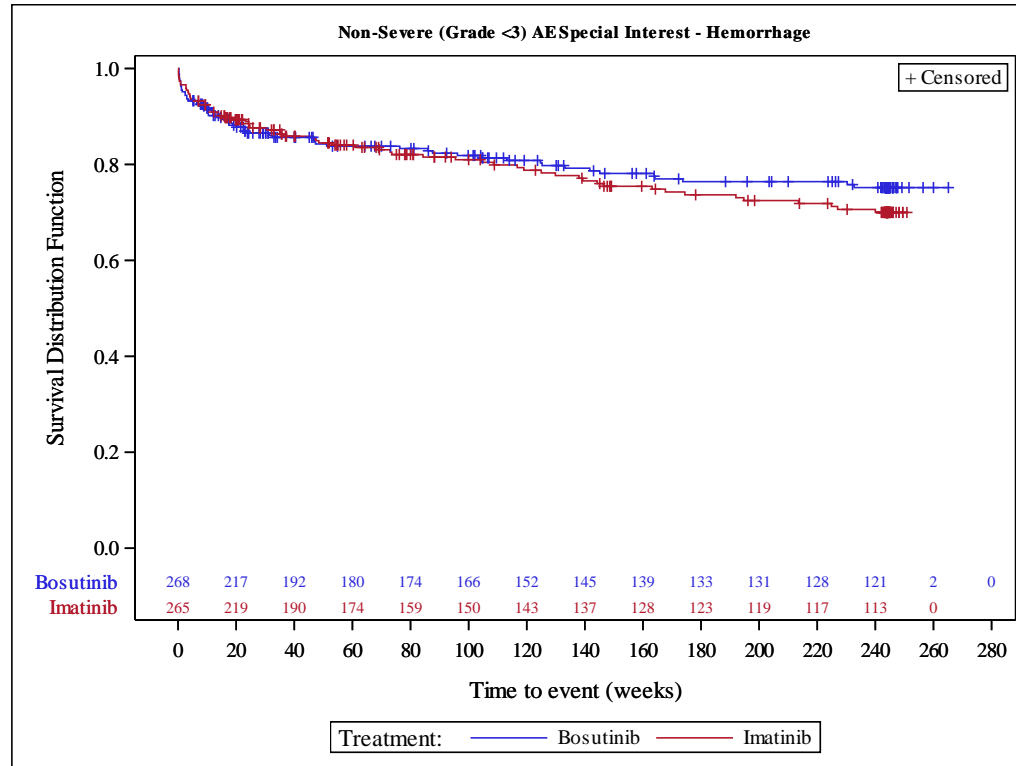
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

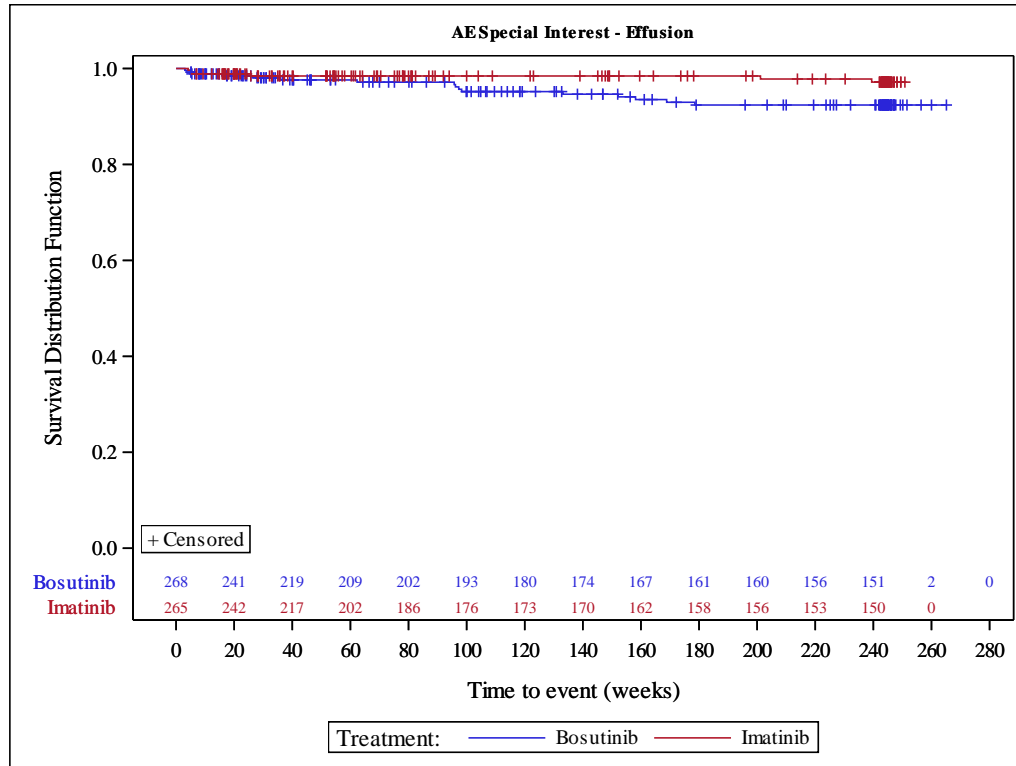
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Hemorrhage (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

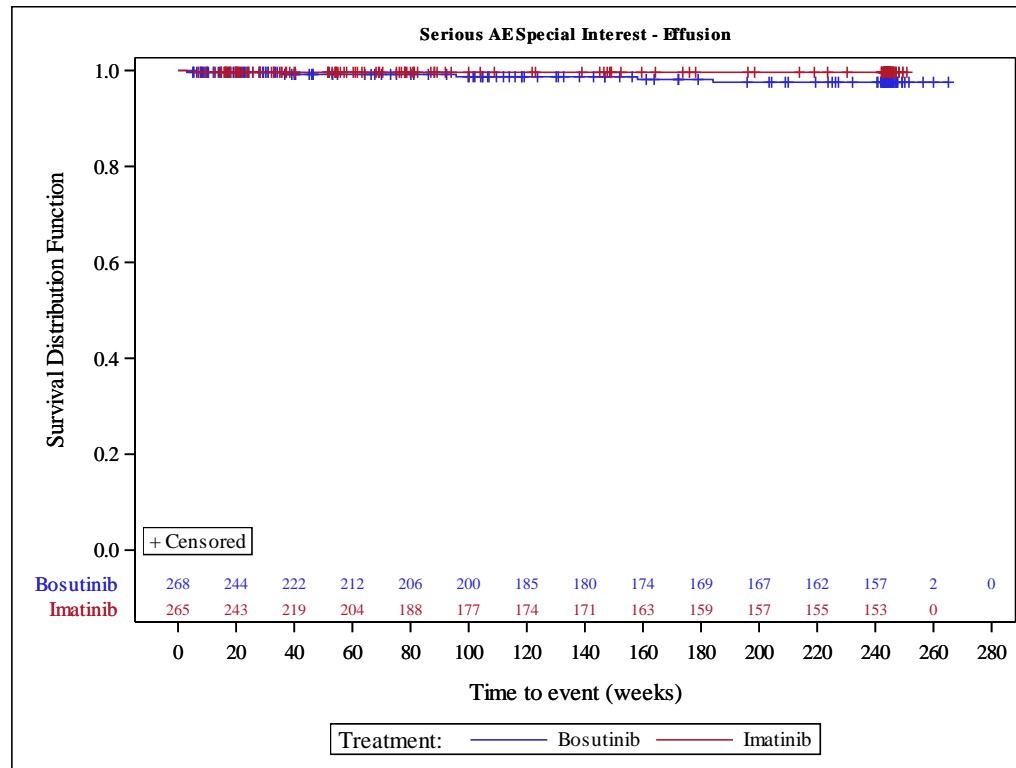
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

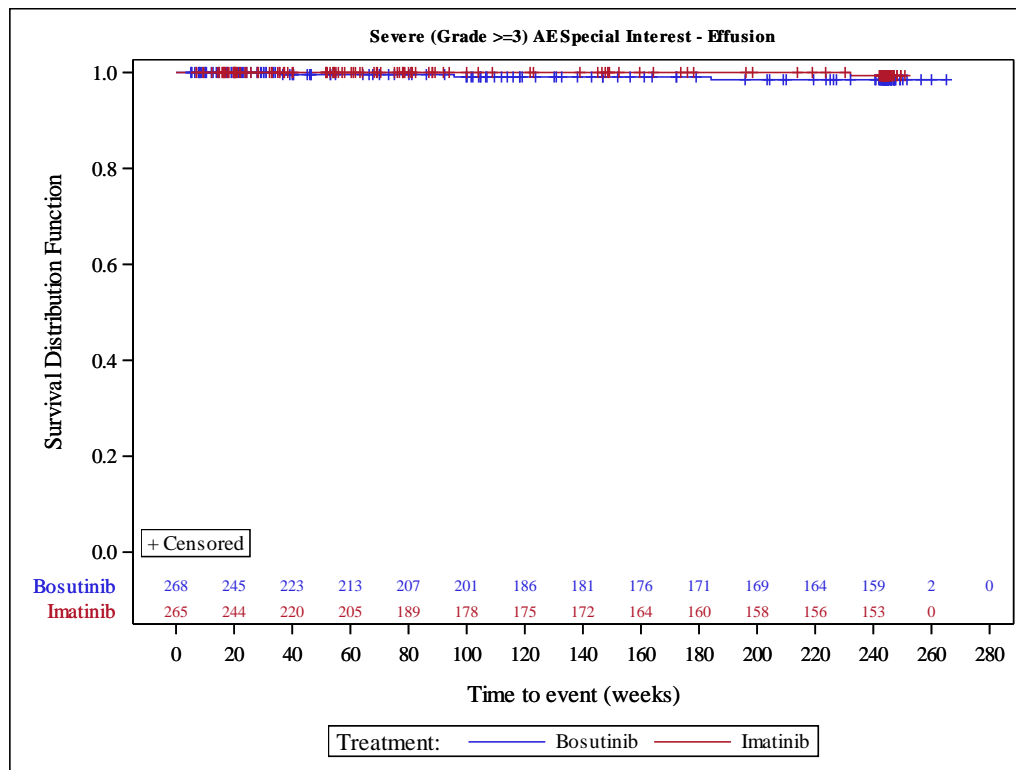
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

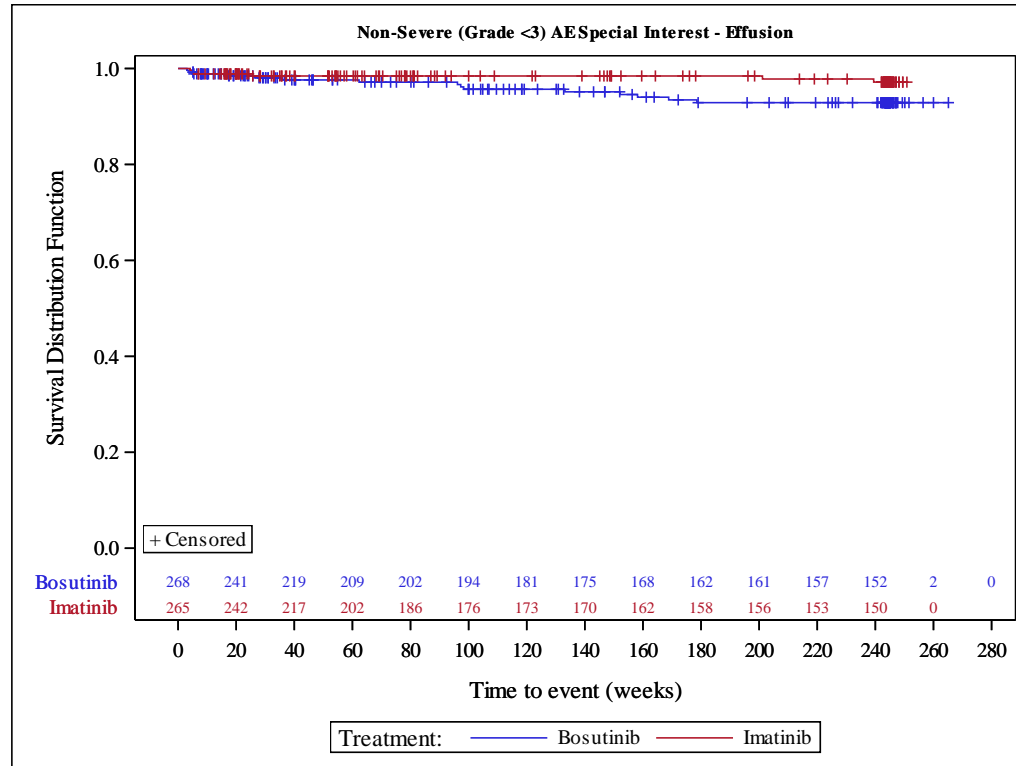
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Effusion (Safety)  
 Safety Population

