

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosutinib EG 100 mg filmomhulde tabletten  
Bosutinib EG 400 mg filmomhulde tabletten  
Bosutinib EG 500 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bosutinib EG 100 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg bosutinib

Bosutinib EG 400 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg bosutinib

Bosutinib EG 500 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg bosutinib

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bosutinib EG 100 mg filmomhulde tabletten  
Gele ovale (breedte: 6 mm; lengte: 11 mm) biconvexe, filmomhulde tablet met opdruk "C18" op één kant.

Bosutinib EG 400 mg filmomhulde tabletten  
Oranje ovale (breedte: 9 mm; lengte: 17 mm) biconvexe, filmomhulde tablet met opdruk "C19" op één kant.

Bosutinib EG 500 mg filmomhulde tabletten  
Roze ovale (breedte: 10 mm; lengte: 18 mm) biconvexe, filmomhulde tablet met opdruk "C20" op één kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Bosutinib EG is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve chronische myelogene leukemie (Ph+ CML) in de chronische fase (CP).
- Ph+ CML in de chronische fase (CP), acceleratiefase (AP) en blastaire fase (BP) eerder behandeld met één of meer tyrosinekinaseremmer(s) [TKI's] en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib geen geschikte behandelingsmogelijkheden geacht worden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden geïnitieerd door een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van patiënten met CML.

#### Dosering

### Nieuw-gediagnosticeerd Ph+ CML in de CP

De aanbevolen dosis is 400 mg bosutinib eenmaal daags.

### Ph+ CML in de CP, AP of BP met resistentie of intolerantie voor een eerdere therapie

De aanbevolen dosis is 500 mg bosutinib eenmaal daags.

In klinische experimenten voor beide indicaties werd de behandeling met bosutinib voortgezet tot ziekteprogressie of intolerantie voor de therapie.

### Dosisaanpassingen

In de klinische studie in fase 1/2 bij patiënten met CML en met resistentie of intolerantie waren dosisverhogingen van de therapie van 500 mg tot 600 mg eenmaal daags met voedsel toegestaan bij patiënten die geen volledige hematologische respons (CHR) hadden bereikt in week 8 of volledige cytogenetische respons (CCyR) in week 12 en geen ongewenste voorvallen hadden van graad 3 of hoger die mogelijk verband hielden met de onderzoeksgeneesmiddelen. In de klinische studie in fase 3 bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de CP behandeld met bosutinib 400 mg waren dosisverhogingen in stappen van 100 mg tot een maximum van 600 mg eenmaal daags met voedsel toegestaan als er bij de patiënt geen breekpuntclusterregio-Abelson (BCR-ABL) transcripts  $\leq 10\%$  werden aangetoond in maand 3, geen ongewenste voorvallen van graad 3 of 4 op het moment van de verhoging, en alle niet-hematologische toxiciteiten van graad 2 waren afgezwakt tot ten minste graad 1. In de klinische studie in fase 4 bij patiënten met Ph+ CML die eerder waren behandeld met 1 of meer TKI's waren dosisverhogingen van 500 mg tot 600 mg eenmaal daags met voedsel toegestaan bij patiënten met een onbevredigende respons of met tekenen van ziekteprogressie in de afwezigheid van ongewenste voorvallen van graad 3 of 4 of aanhoudende van graad 2.

In de studie in fase 1/2 bij patiënten met CML die resistent of intolerant waren voor een eerdere therapie en die met de behandeling waren gestart op  $\leq 500$  mg, kregen er 93 (93/558; 16,7%) patiënten dosisverhogingen tot 600 mg per dag.

In de studie in fase 3 bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de CP die de behandeling met bosutinib waren gestart op 400 mg, kregen er in totaal 58 patiënten (21,6%) een dosisverhoging tot 500 mg per dag. Bovendien kregen nog eens 10,4% patiënten in de bosutinibgroep een dosisverhoging tot 600 mg per dag.

In de studie in fase 4 bij patiënten met Ph+ CML die eerder waren behandeld met 1 of meer TKI's die de bosutinibbehandeling waren gestart met 500 mg per dag, kreeg 1 patiënt (0,6%) een dosisverhoging tot 600 mg per dag.

Doses hoger dan 600 mg/dag zijn niet onderzocht en dienen daarom niet te worden gegeven.

### Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

#### *Niet-hematologische bijwerkingen*

Als zich klinisch significante matige of ernstige niet-hematologische toxiciteit ontwikkelt, dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken en kan dit worden hervat met een 100 mg lagere dosis eenmaal daags zodra de toxiciteit is verdwenen. Als klinisch aangewezen, moet overwogen worden om de dosis nogmaals op te voeren tot de dagelijkse dosis vóór de dosisverlaging (zie rubriek 4.4). Doses lager dan 300 mg/dag werden gebruikt bij patiënten; de werkzaamheid werd echter niet bepaald.

Verhoogde levertransaminasewaarden: indien zich verhogingen in levertransaminasen voordoen  $> 5$  x de institutionele bovengrens van normaal (ULN), dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken tot herstel op  $\leq 2,5$  x ULN. Het kan vervolgens worden hervat met 400 mg eenmaal

daags. Als het herstel langer dan 4 weken duurt, dient te worden overwogen om het gebruik van bosutinib te staken. Als de transaminasewaarden stijgen tot  $\geq 3$  x ULN, gelijktijdig met een verhoging van de bilirubinewaarden  $>2$  x ULN en alkalische fosfatase  $< 2$  x ULN, dient bosutinib te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Diarree: in geval van diarree met NCI-CTCAE graad 3-4 dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken en kan het na herstel tot graad  $\leq 1$  worden hervat met 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

#### *Hematologische bijwerkingen*

Dosisverlagingen worden aanbevolen bij ernstige of aanhoudende neutropenie en trombocytopenie zoals beschreven in Tabel 1:

**Tabel 1 – Dosisaanpassingen bij neutropenie en trombocytopenie**

<p>ANC<sup>a</sup> <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> en/of Trombocyten <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math></p>	<p>Onderbreek de toediening van bosutinib totdat ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> en trombocyten <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Hervat de behandeling met bosutinib met dezelfde dosis indien herstel zich binnen 2 weken voordoet. Indien de bloedceltelling <math>&gt; 2</math> weken laag blijft, de dosis met 100 mg verlagen en behandeling hervatten.</p> <p>Indien cytopenie terugkeert, dosis met nog eens 100 mg verlagen na herstel en behandeling hervatten.</p> <p>Er werden doses lager dan 300 mg/dag gebruikt; de werkzaamheid werd echter niet bepaald.</p>
---	--

<sup>a</sup> ANC = absoluut aantal neutrofielen

#### *Speciale populaties*

##### *Bejaarde patiënten ( $\geq 65$ jaar)*

Bij ouderen is geen specifieke dosisaanbeveling nodig. Omdat er beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik bij ouderen, is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

##### *Nieraandoeningen*

Patiënten met serumcreatininewaarden  $> 1,5$  x ULN waren uitgesloten van CML-onderzoeken.

Tijdens onderzoeken werd een verhoogde blootstelling (AUC) waargenomen bij patiënten met matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie.

##### *Nieuw-gediagnosticeerd Ph+ CML in de CP*

Voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [ClCr] 30 tot 50 ml/min, geschat a.h.v. de formule van Cockcroft-Gault), is de aanbevolen dosis van bosutinib 300 mg per dag met voedsel (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min, geschat a.h.v. de formule van Cockcroft-Gault) is de aanbevolen dosis bosutinib 200 mg per dag, met voedsel (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Een dosisverhoging tot 400 mg éénmaal daags met voedsel voor patiënten met matige nierinsufficiëntie of tot 300 mg eenmaal daags voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan overwogen worden als ze geen ernstige of aanhoudende matige bijwerkingen ondervinden en als ze geen adequate hematologische, cytogenetische of moleculaire respons bereiken.

##### *Ph+ CML in de CP, AP of BP met resistentie of intolerantie voor een eerdere therapie*

Voor patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min, berekend a.h.v. de formule van Cockcroft-Gault) is de aanbevolen dosis bosutinib 400 mg per dag (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min, berekend a.h.v. de formule van Cockcroft-Gault) is de aanbevolen dosis bosutinib 300 mg per dag (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie kan een dosisverhoging tot eenmaal daags 500 mg worden overwogen en voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan een dosisverhoging tot eenmaal daags 400 mg worden overwogen als de patiënt geen last heeft van ernstige of aanhoudende matig ernstige bijwerkingen en als ze geen adequate hematologische, cytogenetische of moleculaire respons bereiken.

#### *Hartaandoeningen*

In klinische onderzoeken waren patiënten met ongecontroleerde of significante hartaandoeningen (bijv. recent myocardiinfarct, congestief hartfalen of instabiele angina) uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met relevante hartaandoeningen (zie rubriek 4.4).

#### *Recente of aanhoudende klinisch significante maagdarmsstoornis*

In klinische onderzoeken waren patiënten met een recente of aanhoudende klinisch significante maagdarmsstoornis (bijv. ernstig braken en/of diarree) uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met recente of aanhoudende klinisch significante maagdarmsstoornis (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van bosutinib bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Bosutinib EG dient eenmaal daags oraal met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Als een dosis al langer dan 12 uur is overgeslagen, mag de patiënt geen aanvullende dosis krijgen. De patiënt dient de volgende dag de gebruikelijke voorgeschreven dosis in te nemen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Leverfunctieafwijkingen

De behandeling met bosutinib gaat gepaard met verhoogde waarden voor serumtransaminasen (alanine-aminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT]).