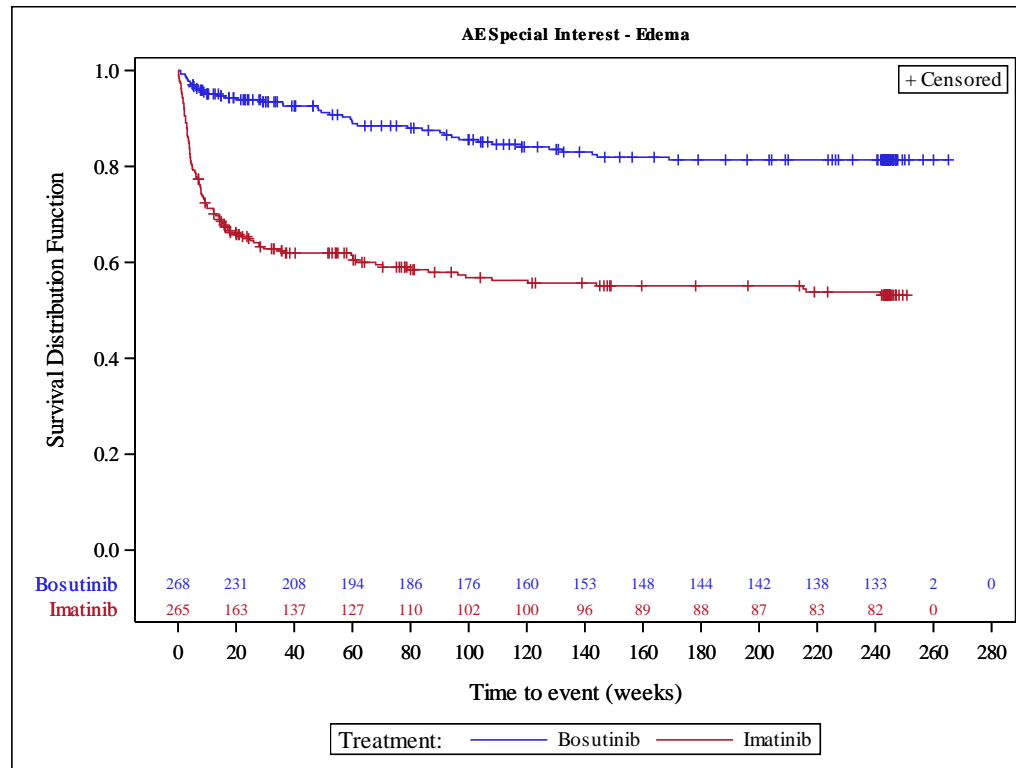


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

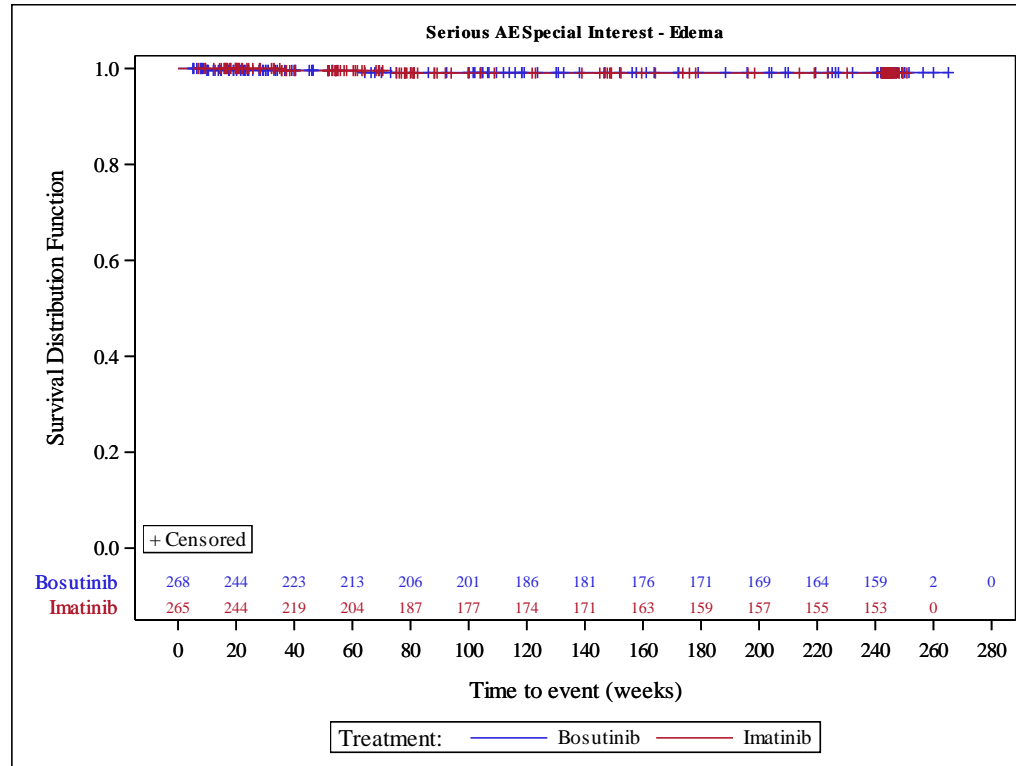
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

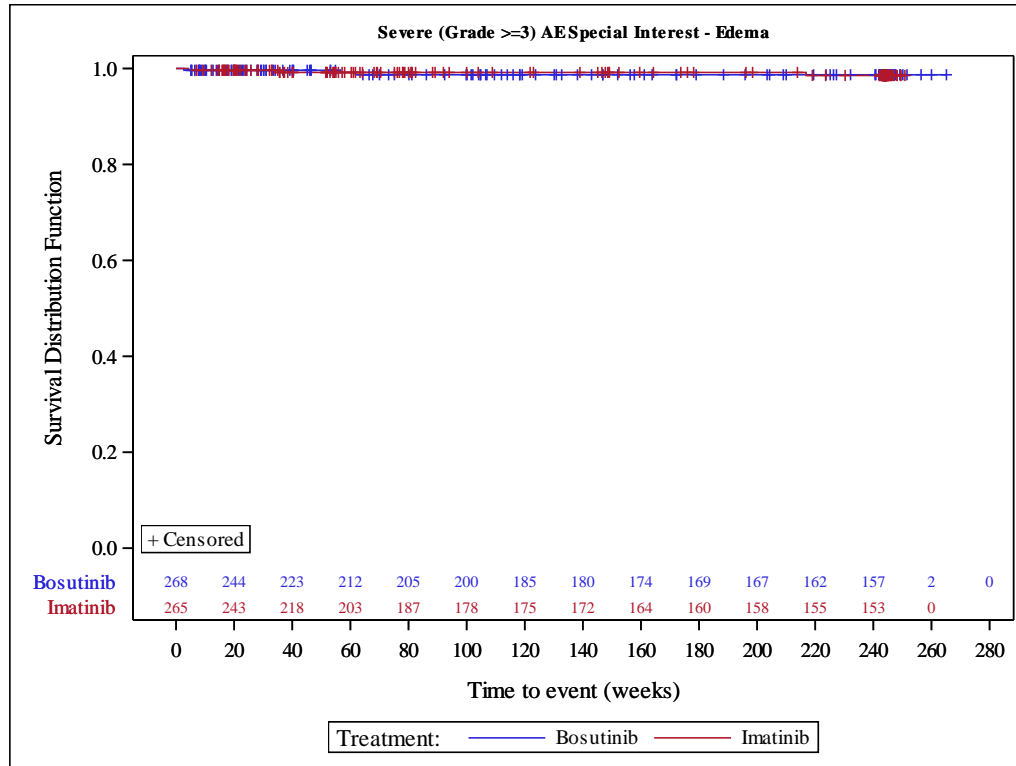
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

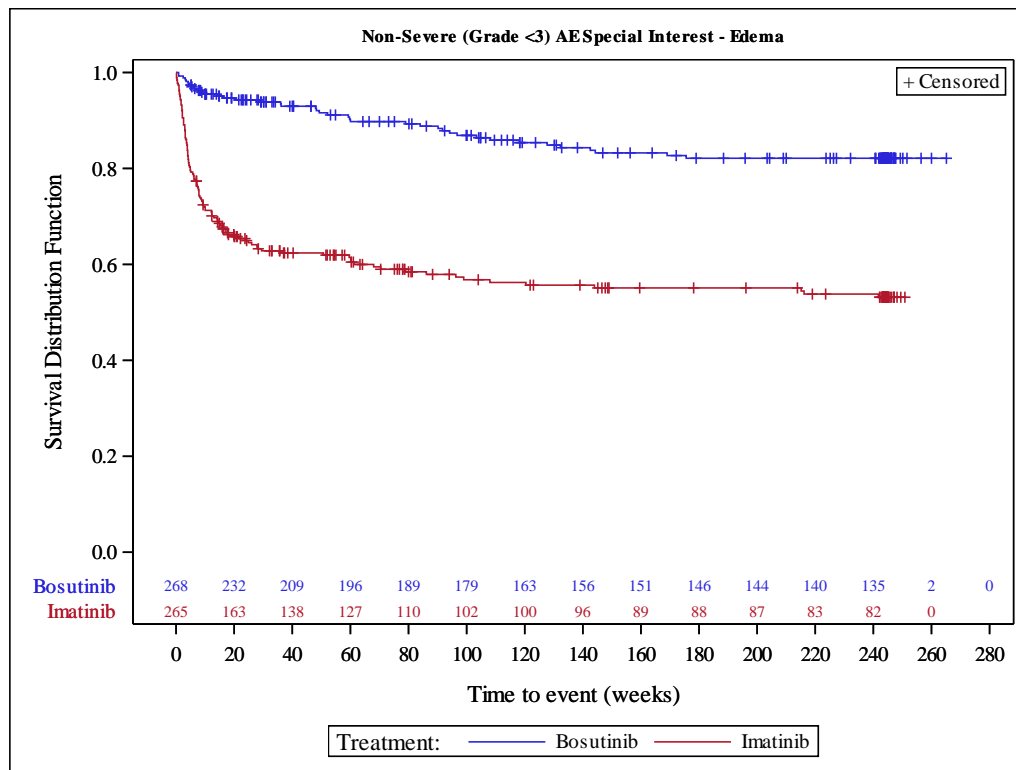
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

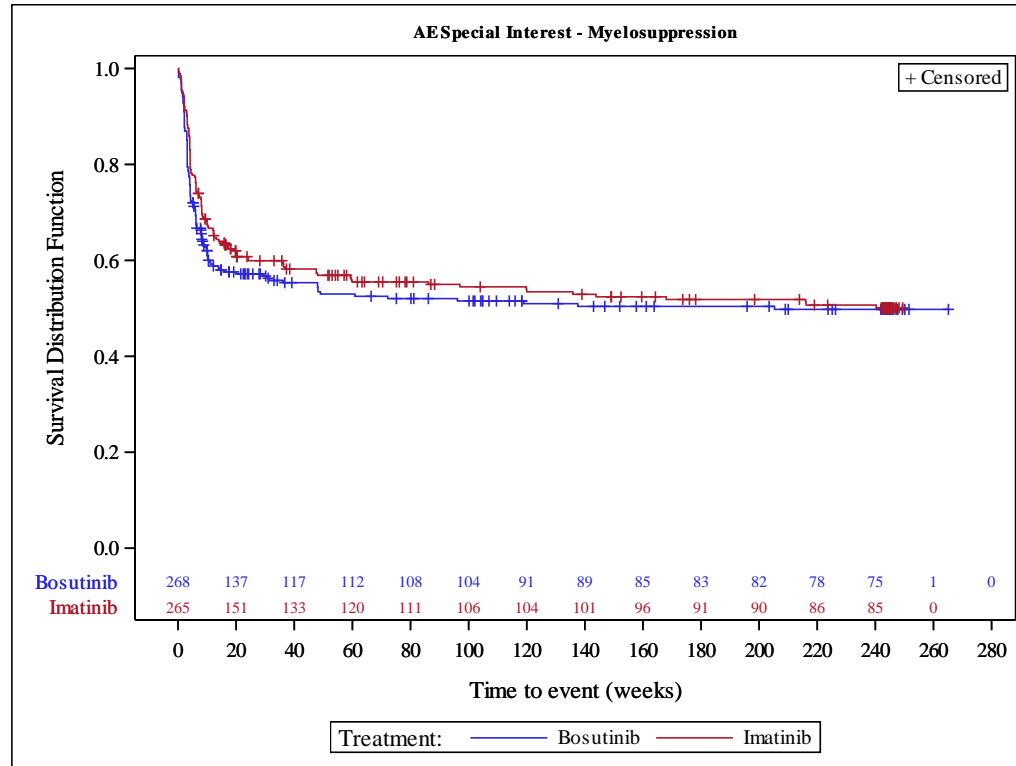
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Edema (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

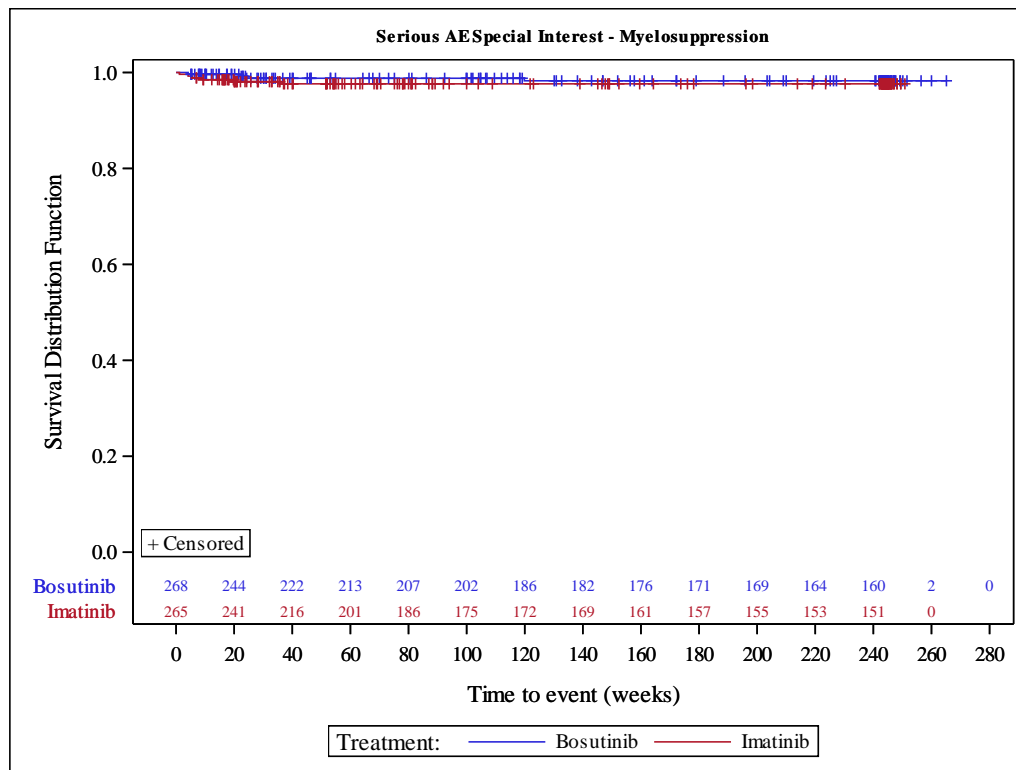
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

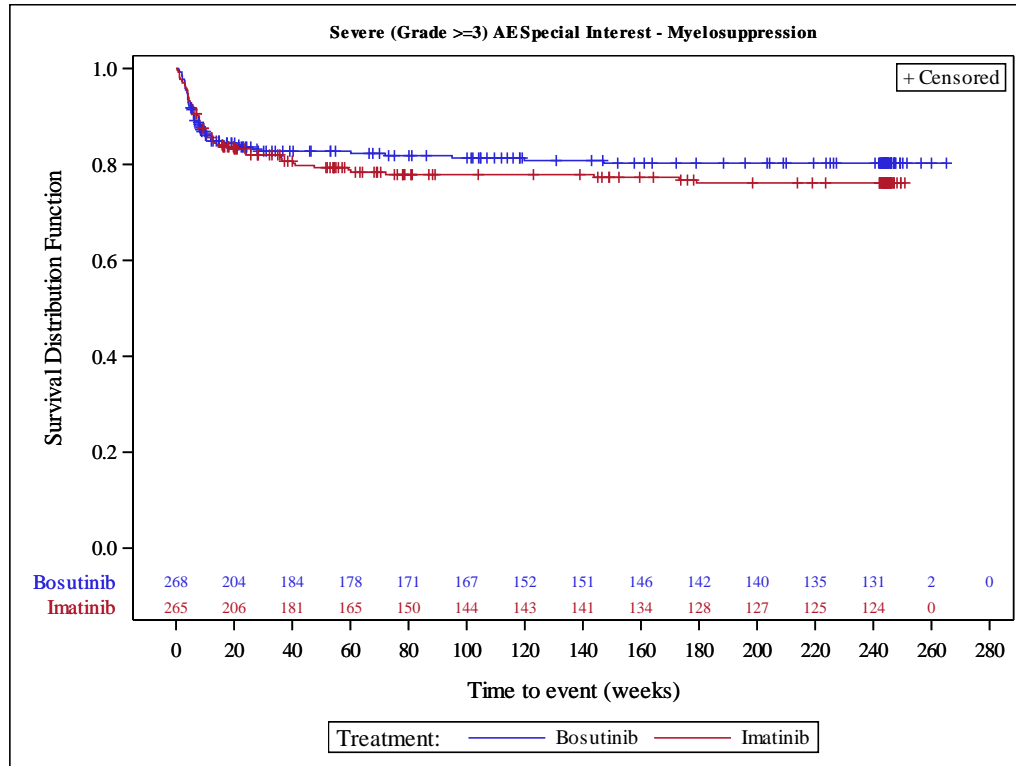
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

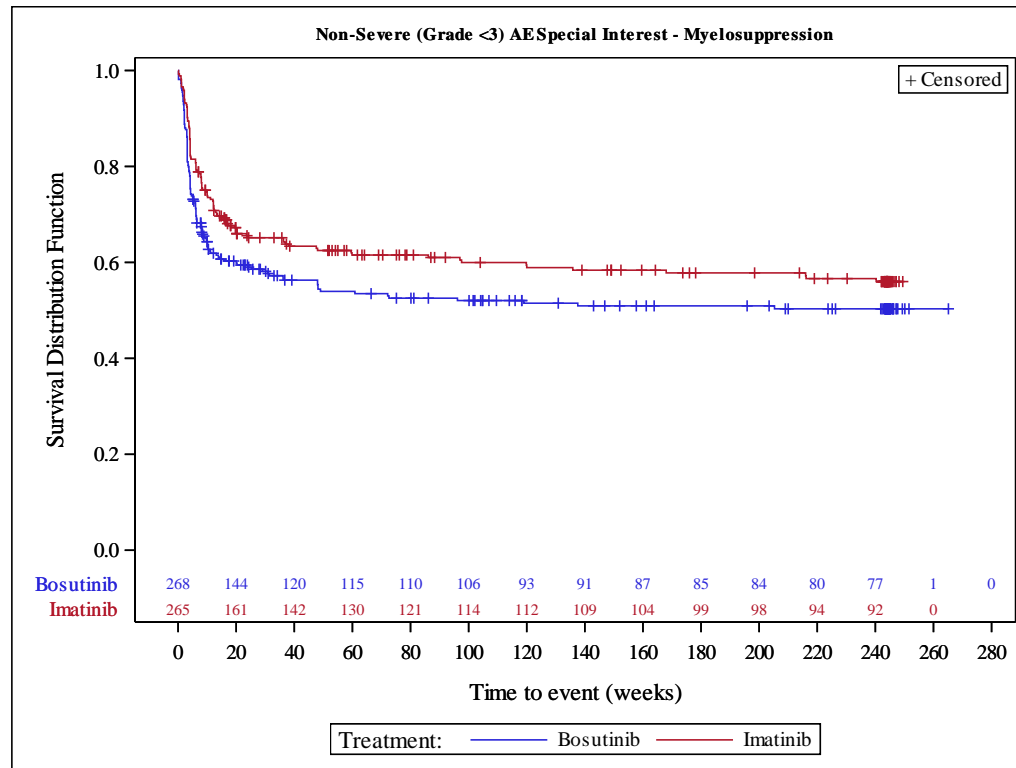
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Myelosuppression (Safety)  
 Safety Population

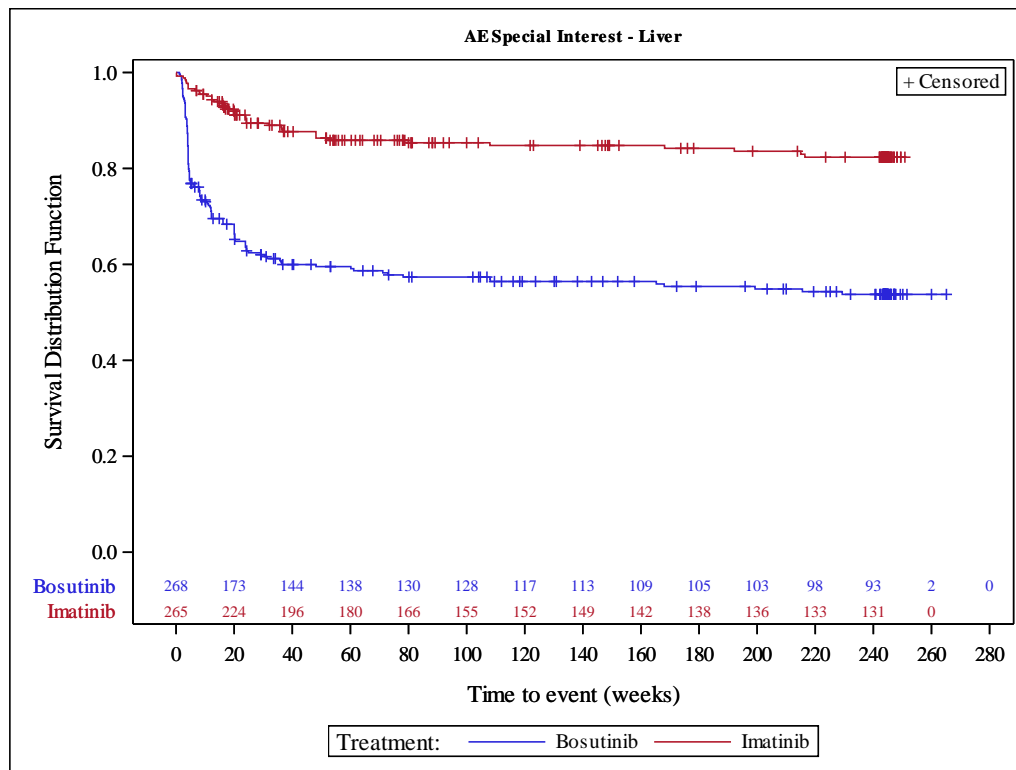


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

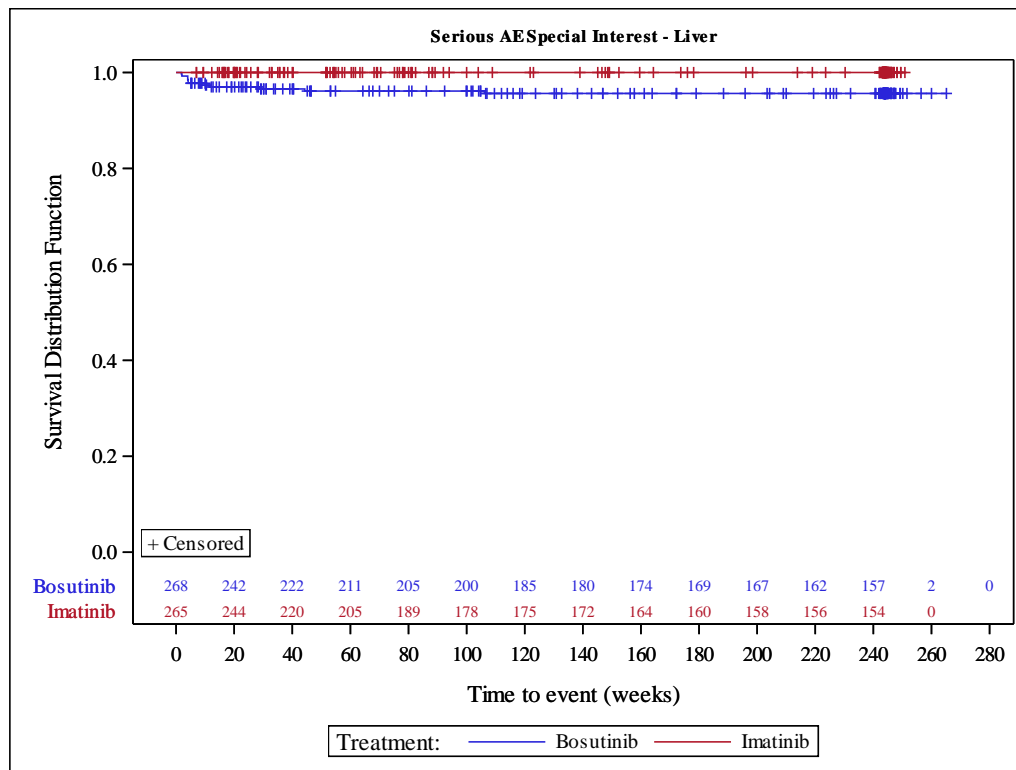
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

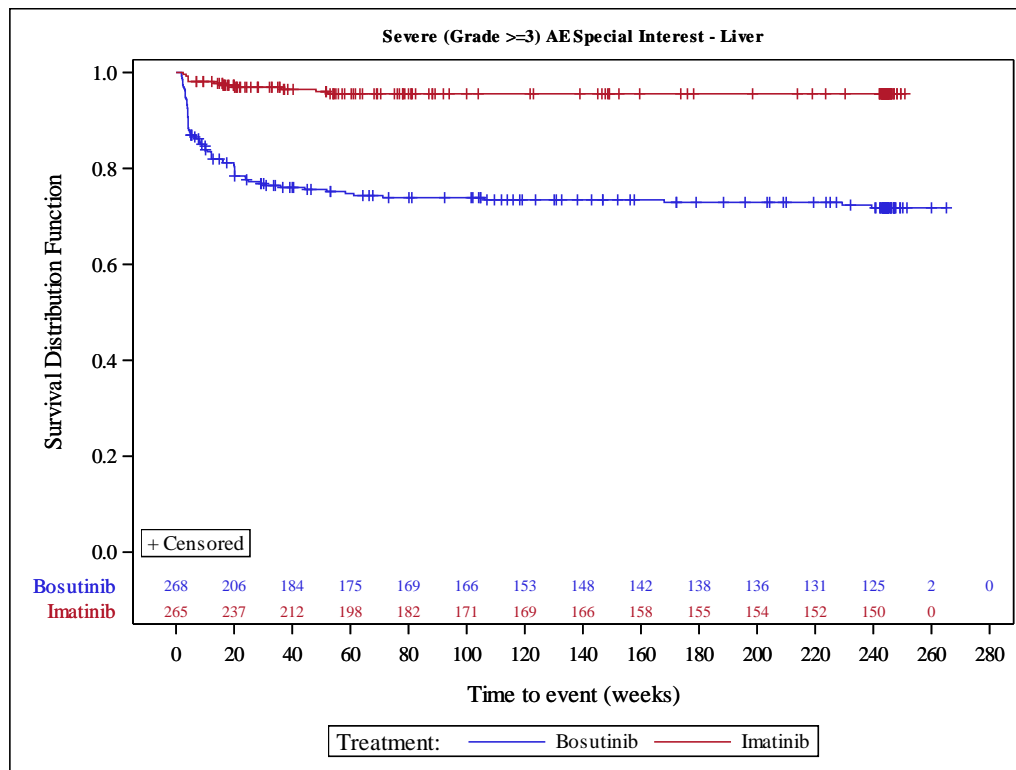
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

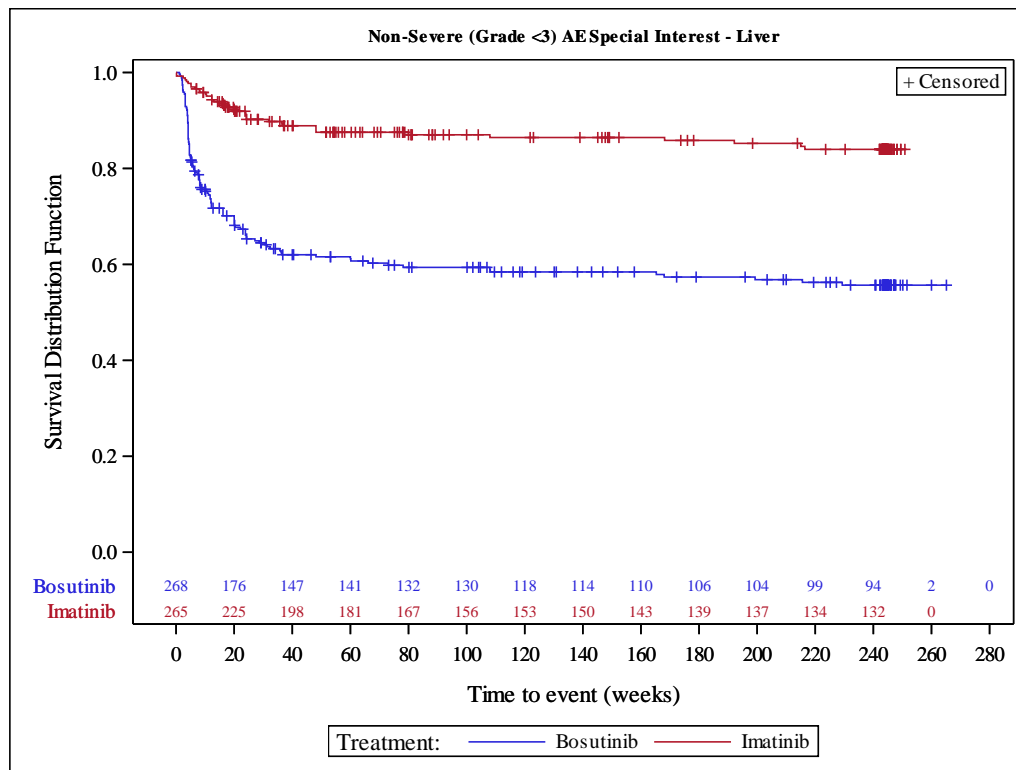
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