Verhoogde transaminasewaarden deden zich over het algemeen vroeg in de behandeling voor (van de patiënten met verhogingen van welke graad ook, kreeg > 80% hun eerste voorval binnen de eerste 3 maanden). Bij patiënten die bosutinib krijgen, dienen leverfunctietesten te worden uitgevoerd vóór aanvang van de behandeling en maandelijks tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en wanneer klinisch aangewezen.

Patiënten met verhoogde transaminasewaarden dienen te worden behandeld door de behandeling met bosutinib tijdelijk te onderbreken (waarbij dient te worden overwogen de dosis te verlagen na herstel tot graad 1 of uitgangswaarde), en/of te staken. Verhoogde transaminasewaarden, met name bij gelijktijdige stijgingen van de bilirubinewaarden, kunnen een vroege indicatie zijn van

geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel en deze patiënten dienen op de juiste wijze te worden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### Diarree en braken

De behandeling met bosutinib gaat gepaard met diarree en braken; daarom dienen patiënten met een recente of nog manifeste klinisch significante gastro-intestinale aandoening dit geneesmiddel met voorzichtigheid te gebruiken en alleen na een nauwgezette baten-risico-beoordeling, aangezien deze patiënten waren uitgesloten van de klinische onderzoeken. Patiënten bij wie er sprake is van diarree en braken dienen de standaardbehandeling te krijgen, inclusief een diarreeremmend geneesmiddel of een anti-emeticum en/of vochtsuppletie. Daarnaast kunnen diarree en braken ook worden behandeld door tijdelijke onderbreking, dosisverlaging en/of het staken van de behandeling met bosutinib (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Het anti-emeticum domperidon kan de verlenging van het QT-interval (QTc) versterken en “torsade de pointes” induceren; daarom dient gelijktijdige toediening met domperidon te worden vermeden. Het mag alleen worden gebruikt indien andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn. In deze situaties is een individuele baten-risico-beoordeling verplicht en dienen de patiënten te worden gemonitord op het optreden van een QTc-verlenging.

#### Myelosuppressie

De behandeling met bosutinib gaat gepaard met myelosuppressie, gedefinieerd als anemie, neutropenie en trombocytopenie. Een volledig bloedbeeld dient tijdens de eerste maand van de behandeling wekelijks te worden bepaald en daarna maandelijks of op klinische indicatie. Myelosuppressie dient te/kan worden behandeld door tijdelijke onderbreking, dosisverlaging en/of het staken van de behandeling met bosutinib (zie rubriek 4.2 en 4.8).

#### Vochtretentie

Behandeling met bosutinib kan gepaard gaan met vochtretentie, inclusief pericardeffusie, pleura-effusie, longoedeem en/of perifeer oedeem. De patiënten dienen te worden gemonitord en dienen de standaardbehandeling te krijgen. Daarnaast kan vochtretentie ook worden behandeld door tijdelijke onderbreking, dosisverlaging en/of het staken van de behandeling met bosutinib (zie rubriek 4.2 en 4.8).

#### Serumlipase

Er is een verhoging van serumlipasewaarden waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis. Indien verhoogde lipasewaarde gepaard gaan met abdominale symptomen, dient het gebruik van bosutinib te worden onderbroken en dienen geschikte diagnostische maatregelen te worden overwogen om pancreatitis uit te sluiten (zie rubriek 4.2).

#### Infecties

Bosutinib kan patiënten vatbaar maken voor infecties door bacteriën, schimmels, virussen of protozoa.

#### Proaritmisch potentieel

Er is met geautomatiseerde technieken QTc-verlenging zonder bijkomende aritmie waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van bosutinib aan patiënten met een voorgeschiedenis van of neiging tot QTc-verlenging, aan patiënten met een ongecontroleerde of significante hartaandoening waaronder recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina of klinisch significante bradycardie, of aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (bijv. anti-aritmica en andere stoffen die het QTc-interval kunnen verlengen [zie rubriek 4.5]). De aanwezigheid van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie kan dit effect nog verder vergroten.

Controleren op een effect op het QT-interval is raadzaam en een ecg als baseline wordt aangeraden voor aanvang van de behandeling met bosutinib en als dat klinisch geïndiceerd is. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen voorafgaand aan toediening van bosutinib te worden gecorrigeerd en dienen tijdens de behandeling periodiek te worden gecontroleerd.

### Nierinsufficiëntie

De behandeling met bosutinib kan bij CML-patiënten een klinisch significante achteruitgang van de nierfunctie tot gevolg hebben. In klinische onderzoeken deed zich in de loop van de tijd een daling voor van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij patiënten die met bosutinib werden behandeld. Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de CP behandeld met 400 mg, was de mediane afname ten opzichte van de beginwaarde in eGFR 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 1 jaar en 14,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 5 jaar bij patiënten tijdens hun behandeling. Behandelingsnaïeve CML-patiënten behandeld met 500 mg vertoonden een mediane afname in eGFR van 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 1 jaar, 12,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 5 jaar en 16,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 10 jaar bij patiënten tijdens hun behandeling. Bij eerder behandelde patiënten met CP en CML in een gevorderd stadium behandeld met 500 mg was de mediane afname in eGFR 7,6 ml/ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 1 jaar, 12,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 5 jaar en 15,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 10 jaar tijdens hun behandeling. Bij patiënten met Ph+ CML die eerder waren behandeld met 1 of meer TKI's met 500 mg, was de mediane afname in eGFR ten opzichte van de beginwaarde 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 1 jaar en 14,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 4 jaar bij patiënten tijdens hun behandeling.

Het is belangrijk dat de nierfunctie vóór de start van de behandeling wordt gemeten en tijdens de therapie met bosutinib nauwgezet wordt gecontroleerd, waarbij waakzaamheid geboden is bij patiënten met reeds bestaande nierproblemen of bij die patiënten die risico lopen op nierdisfunctie, waaronder patiënten die gelijktijdig potentieel nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken, zoals diuretica, ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

In een onderzoek naar nierinsufficiëntie was sprake van een verhoogde blootstelling aan bosutinib bij proefpersonen met een matig ernstig en ernstig verminderde nierfunctie. Voor patiënten met matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie wordt dosisreductie aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een serumcreatinine > 1,5 x ULN waren uitgesloten van de CML-onderzoeken. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werd er tijdens onderzoeken een verhoogde blootstelling (AUC) waargenomen bij patiënten met matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie in het begin van de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er zijn zeer weinig klinische gegevens (n = 3) over CML-patiënten met matige nierinsufficiëntie die een verhoogde dosis van 600 mg bosutinib krijgen.

### Aziatische etniciteit

Volgens populatiefarmacokinetische analyses hadden Aziaten een lagere klaring, wat leidde tot een toegenomen blootstelling. Daarom moeten deze de patiënten nauwlettend opgevolgd worden voor bijwerkingen, vooral bij dosisverhogingen.

### Ernstige huidreacties

Bosutinib kan ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse veroorzaken. Het gebruik van bosutinib dient permanent te worden gestaakt bij patiënten die tijdens de behandeling een ernstige huidreactie krijgen.

### Tumorlysesyndroom

Vanwege het mogelijk optreden van tumorlysesyndroom (TLS) wordt een correctie van klinisch significante dehydratie en behandeling van hoge urinezuurspiegels aanbevolen, voordat de behandeling met bosutinib wordt gestart (zie rubriek 4.8).

### Reactivering van hepatitis B

Reactivering van hepatitis B bij chronische dragers van dit virus is voorgekomen nadat deze patiënten Bcr-abl-TKI's hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met bosutinib dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met een behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met bosutinib noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

#### Gevoeligheid voor licht

Blootstelling aan rechtstreeks zonlicht of ultraviolette (UV) straling moet vermeden of beperkt worden, vanwege het risico van gevoeligheid voor licht als gevolg van de behandeling met bosutinib. De patiënten moeten de instructie krijgen om voorzorgsmaatregelen te treffen zoals beschermende kleding en zonnecrème met een hoge zonbeschermingsfactor (BF).

#### Remmers van cytochroom P-450 (CYP)3A

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke of matige CYP3A-remmers dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal stijgen (zie rubriek 4.5).

Aanbevolen wordt om, indien mogelijk, gelijktijdig een ander geneesmiddel zonder of met minimaal CYP3A-remmend potentieel te gebruiken.

Indien er tijdens de behandeling met bosutinib een sterke of matige CYP3A-remmer dient te worden toegediend, dient een onderbreking van de behandeling met bosutinib of een dosisverlaging van bosutinib te worden overwogen.

#### CYP3A-inductoren

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke of matige CYP3A-inductoren dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal dalen (zie rubriek 4.5).

#### Voedingseffect

Pompelmoesproducten, waaronder pompelmoessap en andere levensmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A remmen, dienen te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet van 100 mg, 400 mg of 500 mg. Patiënten op een natriumarm dieet moeten geïnformeerd worden dat dit product in essentie 'natrium-vrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van andere geneesmiddelen op bosutinib

##### *CYP3A-remmers*

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke CYP3A-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, mibefradil, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, grapefruitproducten waaronder grapefruitsap) of matige CYP3A-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot fluconazol, ciprofloxacin, erytromycine, diltiazem, verapamil, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, aprepitant, crizotinib, imatinib) dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal stijgen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van lichte CYP3A-remmers en bosutinib.

Aanbevolen wordt om, indien mogelijk, gelijktijdig een ander geneesmiddel zonder of met minimaal CYP3A-enzym-remmend potentieel te gebruiken.

Indien er tijdens de behandeling een sterke of matige CYP3A-remmer dient te worden toegediend, dient een onderbreking van de behandeling met bosutinib of een dosisverlaging van bosutinib te worden overwogen.

In een onderzoek met 24 gezonde proefpersonen aan wie vijf dagelijkse doses van 400 mg ketoconazol (een sterke CYP3A-remmer) gelijktijdig werden toegediend met een enkelvoudige dosis van 100 mg bosutinib onder nuchtere omstandigheden, deed ketoconazol de  $C_{max}$  van bosutinib met een factor 5,2 en de AUC van bosutinib in het plasma met een factor 8,6 toenemen t.o.v. de toediening van bosutinib alleen.

In een onderzoek onder 20 gezonde proefpersonen aan wie een enkelvoudige dosis van 125 mg aprepitant (een matige CYP3A-remmer) gelijktijdig werd toegediend met een enkelvoudige dosis van 500 mg bosutinib in gevoede toestand, deed aprepitant de  $C_{max}$  van bosutinib met een factor 1,5 en de AUC van bosutinib in het plasma met een factor 2,0 toenemen t.o.v. de toediening van bosutinib alleen.

#### *CYP3A-inductoren*

Het gelijktijdig gebruik van bosutinib met sterke CYP3A-inductoren (waaronder, maar niet beperkt tot carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid) of matige CYP3A-inductoren (waaronder, maar niet beperkt tot bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) dient te worden vermeden, aangezien de plasmaconcentratie van bosutinib zal dalen.

Gezien de blootstelling aan bosutinib sterk afnam als bosutinib gelijktijdig werd toegediend met rifampicine, is het waarschijnlijk dat een verhoging van de bosutinibdosis bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-inductoren het verlies aan blootstelling niet voldoende zal compenseren.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van zwakke CYP3A-inductoren en bosutinib.

Na gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis bosutinib en 6 dagelijkse doses van 600 mg rifampicine aan 24 gezonde proefpersonen in gevoede toestand daalde de blootstelling aan bosutinib ( $C_{max}$  en AUC in plasma) tot respectievelijk 14% en 6% van de waarden bij toediening van uitsluitend 500 mg bosutinib.

#### *Protonpompremmers (PPI's)*

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van bosutinib met PPI's. Kortwerkende antacida dienen, indien mogelijk, te worden overwogen als alternatief voor PPI's en de toedieningstijden van bosutinib en antacida dienen te worden gescheiden (d.w.z. bosutinib 's ochtends en antacida 's avonds innemen). Bosutinib vertoont in vitro pH-afhankelijke wateroplosbaarheid. Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis bosutinib (400 mg) en meervoudige orale doses lansoprazol (60 mg) in een onderzoek bij 24 gezonde nuchtere proefpersonen, krompen de  $C_{max}$  en AUC van bosutinib tot respectievelijk 54% en 74% van de waarden die werden waargenomen wanneer uitsluitend bosutinib (400 mg) werd toegediend.

#### Effecten van bosutinib op andere geneesmiddelen

In een onderzoek bij 27 gezonde proefpersonen aan wie een enkelvoudige dosis van 500 mg bosutinib gelijktijdig werd toegediend met een enkelvoudige dosis van 150 mg dabigatranetexilaatmesilaat (een substraat van P-glycoproteïne (P-gp)) in gevoede toestand, vergrootte bosutinib de  $C_{max}$  of AUC van dabigatran in het plasma niet in vergelijking met toediening van uitsluitend dabigatranetexilaatmesilaat. De onderzoeksresultaten geven aan dat bosutinib geen klinisch relevante P-gp-remmende effecten vertoont.

Een in-vitro-onderzoek toont aan dat er zich waarschijnlijk geen geneesmiddelinteracties voordoen bij therapeutische doses als gevolg van inductie door bosutinib op de stofwisseling van geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4.

In vitro onderzoeken tonen aan dat er zich waarschijnlijk geen klinische geneesmiddelinteracties voordoen bij therapeutische doses als gevolg van remming door bosutinib op de stofwisseling van geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4/5.

In vitro onderzoeken wijzen erop dat bosutinib een laag potentieel heeft voor inhibitie van borstkankerresistentieproteïne (BCRP, systemisch), organisch aniontransporterend polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organische aniontransporter (OAT)1, OAT3, organische kationtransporter (OCT)2 in klinisch relevante concentraties, maar ook het potentieel voor inhibitie van BCRP in het maagdarmkanaal en OCT1.

#### Anti-aritmica en andere stoffen die het QT-interval kunnen verlengen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van bosutinib bij patiënten met een verlengd QT-interval of die daar vatbaar voor zijn, onder wie patiënten die anti-aritmica gebruiken, zoals amiodaron, disopyramide, procaïnamide, quinidine en sotalol, of andere geneesmiddelen die tot QT-verlenging kunnen leiden, zoals chloroquine, halofantrine, claritromycine, domperidon, haloperidol, methadon en moxifloxacin (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/contraceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten het advies krijgen om een doeltreffende contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling met bosutinib en nog ten minste 1 maand na de laatste dosis en te vermijden om zwanger te worden zolang ze bosutinib krijgen. Daarnaast dient de patiënte te worden geïnformeerd dat braken of diarree de werkzaamheid van orale anticonceptie kan verlagen door onvolledige absorptie.

### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van bosutinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bosutinib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken. Indien bosutinib tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of indien de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van bosutinib, dient ze te worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of bosutinib/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit een onderzoek naar met [<sup>14</sup>C] radioactief gemerkt bosutinib bij ratten bleek dat uit bosutinib afgeleide radioactiviteit in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. De borstvoeding dient tijdens de behandeling met bosutinib te worden gestaakt.

### Vruchtbaarheid

Bosutinib heeft op basis van niet-klinische bevindingen het potentieel om de voortplantingsfunctie en de vruchtbaarheid van de mens te verstoren (zie rubriek 5.3). Mannen die behandeld worden met bosutinib wordt aangeraden om advies te vragen over de bewaring van hun zaad vóór de behandeling, vanwege de kans op een verminderde vruchtbaarheid door de behandeling met bosutinib.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bosutinib heeft geen of een zeer geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als een patiënt die bosutinib gebruikt echter duizeligheid, vermoeidheid, gezichtsbeperkingen of andere ongewenste voorvallen ervaart met een mogelijke invloed op het vermogen om veilig te rijden of machines te bedienen, dient de patiënt deze activiteiten niet te ondernemen zolang de bijwerkingen aanhouden.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal kregen 1.372 leukemiepatiënten tenminste één dosis bosutinib als monotherapie. De mediane duur van de therapie was 26,30 maanden (spreiding: 0,03 tot 170,49 maanden). Deze patiënten waren hetzij pas gediagnosticeerd met CML in de CP of waren resistent of intolerant voor eerdere therapie met CML of Ph+ acute lymfoblastaire leukemie (Ph+-ALL) in de chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase. Van deze patiënten komen er 268 (startdosering 400 mg) en 248 (startdosering 500 mg) uit de 2 studies in fase 3 bij eerder onbehandelde CML-patiënten, 60 (startdosering 400 mg) uit een studie in fase 2 bij eerder onbehandelde CML-patiënten, 570 en 63 (fase 2: startdosering 500 mg) uit 2 studies in fase 1/2 bij eerder behandelde Ph+-leukemie, en 163 (startdosering 500 mg) uit een studie in fase 4 bij eerder behandeld CML. De mediane behandelingsduur was respectievelijk 55,1 maanden (spreiding: 0,2 tot 60,05 maanden), 61,6 maanden (spreiding: 0,03 tot 145,86 maanden), 15,3 maanden (spreiding: 0,3 tot 21,8 maanden), 11,1 maanden (spreiding: 0,03 tot 170,49 maanden), 30,2 maanden (spreiding: 0,2 tot 85,6 maanden) en 37,80 maanden (spreiding: 0,16 tot 50,0 maanden). De veiligheidsanalyses omvatten gegevens uit een voltooide extensiestudie.

Voor 1.349 (98,3%) patiënten werd er ten minste één geneesmiddelbijwerking van alle mogelijke toxiciteitsgraden gemeld. De vaakst gemelde bijwerkingen voor  $\geq 20\%$  van de patiënten waren diarree (80,4%), misselijkheid (41,5%), buikpijn (35,6%), trombocytopenie (34,4%), braken (33,7%), uitslag (32,8%), verhoogde ALAT-waarden (28,0%), anemie (27,2%), koorts (23,4%), verhoogde ASAT-waarden (22,5%), vermoeidheid (32,0%) en hoofdpijn (20,3%). Voor 943 (68,7%) patiënten werd er ten minste één geneesmiddelbijwerking van graad 3 of graad 4 gemeld. De bijwerkingen van graad 3 of graad 4 gemeld voor  $\geq 5\%$  van de patiënten waren trombocytopenie (19,7%), verhoogde ALAT-waarden (14,6%), neutropenie (10,6%), diarree (10,6%), anemie (10,3%), verhoogde lipasewaarden (10,1%), verhoogde ASAT-waarden (6,7%) en uitslag (5,0%).

##### Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken naar bosutinib (Tabel 2). Deze vertegenwoordigen een evaluatie van de gegevens over bijwerkingen van 1.372 patiënten met ofwel nieuw gediagnosticeerde CML in de CP of met CML in de chronische, acceleratie-, of blastaire fase resistent of intolerant voor eerdere therapie of Ph+-ALL die ten minste 1 dosis van bosutinib als monotherapie hebben gekregen. Deze bijwerkingen zijn weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

**Tabel 2 – Bijwerkingen van bosutinib**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Luchtweginfectie (inclusief infectie van de onderste luchtwegen, virale infectie van de luchtwegen, infectie van de bovenste luchtwegen, virale infectie van de bovenste luchtwegen), nasofaryngitis
Vaak	Pneumonie (inclusief atypische, bacteriële, fungale, necrotiserende, streptokokkenpneumonie), griep (inclusief met H1N1), bronchitis
<b>Benigne, maligne en ongespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen)</b>	
Soms	Tumorlysesyndroom**
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Trombocytopenie (inclusief verlaagd aantal trombocyten), neutropenie (inclusief verlaagd aantal neutrofielen), anemie (inclusief verlaagde hemoglobine waarde,

	verlaagd aantal rode bloedcellen)
Vaak	Leukopenie (inclusief verlaagd aantal witte bloedcellen)
Soms	Febriële neutropenie, granulocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel
Soms	Anafylactische shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Dehydratie, hyperkaliëmie (inclusief verhoogde bloedwaarde voor kalium), hypofosfatemie (inclusief verlaagde fosforspiegel in het bloed)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
Vaak	Dysgeusie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak	Oorsuizen
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Pericardeffusie
Soms	Pericarditis
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie (inclusief bloeddrukverhoging, verhoogde systolische bloeddruk, essentiële hypertensie, hypertensieve crisis)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Pleuratransudaat, dyspneu, hoesten
Vaak	Pulmonale hypertensie (inclusief arteriële pulmonale hypertensie, verhoogde arteriële pulmonale bloeddruk), ademhalingsstilstand
Soms	Acuut longoedeem (inclusief longoedeem)
Niet bekend	Interstitiële longaandoening
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, (inclusief abdominaal ongemak, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik, abdominale gevoeligheid, gastro-intestinale pijn)
Vaak	Gastro-intestinale bloedingen (inclusief anale bloeding, maagbloeding, darmbloeding, lagere gastro-intestinale bloedingen, rectale bloeding, hogere gastro-intestinale bloedingen), pancreatitis (inclusief acute pancreatitis), gastritis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	Hepatotoxiciteit (inclusief hepatitis, toxische hepatitis, leverstoornis), abnormale leverfunctie (inclusief stijging in leverenzymwaarden, abnormale leverfunctietests, verhoogde waarden in leverfunctietests, verhoogde transaminasewaarden)
Soms	Leverletsel (inclusief door geneesmiddel veroorzaakt leverletsel, hepatocellulair letsel)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Uitslag (inclusief maculair, maculo-papulair, papulair, jeukende uitslag), jeuk
Vaak	Gevoeligheid voor licht (inclusief polymorfe lichteruptie), netelroos, acne
Soms	Erythema multiforme, exfoliatieve uitslag, geneesmiddeluitslag, cutane vasculitis
Niet bekend	Stevens-Johnsonsyndroom**, Syndroom van Lyell**
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Gewrichtspijn, rugpijn
Vaak	Myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Acuut nierletsel, nierfalen, nierfunctiestoornissen
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Oedeem (inclusief ooglidooedeem, gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, gelokaliseerd oedeem, perifeer oedeem, periorbitaal oedeem, periorbitale zwelling, perifere zwelling, zwelling, zwelling van ooglid), pyrexie, vermoeidheid (inclusief asthenie, malaise)
Vaak	Pijn in de borstkas (inclusief ongemak in de borstkas), pijn
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Verhoogde lipasewaarden (inclusief hyperlipasemie), verhoogde alanine-aminotransferasewaarden (inclusief abnormale alanine-aminotransferasewaarden),

	verhoogde aspartaataminotransferasewaarden, verhoogde creatininespiegel in het bloed
Vaak	Verlengd QT-interval op het ecg (inclusief verlengd QT-syndroom), verhoogde waarden voor amylase (inclusief hyperamylasemie), bloedcreatinefosfokinase, gamma-glutamyltransferase, bloedbilirubine (inclusief hyperbilirubinemie, geconjugeerd bilirubine, ongeconjugeerd bloedbilirubine)

\*\* Bijwerkingen waargenomen na het in de handel brengen.

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

De beschrijvingen hieronder zijn gebaseerd op de veiligheidspopulatie van 1.372 patiënten die ten minste 1 dosis bosutinib kregen en ofwel nieuw gediagnosticeerde CML in de CP hadden ofwel resistent of intolerant waren voor eerdere therapie met CP, AP of BP CML, of Ph+ ALL.

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Van de 372 (27,1%) patiënten met meldingen van bijwerkingen van anemie stakten 6 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van anemie. De maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 95 (25,5%) patiënten, graad 2 bij 135 (36,3%) patiënten, graad 3 bij 113 patiënten (30,4%) en graad 4 bij 29 (7,8%) patiënten. Bij deze patiënten bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 29 dagen (spreiding: 1 tot 3.999 dagen) en de mediane duur per voorval bedroeg 22 dagen (spreiding: 1 tot 3.682 dagen).

Van de 209 (15,2%) patiënten met meldingen van bijwerkingen van neutropenie stakten 19 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van neutropenie. De maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 19 (9,1%) patiënten, graad 2 bij 45 (21,5%) patiënten, graad 3 bij 95 patiënten (45,5%), en graad 4 bij 50 (23,9%) patiënten. Bij deze patiënten bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 56 dagen (spreiding: 1 tot 1.769 dagen) en de mediane duur per voorval bedroeg 15 dagen (spreiding: 1 tot 913 dagen).

Van de 472 (34,4%) patiënten met meldingen van bijwerkingen van trombocytopenie stakten 42 patiënten het gebruik van bosutinib als gevolg van trombocytopenie. De maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 114 (24,2%) patiënten, graad 2 bij 88 (18,6%) patiënten, graad 3 bij 172 patiënten (36,4%), en graad 4 bij 98 (20,8%) patiënten. Bij deze patiënten bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 28 dagen (spreiding: 1 tot 1.688 dagen) en mediane duur per voorval bedroeg 15 dagen (spreiding: 1 tot 3.921 dagen).

#### *Lever- en galaandoeningen*

Onder patiënten met meldingen van bijwerkingen van verhoogde waarden voor hetzij ALAT hetzij ASAT (alle graden) bedroeg de waargenomen mediane tijd tot aanvang respectievelijk 29 dagen met een spreiding van 1 tot 3.995 dagen voor ALAT en voor ASAT. De mediane duur van een voorval was 17 dagen (spreiding: 1 tot 1.148 dagen) en 15 dagen (spreiding: 1 tot 803 dagen) voor respectievelijk ALAT en ASAT.

Twee gevallen consistent met door geneesmiddel veroorzaakt leverletsel (gedefinieerd als gelijktijdig verhoogde waarden voor ALAT of ASAT  $\geq 3 \times$  ULN met totale bilirubine  $> 2 \times$  ULN en met alkalische fosfatase  $< 2 \times$  ULN) zonder alternatieve oorzaken traden op bij 2/1.711 (0,1%) patiënten behandeld met bosutinib.

#### *Reactivering van hepatitis B*

Hepatitis B-activering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop had (zie rubriek 4.4).

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Van de 1.103 (80,4%) patiënten die diarree kregen, stopten er 14 met bosutinib als gevolg van dit voorval. Aan 756 (68,5%) patiënten werden gelijktijdige geneesmiddelen gegeven tegen de diarree. De maximale toxiciteit van graad 1 trad op bij 575 (52,1%) patiënten, graad 2 bij 383 (34,7%)

patiënten, graad 3 bij 144 (13,1%) patiënten. Eén patiënt (0,1%) maakte een voorval van graad 4 mee. Bij de patiënten met diarree bedroeg de mediane tijd tot het eerste voorval 2 dagen (spreiding: 1 tot 2.702 dagen) en de mediane duur van elke graad van diarree was 2 dagen (spreiding: 1 tot 4.247 dagen).

Onder de 1.103 patiënten met diarree werd de behandeling onderbroken bij 218 patiënten (19,8%) en van deze patiënten werden er 208 (95,4%) opnieuw behandeld met bosutinib. Van degenen die opnieuw werden behandeld, was er bij 201 patiënten (96,6%) geen sprake van een later voorval of staken van het gebruik van bosutinib naar aanleiding van een later voorval van diarree.

#### *Hartaandoeningen*

Zeven patiënten (0,5%) maakten een verlenging mee van het QTcF-interval (langer dan 500 ms). Elf (0,8%) patiënten maakten een verlenging mee van het QTcF-interval > 60 ms t.o.v. de beginwaarde. Patiënten met ongecontroleerde of significante hartvaatziekte, waaronder verlengd QTc-interval, bij baseline, werden niet in de klinisch onderzoeken opgenomen (zie rubriek 5.1 en 5.3).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdosering van bosutinib in klinische onderzoeken bleef beperkt tot geïsoleerde gevallen. Patiënten die een overdosis bosutinib innemen, dienen te worden geobserveerd en een geschikte ondersteunende behandeling te krijgen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische stoffen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EA04.