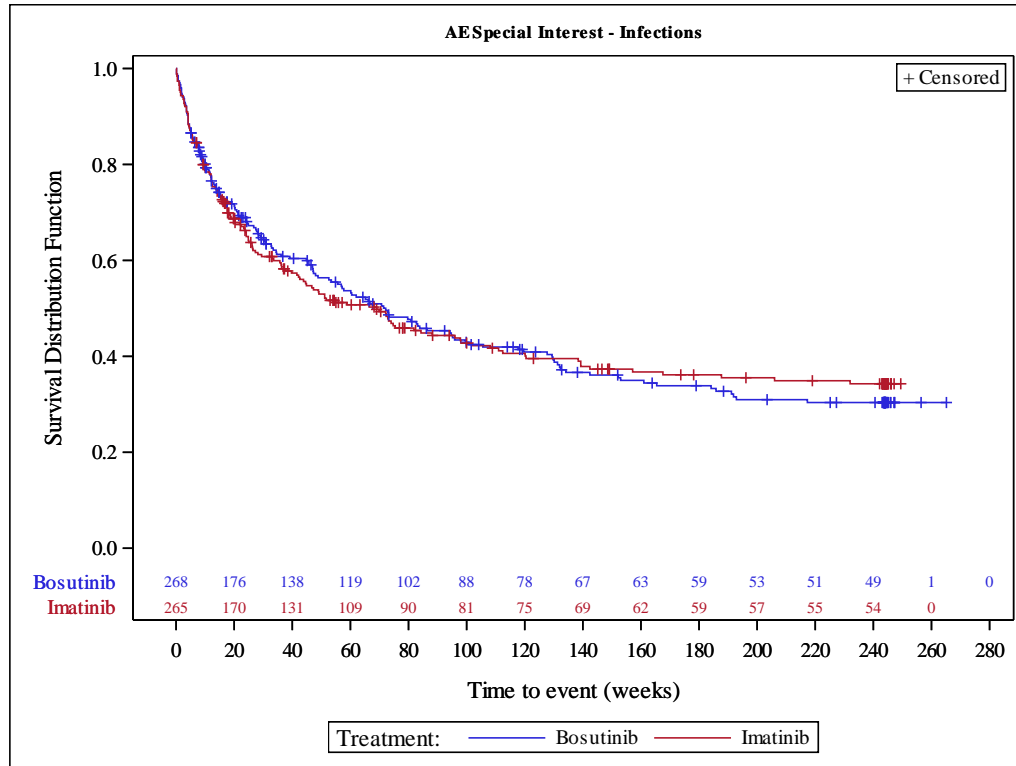
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Liver Function (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

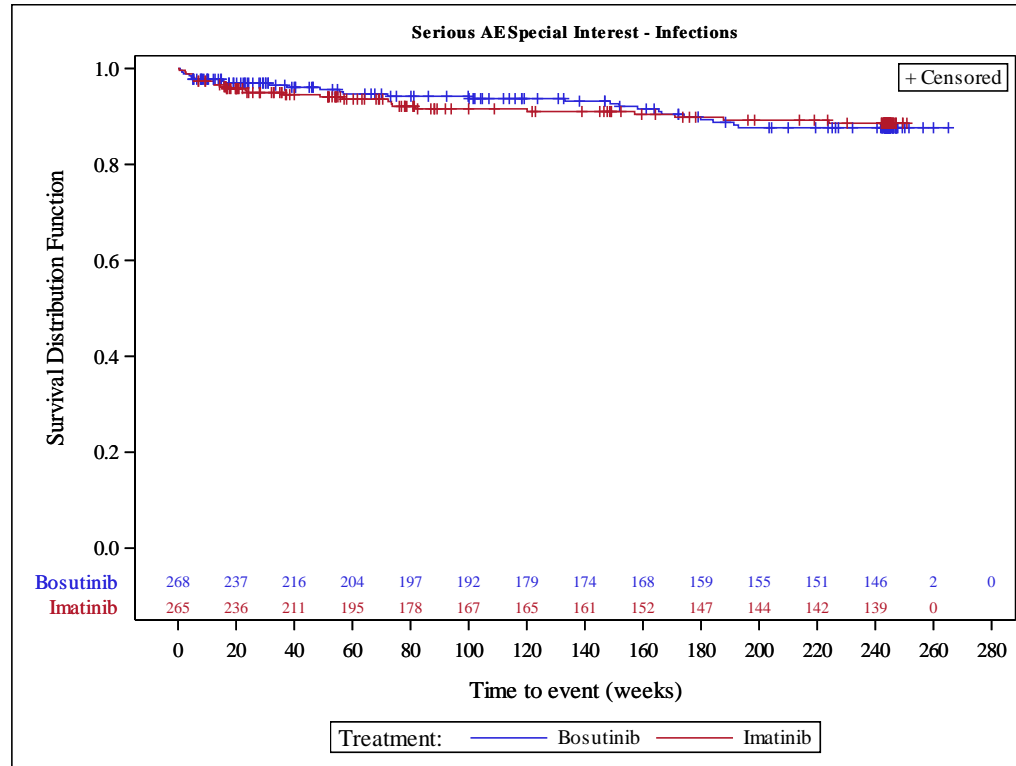
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

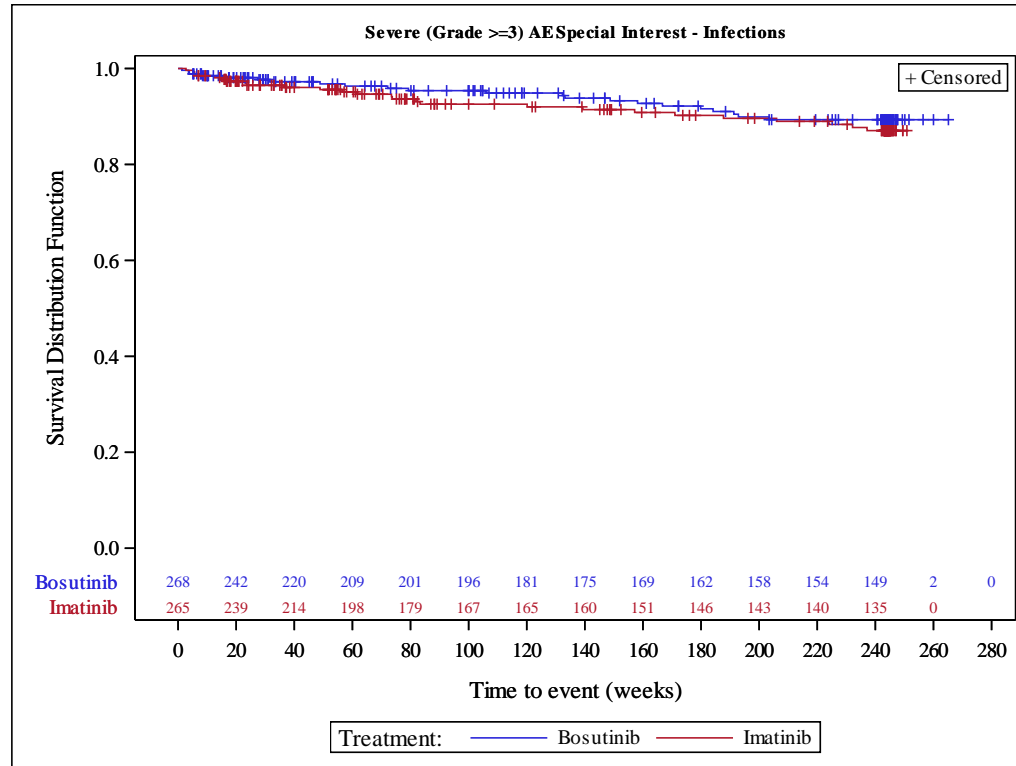
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

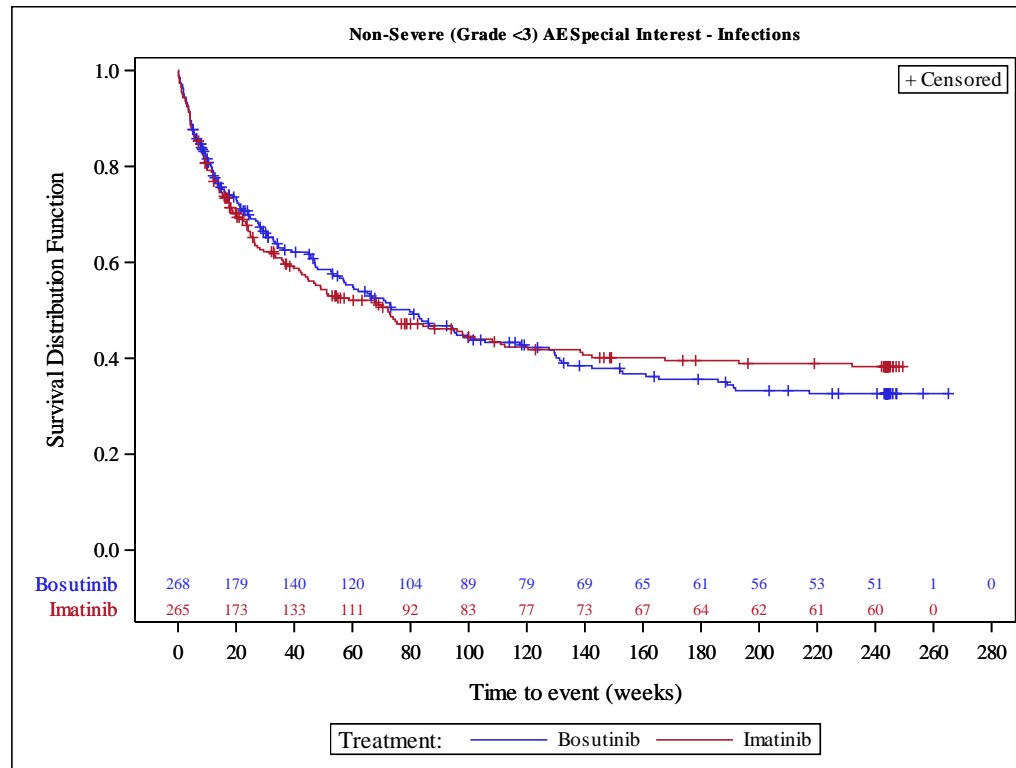
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Infection (Safety)  
 Safety Population

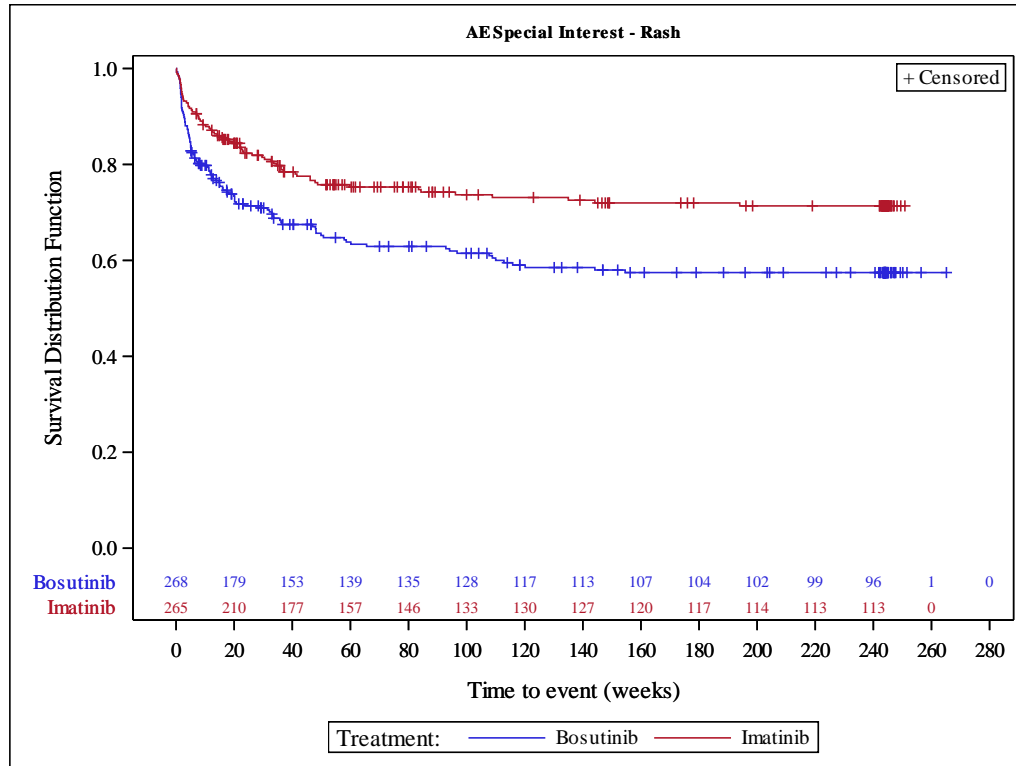


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

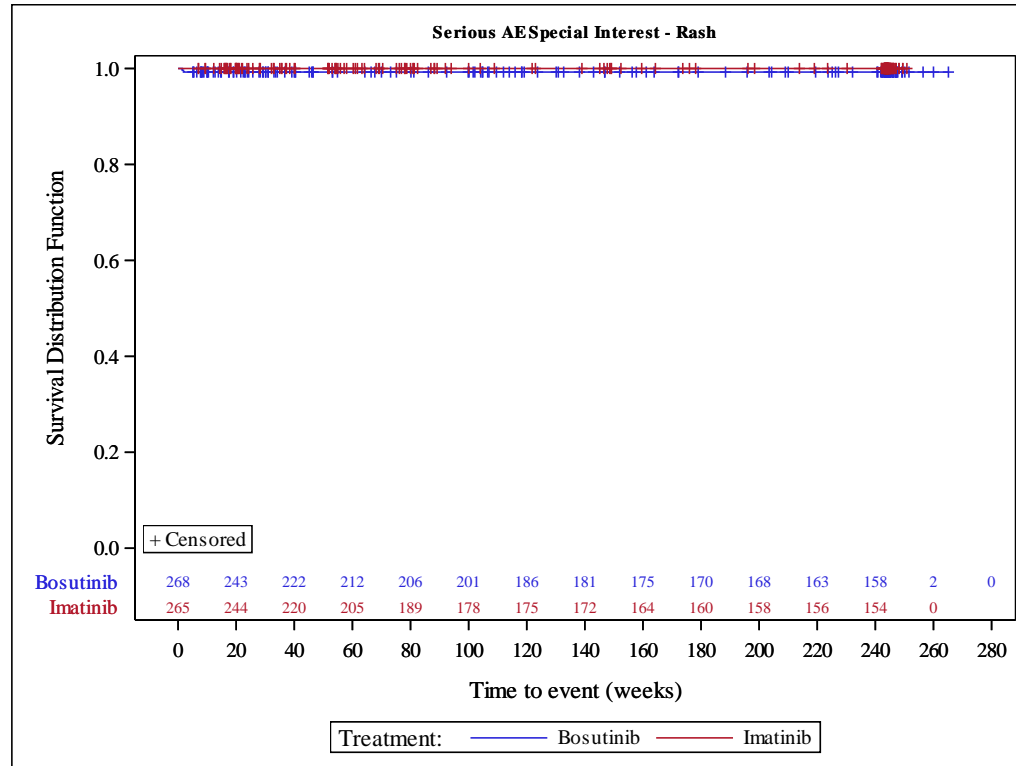
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