#### Werkingsmechanisme

Bosutinib behoort tot de farmacologische geneesmiddelenklasse van de kinaseremmers. Bosutinib remt het abnormale Bcr-Abl-kinase dat CML bevordert. Uit modelleringsonderzoeken is gebleken dat bosutinib bindt aan het kinasedomein van BCR-ABL. Bosutinib is tevens een remmer van de kinasen van de Src-familie, waaronder Src, Lyn en Hck. Bosutinib inhibeert de van trombocyten gederiveerde groeifactorreceptor (PDGF-receptor) en de c-Kit minimaal.

In in vitro onderzoeken remt bosutinib de proliferatie en overleving van gevestigde CML-cellijnen, cellijnen van Ph<sup>+</sup> acute lymfoblastaire leukemie en van patiënten afgeleide primaire primitieve CML-cellen. Bosutinib remde 16 van de 18 imatinibresistente vormen van Bcr-Abl die werden uitgedrukt in muriene myeloïde cellijnen. Door behandeling met bosutinib daalde de omvang van CML-tumoren in naakte muizen en werd de groei geremd van muriene myeloïde tumoren die imatinibresistente vormen van Bcr-Abl uitdrukten. Bosutinib remt bovendien de receptoren van de receptortyrosinekinasen c-Fms, EphA en B, de kinasen van de Trk-familie, de kinasen van de Axl-familie, de kinasen van de

Tec-familie, enkele leden van de ErbB-familie, de niet-receptortyrosinekinase Csk, serine/treoninekinasen van de Ste20-familie en 2 calmodulineafhankelijke proteïnekinasen.

#### Farmacodynamische effecten

Het effect van toediening van 500 mg bosutinib op het gecorrigeerde QT-interval (QTc) is beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind (voor bosutinib), gekruist, placebogecontroleerd en open onderzoek met moxifloxacin als controle met een enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen.

De gegevens uit dit onderzoek duiden erop dat bosutinib het QTc-interval niet verlengt bij gezonde proefpersonen bij de dagelijkse dosis van 500 mg met voedsel, en onder omstandigheden die suprathérapeutische plasmaconcentraties veroorzaken. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 500 mg bosutinib (therapeutische dosis) en 500 mg bosutinib met 400 mg ketoconazol (voor het bereiken van suprathérapeutische concentraties bosutinib) aan gezonde proefpersonen, bedroeg de bovenste limiet van het eenzijdige 95% BI (betrouwbaarheidsinterval) rond de gemiddelde verandering in de QTc minder dan 10 ms op alle tijdstippen na de toediening en werden er geen ongewenste voorvallen waargenomen die duiden op verlenging van het QT-interval.

In een onderzoek bij proefpersonen met leverinsufficiëntie werd een verhoogde frequentie van QTc-verlenging > 450 ms met afnemende leverfunctie waargenomen. In het klinisch onderzoek in fase 1/2 bij patiënten met eerder behandelde Ph<sup>+</sup>-leukemie, nu behandeld met bosutinib 500 mg, werden verlengingen waargenomen van het QTcF-interval met > 60 ms ten opzichte van de uitgangswaarde bij 9 (1,6%) van de 570 patiënten. In de klinische studie in fase 3 bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML in de CP behandeld met bosutinib 400 mg, waren er geen patiënten in de bosutinibgroep (N=268) met een verlenging van het QTcF-interval van > 60 ms t.o.v. de beginwaarde. In het klinische fase 3-onderzoek bij patiënten met nieuw vastgestelde Ph<sup>+</sup>-CF-CML behandeld met 500 mg bosutinib, werden verlengingen in QTcF-interval met > 60 ms ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen bij 2 (0,8%) van de 248 patiënten die bosutinib kregen. In de klinische studie in fase 4 bij patiënten met Ph<sup>+</sup> CML die eerder waren behandeld met 1 of meer TKI's en nu met bosutinib 500 mg (N=163), waren er geen patiënten met een verlenging van het QTcF-interval > 60 ms t.o.v. de beginwaarde. Een pro-aritmisch potentieel van bosutinib kan niet worden uitgesloten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Klinisch onderzoek bij eerder onbehandelde CML in de CP*

###### *Studie met bosutinib 400 mg*

Er werd een 2-armige, open, multicentrische superioriteitsstudie in fase 3 verricht naar de werkzaamheid en veiligheid van bosutinib 400 mg éénmaal daags alleen, vergeleken met imatinib 400 mg éénmaal daags alleen bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph<sup>+</sup> CML in de CP. Voor het onderzoek werden 536 patiënten gerandomiseerd (268 in elke behandelingsgroep) met Ph<sup>+</sup> of Ph-nieuw gediagnosticeerde CML in de CP (intent-to-treatpopulatie [ITT]), waaronder 487 patiënten met Ph<sup>+</sup> CML en met b2a2 en/of b3a2-transcripts en kopieën van BCR-ABL bij aanvang > 0 (gemodificeerde intent-to-treat [mITT]-populatie).

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het percentage dat een sterke moleculaire respons (MMR) vertoonde na 12 maanden (48 weken) in de bosutinibgroep ten opzichte van de imatinibgroep in de mITT-populatie. MMR werd gedefinieerd als  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met  $\geq 3$  logreductie t.o.v. de gestandaardiseerde beginwaarde) met een minimum van 3.000 ABL-transcripts zoals geëvalueerd door het centrale laboratorium.

De voornaamste secundaire eindpunten omvatten de volledige cytogenetische respons (CCyR) na 12 maanden, duur van CCyR, duur van MMR, voorvalvrije overleving (EFS) en algemene overleving (OS, overall survival);). De CCyR na 12 maanden was gedefinieerd als de afwezigheid van Ph<sup>+</sup>-metafasen in een chromosoombandinganalyse van  $\geq 20$  metafasen afgeleid uit een beenmergbiops/aspiraat of MMR als er geen adequate cytogenetische evaluatie beschikbaar was. De

p-waarden voor andere eindpunten dan MMR na 12 maanden en CCyR na 12 maanden werden niet aangepast voor meervoudige vergelijkingen.

De beginkenmerken voor de mITT-populatie waren evenwichtig verdeeld over de 2 behandelingsgroepen met betrekking tot leeftijd (mediane leeftijd 52 jaar voor de bosutinibgroep en 53 jaar voor de imatinibgroep, waarbij respectievelijk 19,5% en 17,4% van de patiënten 65 jaar of ouder was); geslacht (vrouwen respectievelijk 42,3% en 44,0%); etniciteit (Kaukasisch respectievelijk 78,0% en 77,6%, Aziatisch 12,2% en 12,4%, Zwart of Afrikaans Amerikaan 4,1% en 4,1%, en andere 5,7% en 5,4%, en 1 onbekende in de imatinibgroep); en Sokal-risicoscore (laag risico respectievelijk 35,0% en 39,4%, intermediair risico 43,5% en 38,2%, hoog risico 21,5% en 22,4%).

Na 60 maanden opvolging in de mITT-populatie kreeg 60,2% van de patiënten behandeld met bosutinib (N=246) en 59,8% patiënten behandeld met imatinib (N=239) nog steeds de eerstelijnsbehandeling.

Na 60 maanden opvolging in de mITT-populatie bedroegen de stopzettingen wegens ziekteprogressie naar AP of BP CML voor met bosutinib behandelde patiënten 0,8% vergeleken met 1,7% voor met imatinib behandelde patiënten. Zes (2,4%) bosutinibpatiënten en 7 (2,9%) imatinibpatiënten ondervonden een transformatie naar AP CML of BP CML. Stopzettingen wegens suboptimale respons of falen van de behandeling naar het oordeel van de onderzoeksarts kwam voor bij 5,3% van de patiënten in de bosutinibgroep vergeleken met 15,5% van de patiënten in de imatinibgroep. Twaalf (4,9%) patiënten op bosutinib en 14 (5,8%) patiënten op imatinib overleden tijdens de studie. Er traden geen aanvullende transformaties op in de ITT-populatie, er waren 2 aanvullende sterfgevallen in de bosutinibarm in de ITT-populatie.

De werkzaamheidsresultaten voor MMR en CCyR worden samengevat in Tabel 3.

**Tabel 3 - Samenvatting van MMR na 12 en 18 maanden en CCyR na 12 maanden, per behandelingsgroep in de mITT-populatie**

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Kansverhouding (odds-ratio) (95% BI) <sup>a</sup>
<b>Sterke moleculaire respons</b> MMR na 12 maanden, n (%) (95% BI)	116 (47,2) <sup>b</sup> (40,9,53,4)	89 (36,9) (30,8,43,0)	1,55 (1,07,2,23)
Eenzijdige p-waarde	0,0100 <sup>b</sup>		
MMR na 18 maanden, n (%) (95% BI)	140 (56,9) (50,7,63,1)	115 (47,7) (41,4,54,0)	1,45 (1,02,2,07)
Eenzijdige p-waarde	0,0208 <sup>c</sup>		
<b>Volledige cytogenetische respons</b> CCyR na 12 maanden, n (%) (95% BI)	190 (77,2) <sup>b</sup> (72,0,82,5)	160 (66,4) (60,4,72,4)	1,74 (1,16,2,61)
Eenzijdige p-waarde	0,0037 <sup>b</sup>		

NB: MMR werd gedefinieerd als  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met een afname  $\geq 3$  log t.o.v. de gestandaardiseerde beginwaarde) met een minimum van 3.000 ABL-transcripts geëvalueerd door het centrale laboratorium. Volledige cytogenetische respons werd gedefinieerd als de afwezigheid van Ph<sup>+</sup>-metafasen in een chromosoombandinganalyse van  $\geq 20$  metafasen afgeleid uit een beenmergbipt/aspiraat of MMR als er geen adequate cytogenetische evaluatie beschikbaar was.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI: betrouwbaarheidsinterval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = complete cytogenetische reactie; mITT – modified intent-to-treat; MMR=sterke moleculaire respons; N/n=aantal patiënten; Ph+=Philadelphia-chromosoomcompositief.