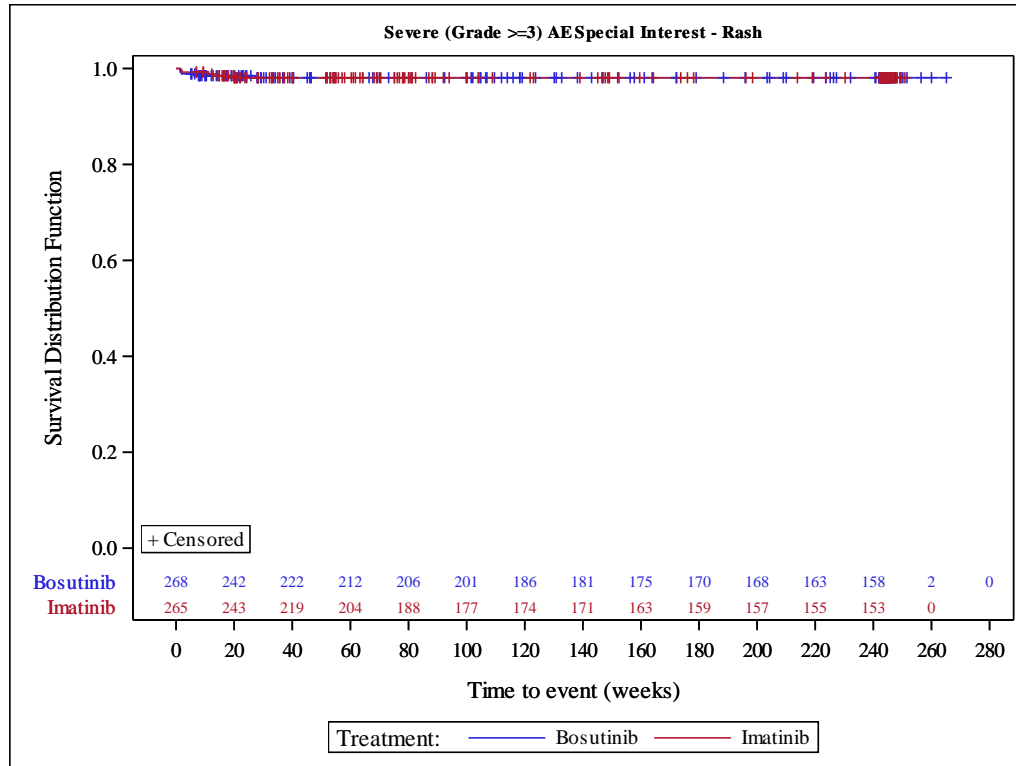
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

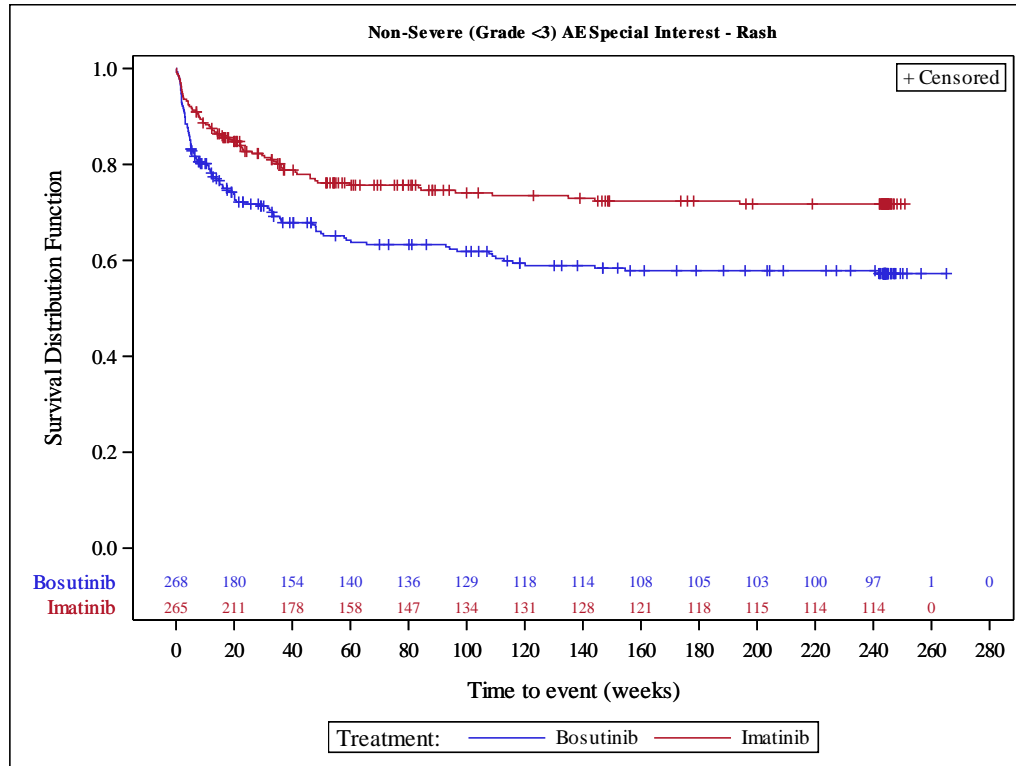
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

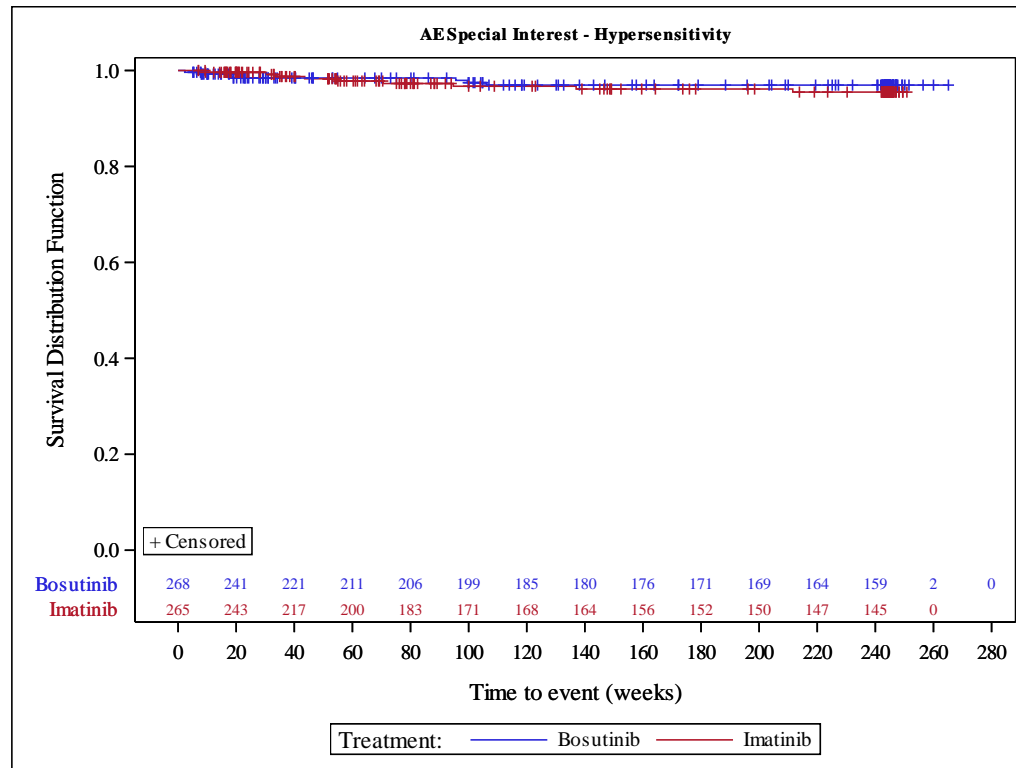
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Rash (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

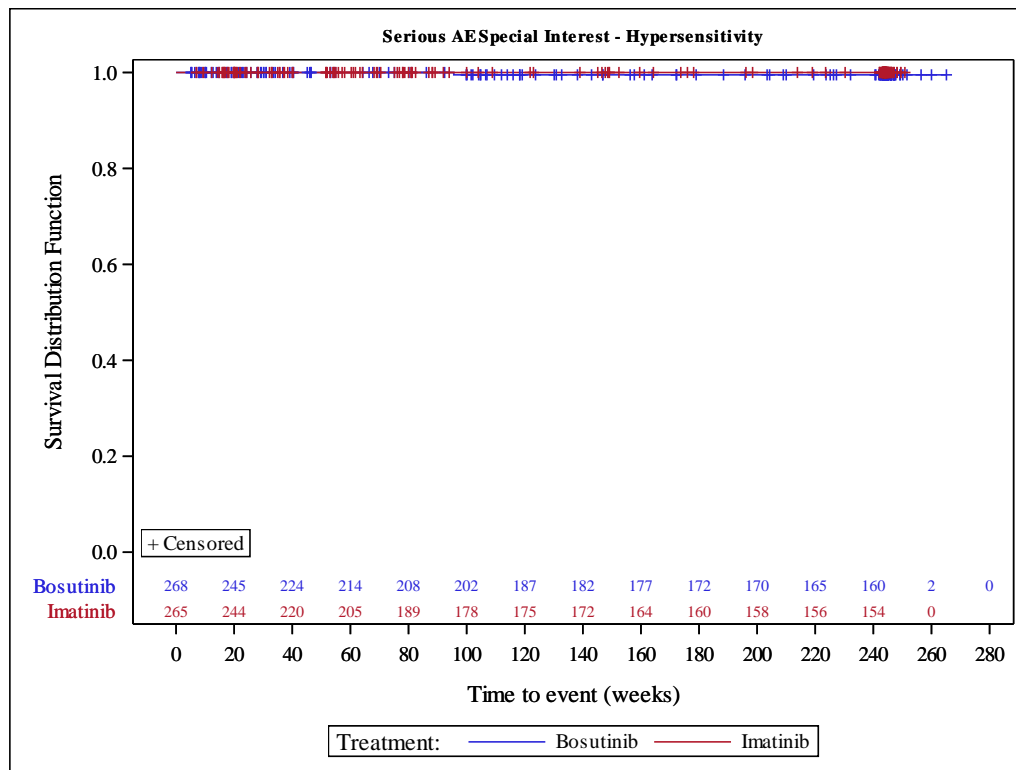
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

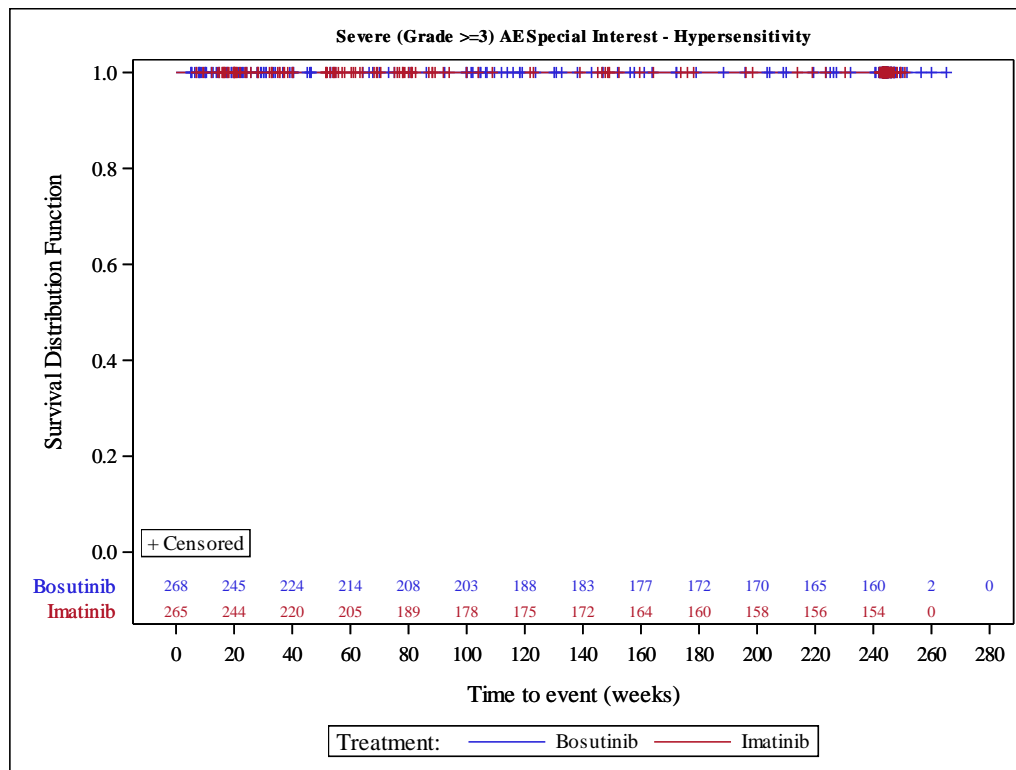
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