<sup>a</sup> Aangepast naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

<sup>b</sup> Statistisch significante vergelijking op het vooraf gespecificeerde significantieniveau; op basis van de CMH-test gestratificeerd naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

<sup>c</sup> Op basis van de CMH-test gestratificeerd naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

Na 12 maanden was de MR<sup>4</sup> (gedefinieerd als  $\leq 0,01\%$  BCR-ABL [overeenkomend met een afname  $\geq 4 \log$  t.o.v. de gestandaardiseerde beginwaarde] met een minimum van 9.800 ABL-transcripts) hoger in de bosutinibgroep dan in de imatinibgroep in de mITT-populatie (20,7% [respectievelijk 95% BI: 15,7, 25,8] t.o.v. 12,0% [95% BI: 7,9%, 16,1%], kansverhouding (odds ratio OR) 1,88 [95% BI: 1,15, 3,08], eenzijdige p-waarde=0,0052).

Na 3, 6 en 9 maanden was het percentage patiënten met MMR hoger in de bosutinibgroep dan in de imatinibgroep (Tabel 4).

**Tabel 4 - Vergelijking van de MMR na 3, 6 en 9 maanden per behandeling in de mITT-populatie**

Tijd	Aantal (%) patiënten met MMR		Kansverhouding (odds-ratio) (95% BI) <sup>a</sup>
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	
Maand 3 (95% BI)	10 (4,1) (1,6,6,5)	4 (1,7) (0,0,3,3)	2,48 (0,77,7,98)
Eenzijdige p-waarde <sup>b</sup>	0,0578		
Maand 6 (95% BI)	86 (35,0) (29,0,40,9)	44 (18,3) (13,4,23,1)	2,42 (1,59,3,69)
Eenzijdige p-waarde <sup>b</sup>	<0,0001		
Maand 9 (95% BI)	104 (42,3) (36,1,48,4)	71 (29,5) (23,7,35,2)	1,78 (1,22,2,60)
Eenzijdige p-waarde <sup>b</sup>	0,0015		

NB: De percentages waren gebaseerd op het aantal patiënten in elke behandelingsgroep. De MMR was gedefinieerd als  $\leq 0,1\%$  van de BCR-ABL/ABL ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met een afname  $\geq 3 \log$  t.o.v. de gestandaardiseerde beginwaarde) met een minimum van 3.000 ABL-transcripts geëvalueerd door het centrale laboratorium.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; mITT=modified intent-to-treat; MMR=sterke moleculaire respons; N=aantal patiënten.

<sup>a</sup> Aangepast naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

<sup>b</sup> Op basis van de CMH-test gestratificeerd naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

Na 60 maanden in de mITT-populatie was het percentage patiënten met MMR, MR<sup>4</sup> en MR<sup>4,5</sup> hoger in de bosutinibgroep dan in de imatinibgroep (Tabel 5). De MMR-waarden na 60 maanden voor de Sokal-risicosubgroepen staan samengevat in Tabel 6.

**Tabel 5 - Samenvatting van moleculaire respons na 60 maanden in de mITT-populatie**

Respons	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Kansverhouding (odds-ratio) (95% BI) <sup>a</sup>
<b>Moleculaire respons na 60 maanden, n (%) (95% BI)</b>			
MMR	182 (74,0) (68,5,79,5)	158 (65,6) (59,6,71,6)	1,52 (1,02,2,25)

MR <sup>4</sup>	145 (58,9) (52,8,65,1)	120 (49,8) (43,5,56,1)	1,46 (1,02,2,09)
MR <sup>4,5</sup>	119 (48,4) (42,1,54,6)	93 (38,6) (32,4,44,7)	1,50 (1,05,2,16)

NB: MMR/MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup> waren gedefinieerd als  $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$  van de BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met een afname  $\geq 3/4/4,5$  log t.o.v. de gestandaardiseerde beginwaarde) met een minimum van 3.000/9.800/30.990 ABL-transcripts geëvalueerd door het centrale laboratorium.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; mITT=modified intent-to-treat; MMR=sterke moleculaire respons; MR=moleculaire respons; N/n=aantal patiënten.

<sup>a</sup> Aangepast naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

**Tabel 6 - Samenvatting van de MMR na 60 maanden volgens Sokal-risicoscore in de mITT-populatie**

Respons	Bosutinib	Imatinib	Kansverhouding (odds-ratio) (95% BI)
Laag Sokal-risico MMR, n (%) (95% BI)	N=86 67 (77,9) (69,1,86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5,80,6)	1,40 (0,71,2,76)
Intermediair Sokal-risico MMR, n (%) (95% BI)	N=107 79 (73,8) (65,5,82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8,77,0)	1,37 (0,74,2,52)
Hoog Sokal-risico MMR, n (%) (95% BI)	N=53 36 (67,9) (55,4,80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5,65,2)	1,97 (0,90,4,32)

NB: De percentages waren gebaseerd op het aantal patiënten in elke behandelingsgroep. De MMR was gedefinieerd als  $\leq 0,1\%$  van de BCR-ABL/ABL-ratio volgens de internationale schaal (overeenkomend met een afname  $\geq 3$  log t.o.v. de gestandaardiseerde beginwaarde) met een minimum van 3.000 ABL-transcripts geëvalueerd door het centrale laboratorium.

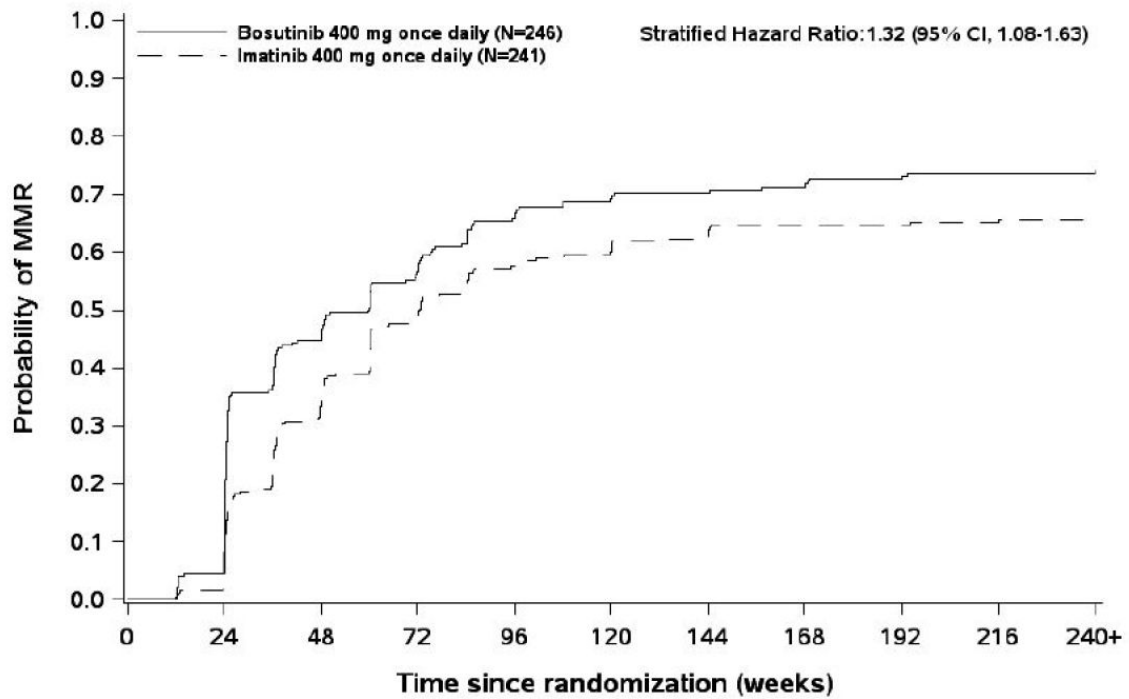
Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; mITT=modified intent-to-treat; MMR=sterke moleculaire respons; N/n=aantal patiënten.

De cumulatieve incidentie van CCyR aangepast naar het concurrerende risico van stopzetting van de behandeling zonder CCyR was hoger in de bosutinibgroep dan in de imatinibgroep in de mITT-populatie (83,3% [95% BI: 78,1%, 87,4%] t.o.v. 76,8% [95% BI: 70,9%, 81,6%] na 60 maanden; risicoverhouding [HR] uit een gestratificeerd proportioneel subdistributioneel risicomodel: 1,35, [95% BI: 1,11, 1,64]). De mediane tijd tot CCyR (alleen responders) was 24,0 weken (spreiding: 11,4 tot 120,7) in de bosutinibgroep vergeleken met 24,3 weken (spreiding: 11,4 tot 96,6) in de imatinibgroep.

De mediane tijd tot MMR, MR<sup>4</sup> en MR<sup>4,5</sup> (alleen responders) was respectievelijk 36,1 weken (spreiding: 11,9 tot 241,9), 83,7 weken (spreiding: 12,4 tot 244,3) en 108,0 weken (spreiding: 24,1 tot 242,1) voor de bosutinibgroep t.o.v. respectievelijk 47,7 weken (spreiding: 12,1 tot 216,1), 84,4 weken (spreiding: 23,6 tot 241,9) en 120,4 weken (spreiding: 24,6 tot 240,7), voor de imatinibgroep in de mITT-populatie.

De cumulatieve incidentie van MMR, MR<sup>4</sup> en MR<sup>4,5</sup> aangepast naar het concurrerende risico van stopzetting van de behandeling zonder het voorval was hoger met bosutinib dan met imatinib, zoals aangetoond in Figuren 1 tot 3.

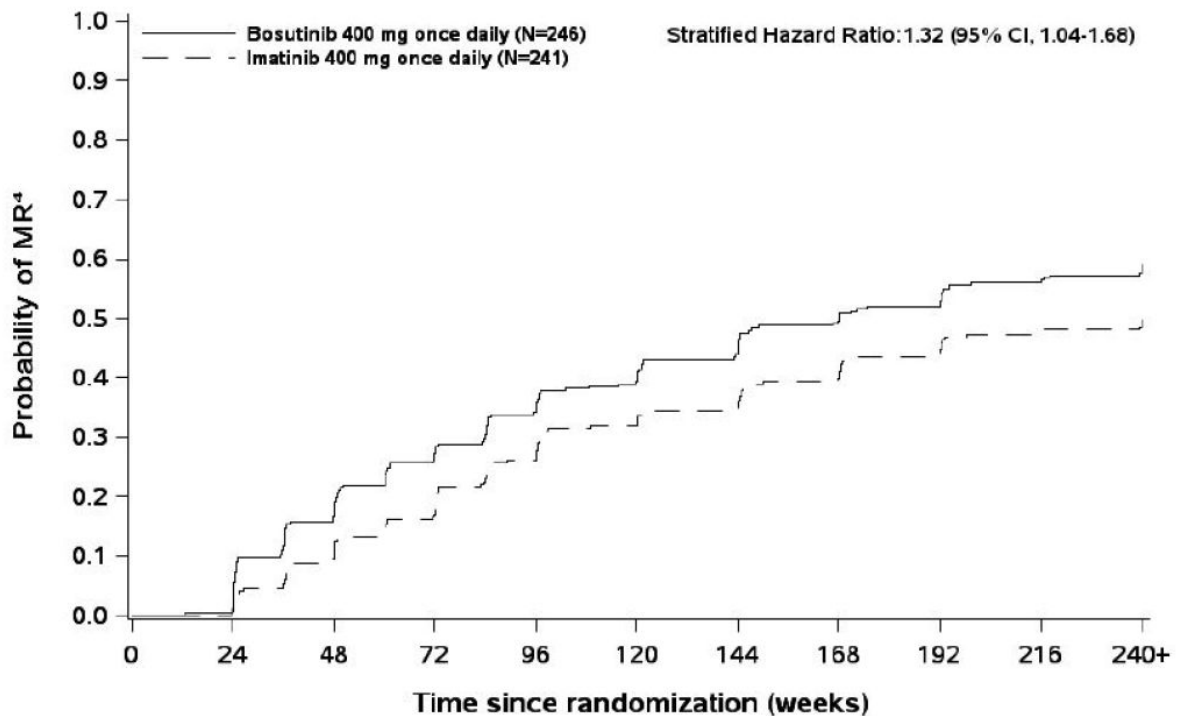
**Figuur 1 - Cumulatieve incidentie van de MMR (mITT-populatie)**



Number at risk (Cumulative Events):

Bosutinib: 246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Imatinib: 241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)

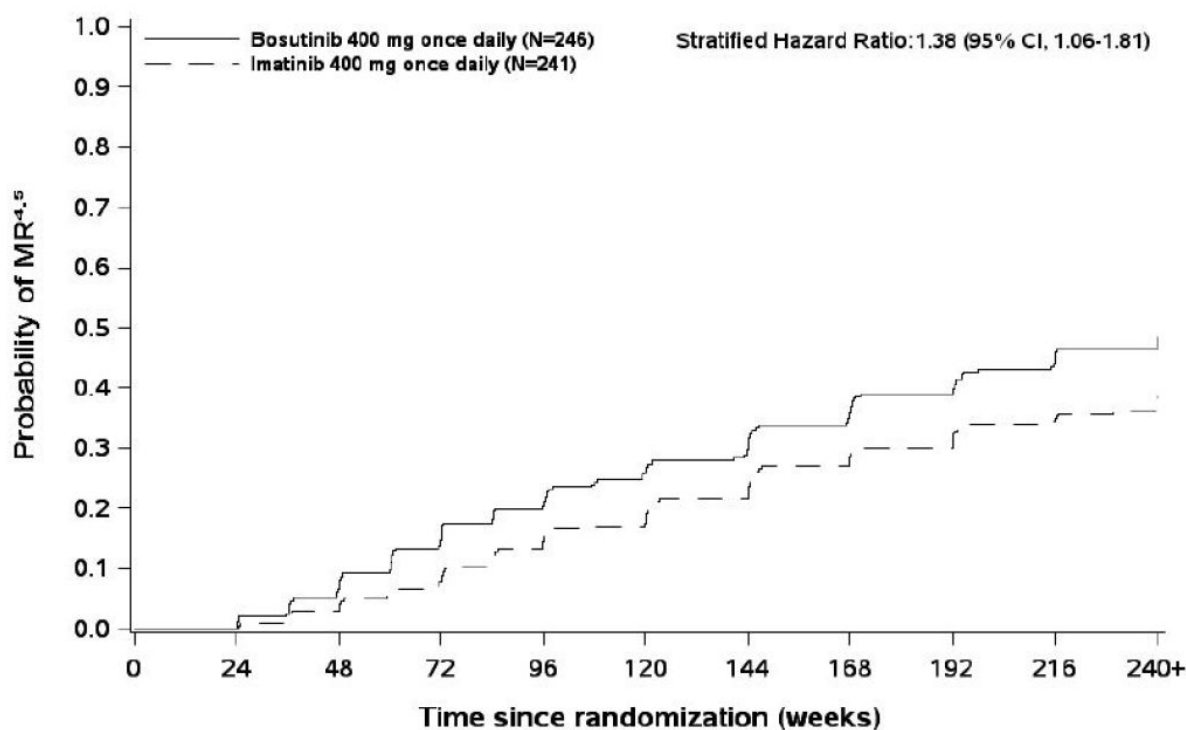
**Figuur 2 - Cumulatieve incidentie van MR<sup>4</sup> (mITT-populatie)**



Number at risk (Cumulative Events):

Bosutinib: 246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Imatinib: 241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

**Figuur 3 - Cumulatieve incidentie van MR<sup>4,5</sup> (mITT-populatie)**



Number at risk (Cumulative Events):

Bosutinib:	246(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
Imatinib:	241(0)	210(0)	188(6)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

In de mITT-populatie was bij de patiënten die CCyR bereikten de Kaplan-Meier-schatting van behoud van respons na 4 jaar respectievelijk 97,4% (95% BI: 93,9%, 98,9%) en 93,7% (95% BI: 88,9%, 96,5%) in de bosutinib- en imatinibgroepen (HR 0,39 [95% BI: 0,14, 1,13]). Bij de patiënten die MMR bereikten, was de Kaplan-Meier-schatting van behoud van respons na 4 jaar respectievelijk 92,2% (95% BI: 86,8%, 95,4%) en 92,0% (95% BI: 85,9%, 95,5%) in de bosutinib- en imatinibgroepen (HR 1,09 [95% BI: 0,49, 2,44]).

Na 60 maanden had respectievelijk 43,9% (95% BI: 37,7%, 50,1%) en 38,6% (95% BI: 32,4%, 44,7%) van de met bosutinib en imatinib behandelde patiënten (OR 1,24 [95% BI: 0,87, 1,78]) in de mITT-populatie een aanhoudende MR<sup>4</sup> gedefinieerd a.h.v. de volgende criteria: behandelingen gedurende ten minste 3 jaar met minstens MR<sup>4</sup> bij alle evaluaties over een periode van 1 jaar.

De cumulatieve incidentie van EFS-voorvallen tijdens de behandeling na 60 maanden in de mITT-populatie bedroeg 6,9% (95% BI: 4,2%, 10,5%) in de bosutinibarm en 10,4% (95% BI: 6,9%, 14,6%) in de imatinibarm (HR 0,64, 95% BI: 0,35, 1,17).

De Kaplan-Meier-schattingen van de OS na 60 maanden voor patiënten op bosutinib en imatinib in de mITT-populatie bedroegen respectievelijk 94,9% (95% BI: 91,1%, 97,0%) en 94,0% (95% BI: 90,1%, 96,4%), (HR 0,80, 95% BI: 0,37, 1,73).

In een retrospectieve analyse bij evalueerbare patiënten in de ITT-populatie bereikten er meer patiënten in de bosutinibarm 200/248 (80,6%) een vroege moleculaire respons (BCR-ABL-transcripts  $\leq$  10% na 3 maanden) dan patiënten in de imatinibarm 153/253 (60,5%), OR 2,72 (95% BI: 1,82, 4,08). De MMR en EFS na 60 maanden bij bosutinibpatiënten met en zonder vroege moleculaire respons worden samengevat in Tabel 7.