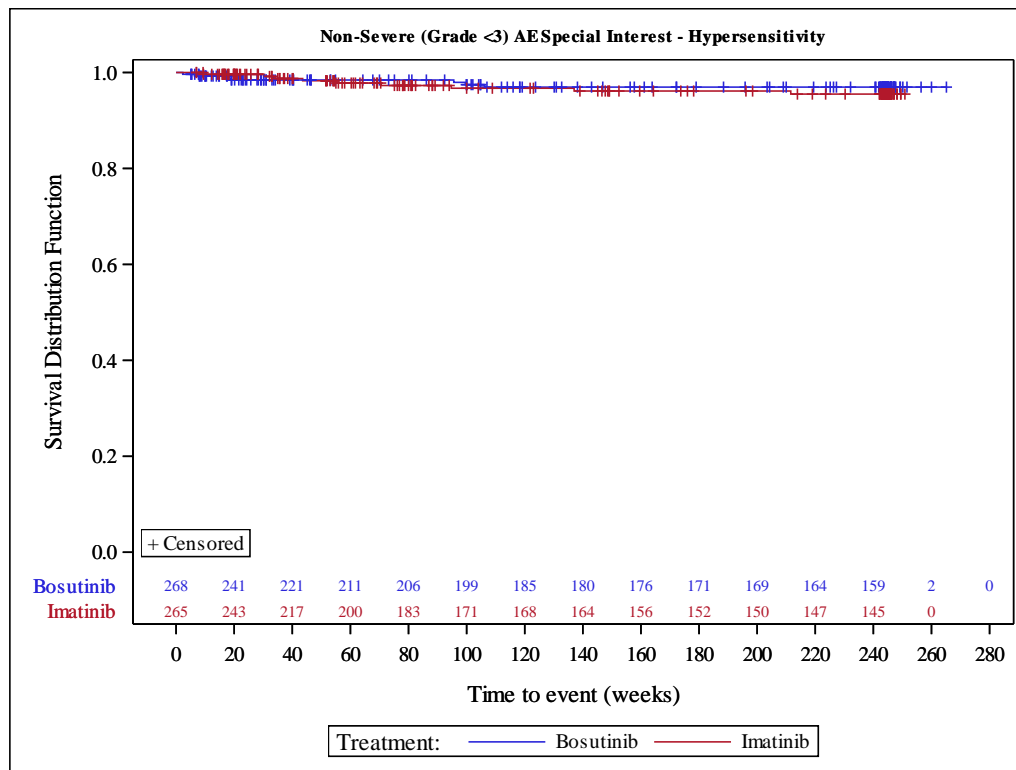
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Hypersensitivity (Safety)  
 Safety Population

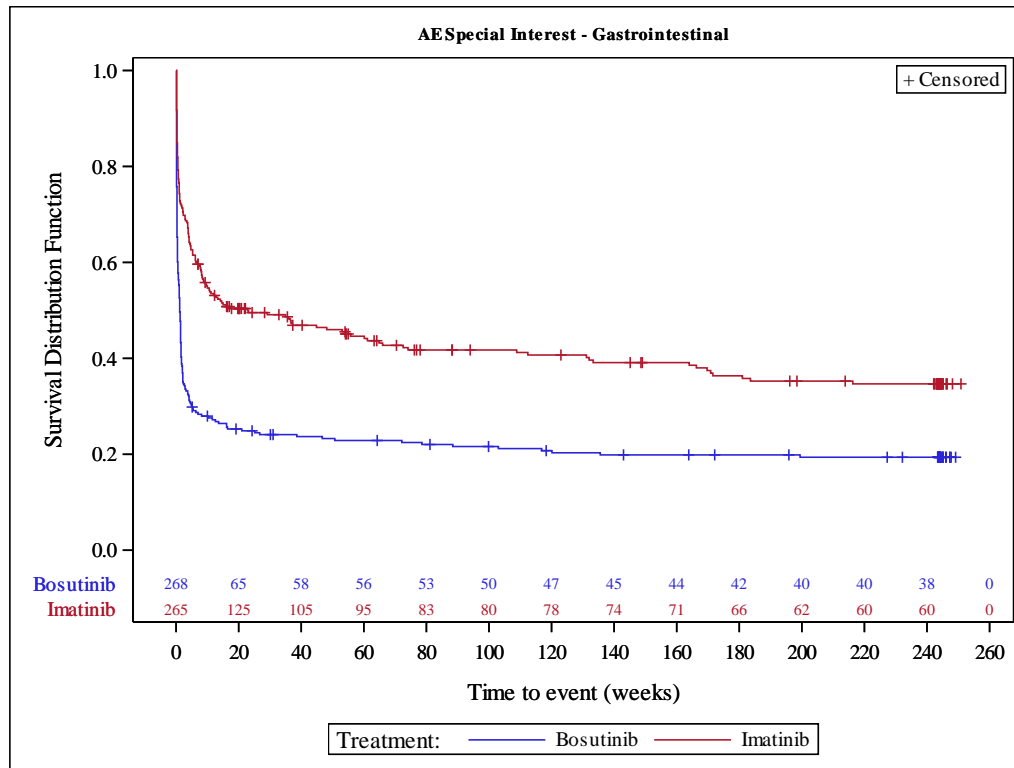


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

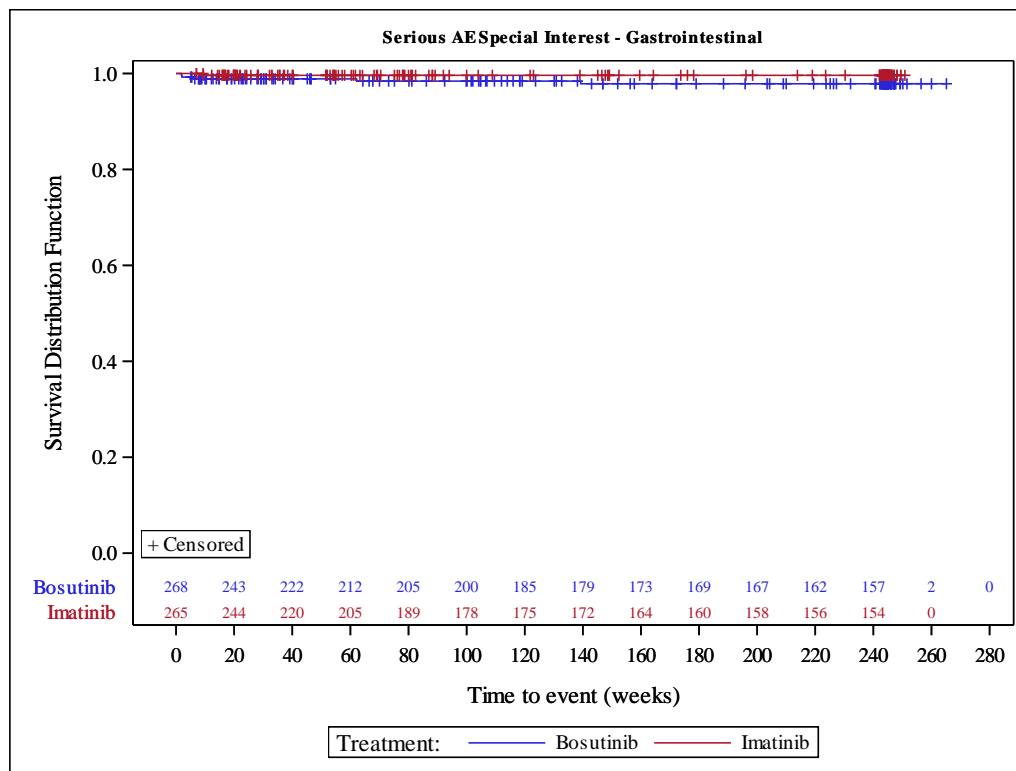
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

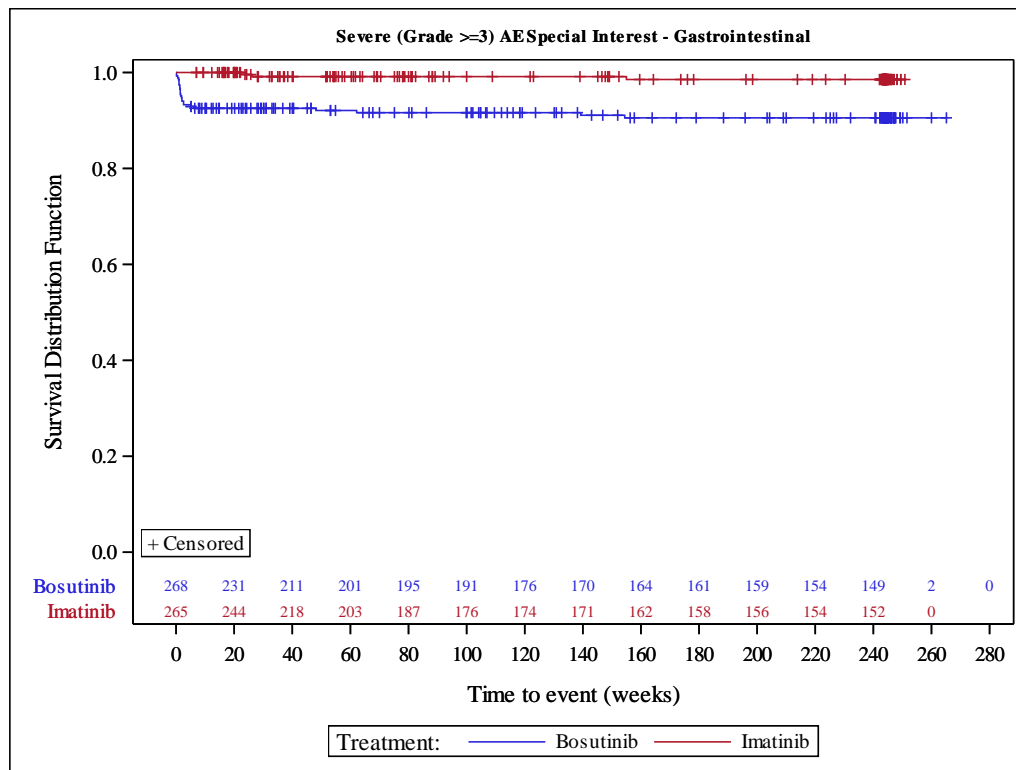
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

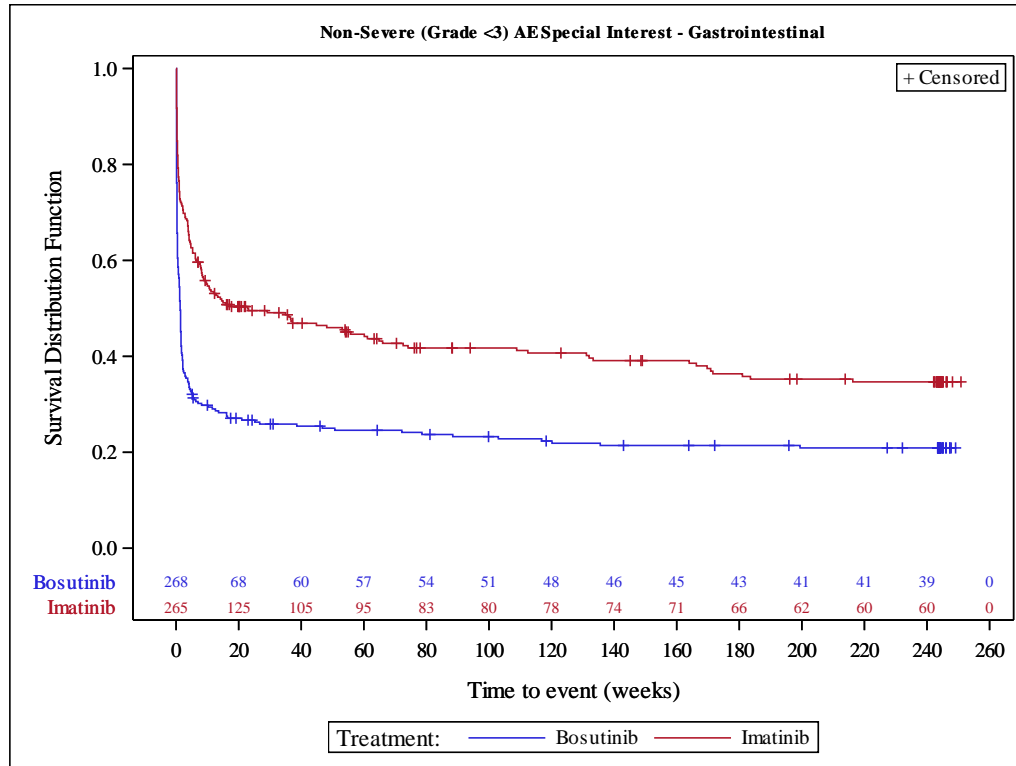
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

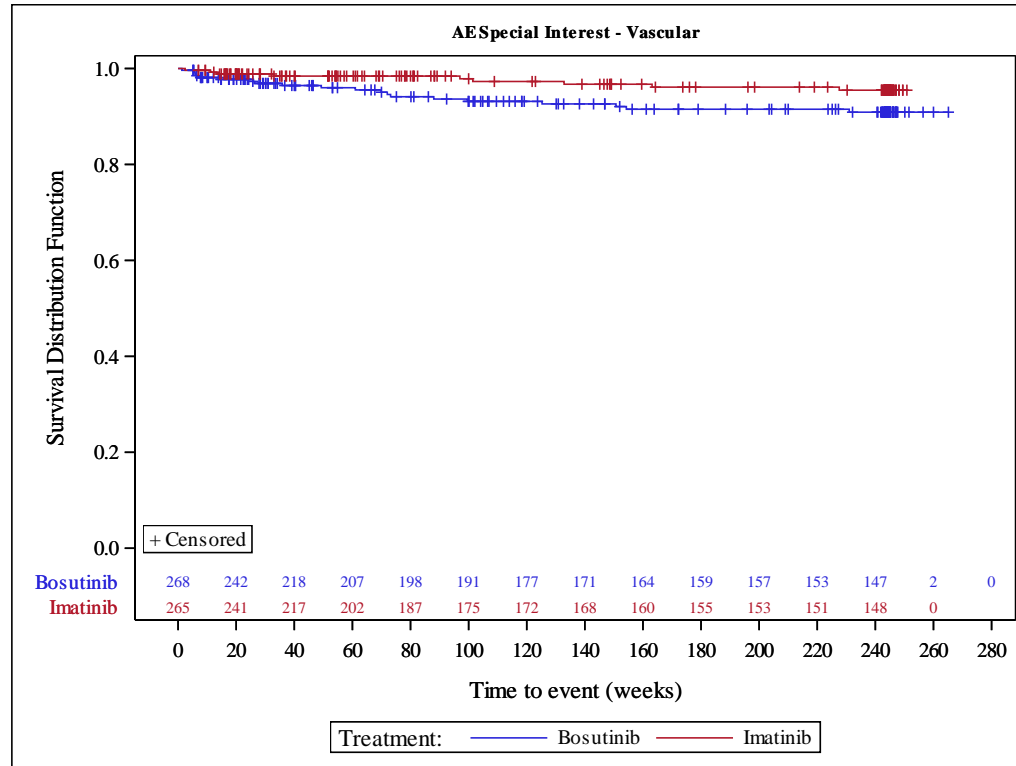
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Gastrointestinal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

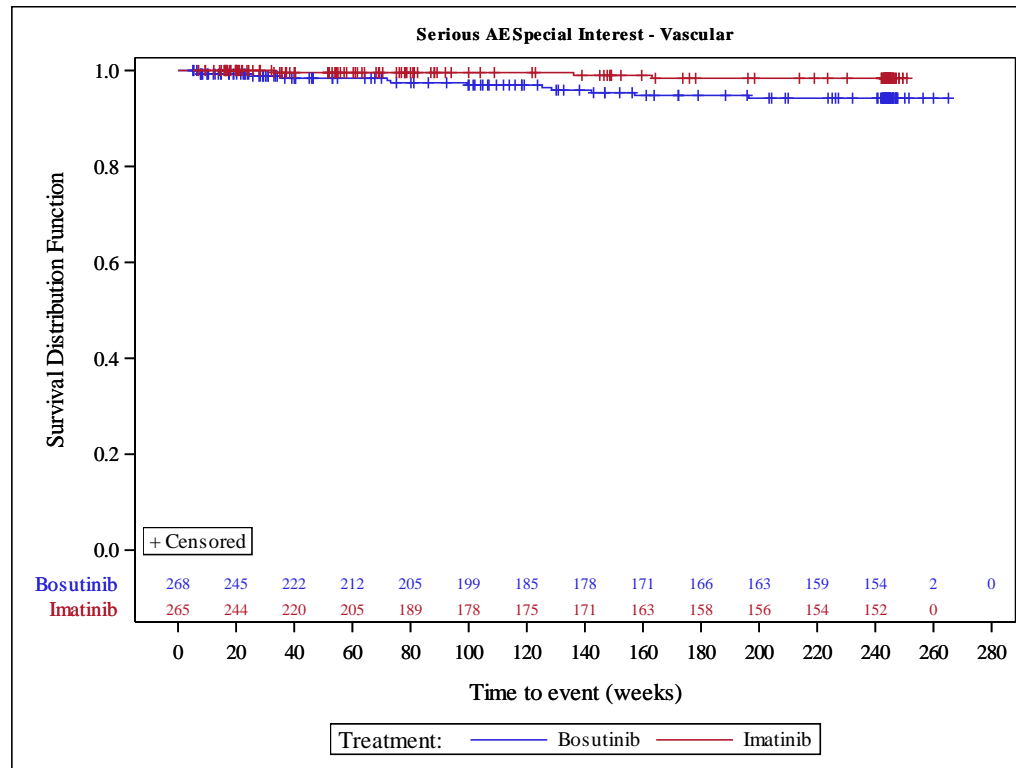
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

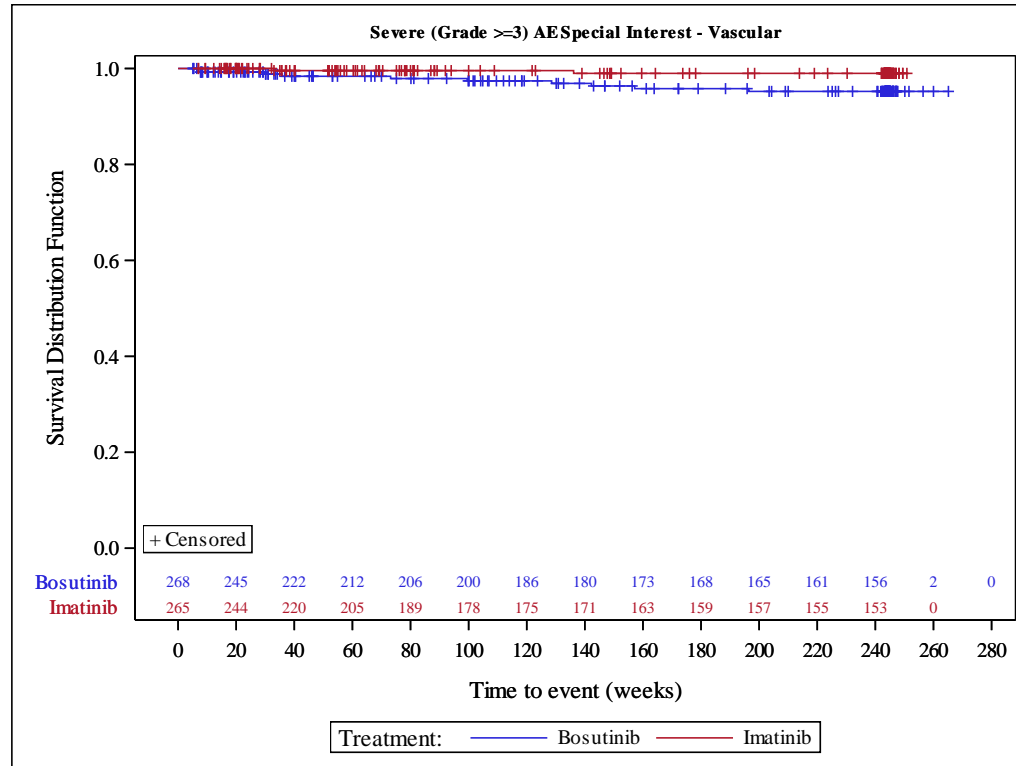
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

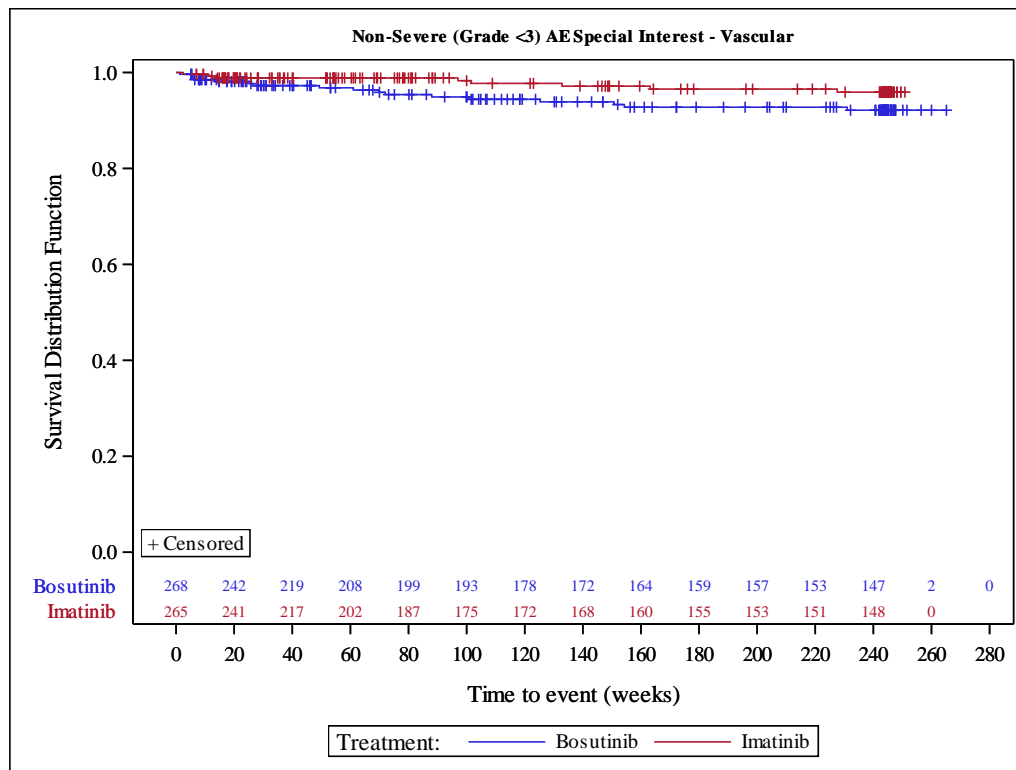
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Vascular (Safety)  
 Safety Population

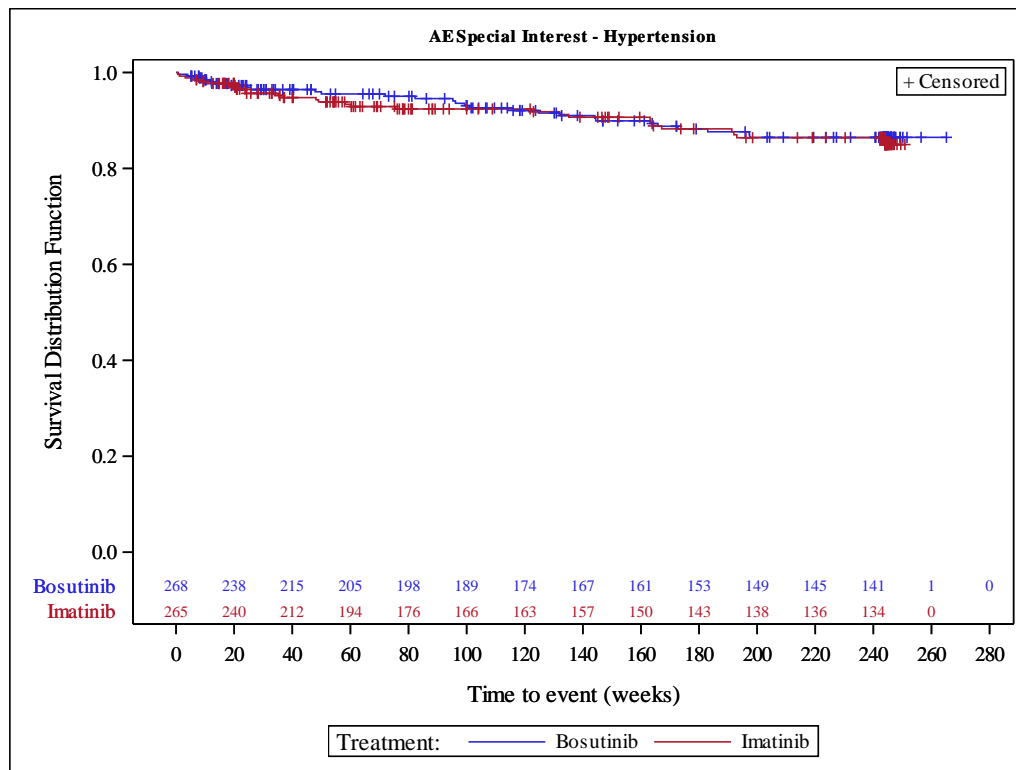


Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

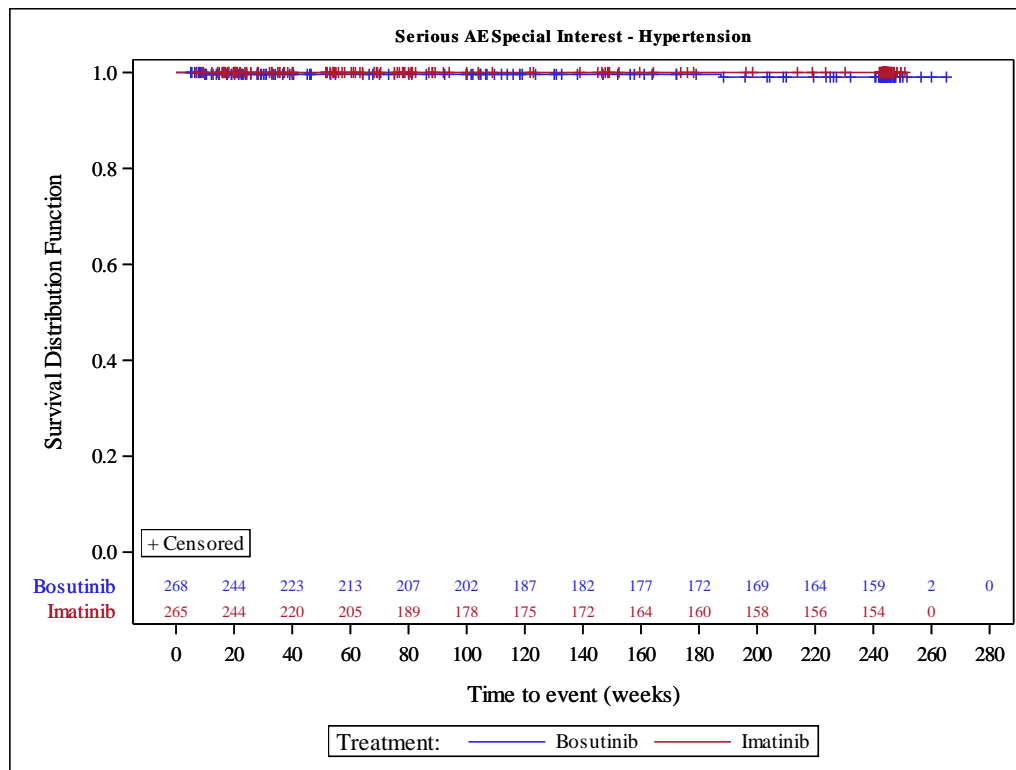
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

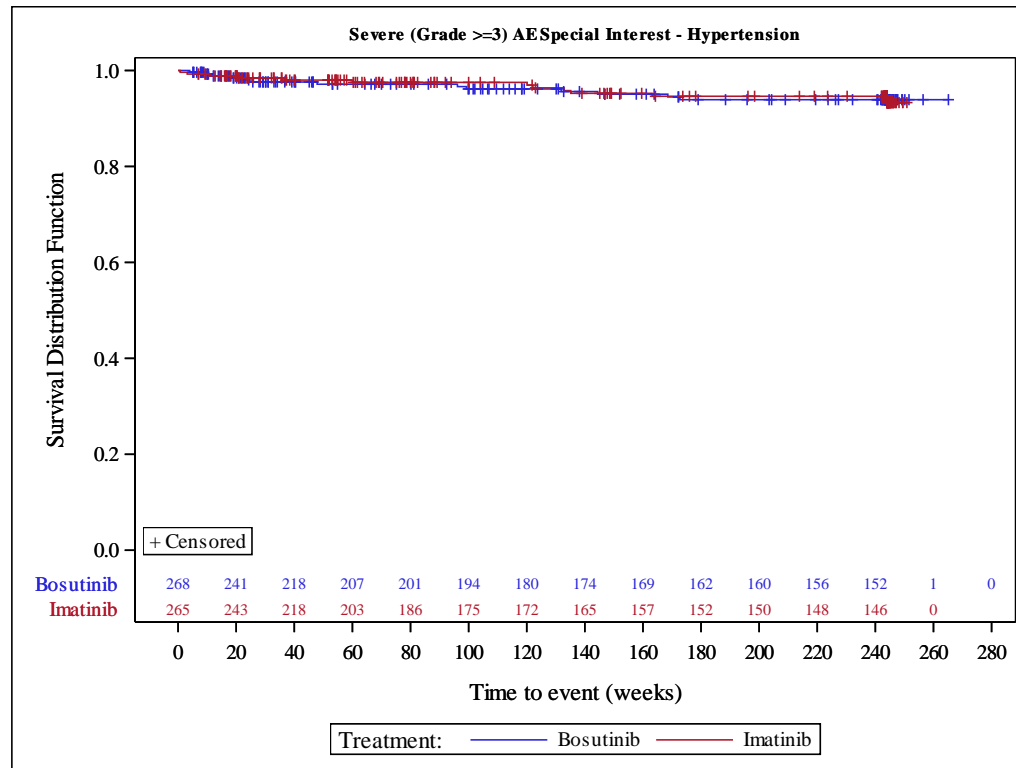
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

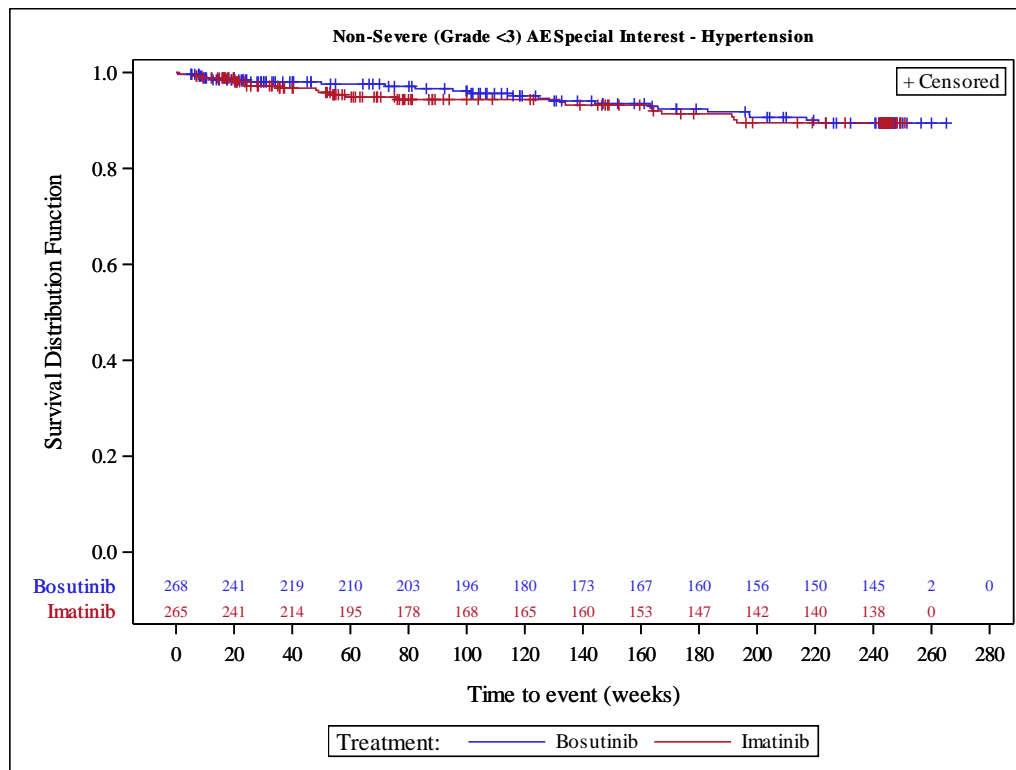
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

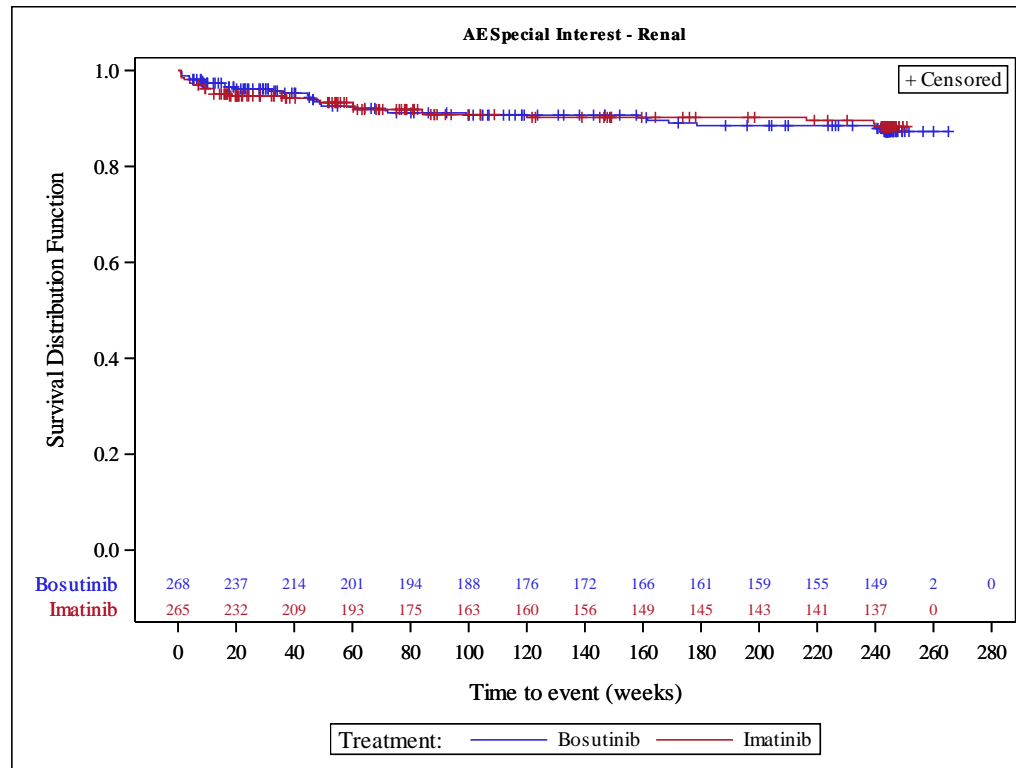
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Hypertension (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

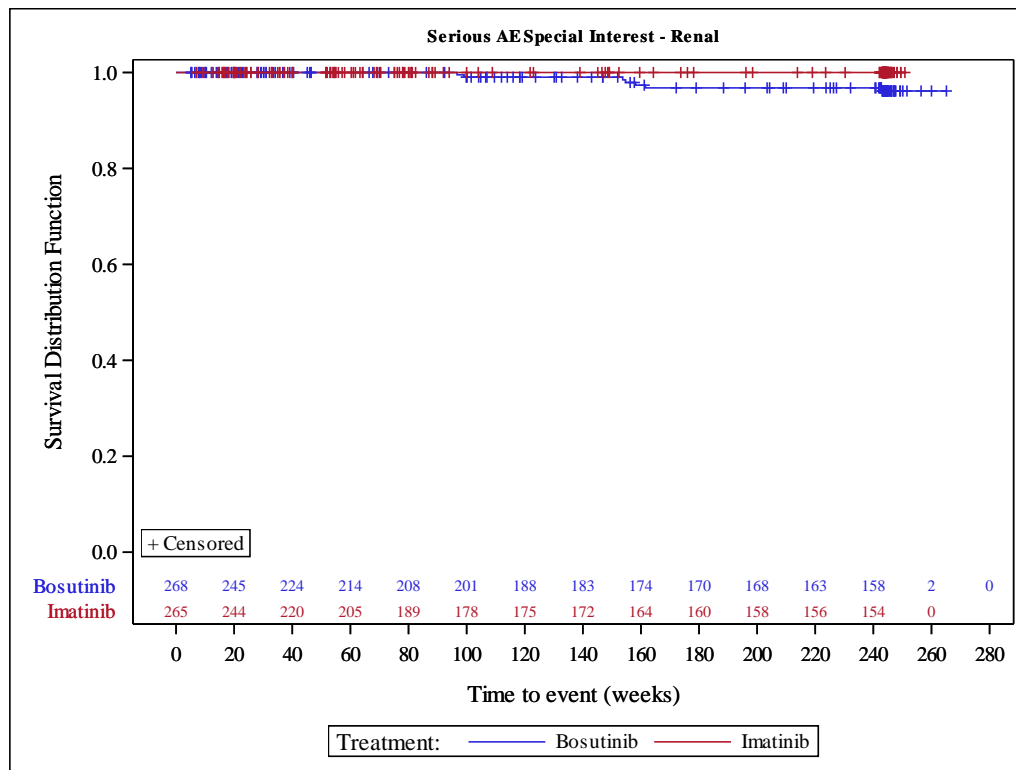
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction  $\leq 0.05$ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

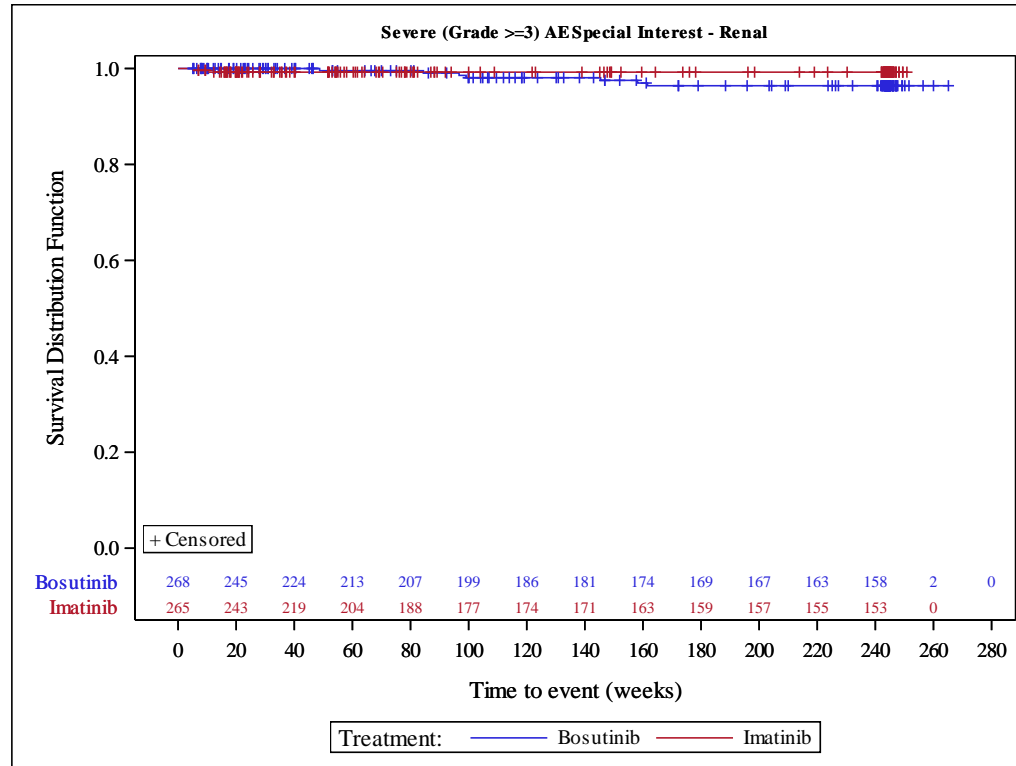
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

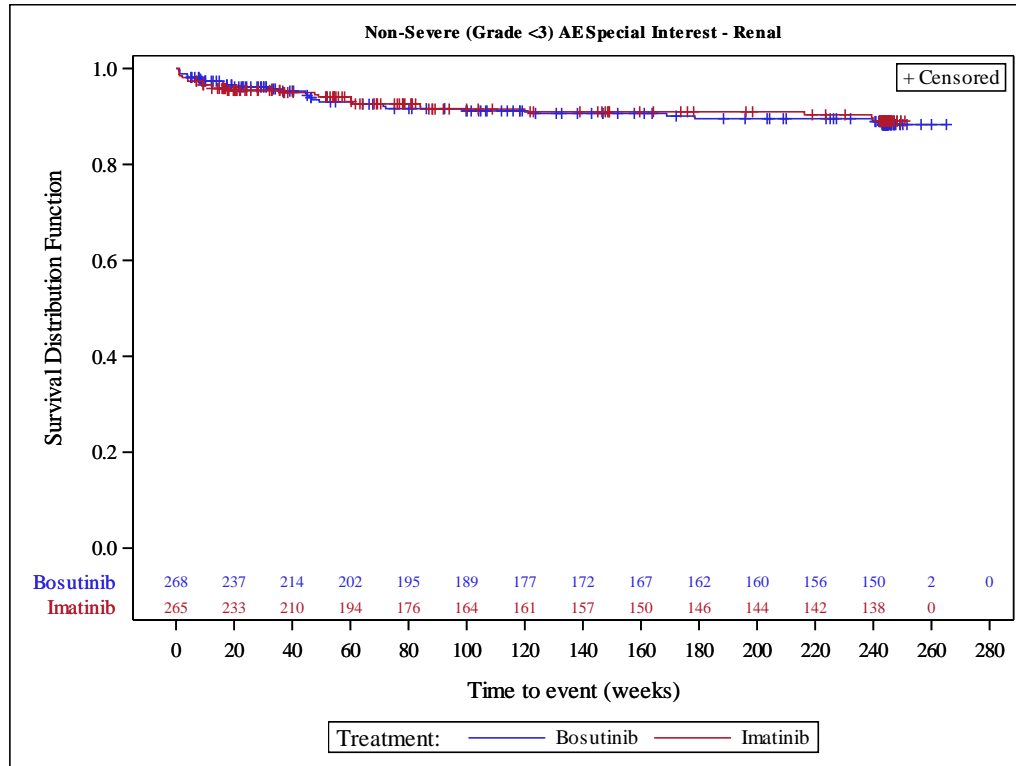
Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Severe (Grade >=3) Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bosutinib Protocol B1871053  
 BFORE - (Cutoff Date: 12JUN2020)  
 Overall Study Population  
 Kaplan-Meier Plot of Time to First Non-Severe (Grade <3) Adverse Event of Special Interest: Renal (Safety)  
 Safety Population



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAEs are defined as AEs that first occurred or worsened in severity after the first administration of the study drug up to 28 days after last dose of study drug.  
 Kaplan-Meier Plots for subgroups only created if p-value for interaction <= 0.05.