**Tabel 7 - Resultaten na 60 maanden bij bosutinibpatiënten met BCR-ABL ≤ 10% t.o.v. > 10% na 3 maanden in de ITT-populatie**

<b>Bosutinib (N=248)</b>	<b>Patiënten met BCR-ABL ≤ 10% na 3 maanden (N=200)</b>	<b>Patiënten met BCR-ABL &gt; 10% na 3 maanden (N=48)</b>	<b>Risicoverhouding (95% BI)<sup>a</sup></b>
Cumulatieve incidentie van MMR, % (95% BI)	84,0 (78,1,88,4)	56,5 (41,1,69,4)	2,67 (1,90,3,75)
Cumulatieve incidentie van EFS-voorvallen, % (95% BI)	5,5 (2,9,9,3)	12,5 (5,1,23,4)	0,40 (0,14,1,17)

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; BI=betrouwbaarheidsinterval; ITT=intent-to-treat; MMR=sterke moleculaire respons; EFS=voorvalsvrije overleving; N=aantal patiënten met ≥ 3000 ABL-kopieën na 3 maanden.

<sup>a</sup> Aangepast naar geografische regio en Sokal-score bij randomisatie.

Er hadden minder patiënten in de bosutinibarm [6 (2,4%) bosutinib en 12 (5,0%) imatinib] nieuwe detecteerbare mutaties na 60 maanden in de mITT-populatie.

*Klinische studie in fase 1/2 bij imatinibresistente of -intolerante CML in de CP, AP en BP*

Er is een eenarmige, open, multicentrische studie in fase 1/2 uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van 500 mg bosutinib eenmaal daags bij patiënten met imatinibresistente of -intolerante CML met aparte cohorten voor de ziekte in de chronische fase, acceleratiefase en blastaire fase die eerder werden behandeld met één eerdere TKI (imatinib) of meer dan één TKI (imatinib gevolgd door dasatinib en/of nilotinib).

In dit onderzoek werden 570 proefpersonen behandeld met bosutinib, onder wie CML-patiënten in de CP die eerder waren behandeld met slechts 1 eerdere TKI (imatinib), CML-patiënten in de CP die eerder waren behandeld met imatinib en minstens 1 aanvullende TKI (dasatinib en/of nilotinib), CML-patiënten in de acceleratiefase of blastaire fase die eerder werden behandeld met minstens 1 TKI (imatinib) en patiënten met Ph<sup>+</sup>-ALL die eerder werden behandeld met minstens 1 TKI (imatinib).

Het primaire werkzaamheidseindpunt van het onderzoek was het percentage ernstige cytogenetische respons (MCyR) in week 24 bij patiënten met voor imatinib resistente CML in de CP die eerder werden behandeld met slechts 1 eerdere TKI (imatinib). Andere werkzaamheidseindpunten omvatten: cumulatieve cytogenetische en moleculair responspercentages, tijd tot en duur van cytogenetische en moleculaire responsen, respons in mutaties bij aanvang, transformatie naar AP/BP, progressievrije overleving en OS voor alle cohorten.

Patiënten die nog steeds bosutinib kregen aan het einde van de studie in fase 1/2 en baat hadden bij de behandeling met bosutinib naar het oordeel van de onderzoeksarts, alsook de patiënten die al gestopt waren met bosutinib als onderdeel van de studie in fase 1/2 en zich in de fase bevonden voor opvolging over lange termijn voor overleving of de studie in fase 1/2 hadden voltooid, kwamen in aanmerking voor rekrutering voor de extensiestudie. Elke patiënt bleef in de extensiestudie, ofwel met bosutinib ofwel met langdurige opvolging voor overleving, tot de laatste patiënt 10 jaar opvolging bereikte, berekend vanaf de datum van zijn/haar eerste dosis van bosutinib in de studie in fase 1/2.

De eindpunten van de extensiestudie voor werkzaamheid omvatten de duur van cytogenetische en moleculaire respons, transformatie naar AP/BP, progressievrije overleving en OS.

De werkzaamheidsanalyses omvatten gegevens uit deze voltooide extensiestudie.

*Patiënten met CML in de CP*

De werkzaamheidsresultaten voor Ph+-patiënten met CML in de CP die eerder werden behandeld met imatinib en ten minste 1 aanvullende TKI (minimale opvolging 120 maanden, mediane behandelingsduur 9 maanden (spreiding: 0,23 tot 164,28 maanden) en respectievelijk 20,2% en 7,6% nog steeds behandeld na 60 en 120 maanden) en de resultaten voor Ph+-patiënten met CML in de CP die al eerder waren behandeld met alleen imatinib (minimale opvolging 120 maanden, mediane behandelingsduur 26 maanden (spreiding: 0,16 tot 170,49 maanden) en respectievelijk 40,5% en 19,4% nog steeds behandeld na 60 en 120 maanden) worden weergegeven in Tabel 8.

#### *Patiënten met CML in de AP en BP*

De werkzaamheidsresultaten voor de AP (minimale opvolging 120 maanden, mediane behandelingsduur 10 maanden (spreiding: 0,10 tot 156,15 maanden) en respectievelijk 12,7% en 7,6% nog steeds behandeld na 60 en 120 maanden) en de BP (minimale opvolging 120 maanden, mediane behandelingsduur 2,8 maanden (spreiding: 0,03 tot 71,38 maanden) en respectievelijk 3,1% en 0% nog steeds behandeld na 60 en 120 maanden) Ph+-patiënten met CML worden weergegeven in Tabel 8.

**Tabel 8 - Werkzaamheidsresultaten bij eerder behandelde patiënten met CML in de chronische en de gevorderde fase\***

	<b>Ph+ CML in de CP met eerdere behandeling met alleen imatinib</b>	<b>Ph+ CML in de CP met eerdere behandeling met imatinib en dasatinib of nilotinib</b>	<b>Acceleratiefase met eerdere behandeling met ten minste imatinib</b>	<b>Blastaire fase met eerdere behandeling met ten minste imatinib</b>
<b>Cumulatieve cytogenetische respons<sup>a</sup></b>	N=262	N=112	N=72	N=54
<b>MCyR, % (95% BI)</b>	59,9 (53,7,65,9)	42,0 (32,7,51,7)	40,3 (28,9,52,5)	37,0 (24,3,51,3)
<b>CCyR, % (95% BI)</b>	49,6 (43,4,55,8)	32,1 (23,6,41,6)	30,6 (20,2,42,5)	27,8 (16,5,41,6)
<b>Cumulatieve moleculaire respons<sup>a</sup></b>	N=197	N=107	N=54	N=48
<b>MMR, % (95% BI)</b>	42,1 (35,1,49,4)	17,8 (11,0,26,3)	16,7 (7,9,29,3)	10,4 (3,5,22,7)
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% BI)</b>	37,1 (30,3,44,2)	15,0 (8,8,23,1)	13,0 (5,4,24,9)	10,4 (3,5,22,7)
<b>Tijd tot MCyR voor alleen responders<sup>b</sup>, mediaan (spreiding), weken</b>	12,3 (4,0,346,0)	12,3 (3,9,550,6)	12,0 (3,9,144,7)	8,2 (3,9,25,1)
<b>Duur van MCyR<sup>b</sup></b>	N=157	N=47	N=29	N=20
<b>K-M na 5 jaar, % (95% BI)</b>	70,7 (63,1,78,3)	66,6 (51,5,81,7)	40,8 (20,9,60,7)	21,2 (0,1,42,3)
<b>K-M na 10 jaar, % (95% BI)</b>	65,3 (56,6,74,0)	55,3 (36,3,74,4)	40,8 (20,9,60,7)	N/E
<b>Mediaan, weken (95% BI)</b>	N/R	N/R	84,0 (24,0,N/E)	29,1 (11,9,38,3)
<b>Tijd tot CCyR voor responders alleen<sup>b</sup>, mediaan (spreiding), weken</b>	24,0 (7,7,240,6)	24,0 (11,6,216,0)	23,8 (4,1,120,0)	8,4 (3,9,25,1)
<b>Duur van CCyR<sup>b</sup></b>	N=130	N=36	N=22	N=15
<b>K-M na 5 jaar, % (95% BI)</b>	69,7 (61,3,78,2)	54,4 (36,7,72,1)	40,0 (18,5,61,5)	24,9 (0,9,48,9)
<b>K-M na 10 jaar, % (95% BI)</b>	63,4 (54,0,72,8)	40,8 (22,0,59,6)	40,0 (18,5,61,5)	N/E
<b>Mediaan, weken (95% BI)</b>	N/R	252,0 (24,0,(N/E))	72,0,(36,1,N/E)	20,0 (9,1,29,6)
<b>Tijd tot MMR voor responders alleen<sup>b</sup>, mediaan (spreiding), weken</b>	35,6 (3,1,367,1)	12,4 (4,0,171,7)	36,1 (12,1,144,1)	4,7 (3,9,168,9)
<b>Duur van MMR<sup>b</sup></b>	N=83	N=19	N=9	N=5
<b>K-M na 5 jaar, % (95% BI)</b>	74,1 (64,2,83,9)	70,0 (47,5,92,5)	66,7 (35,9,97,5)	60,0 (17,1,100,0)
<b>K-M na 10 jaar, % (95% BI)</b>	63,4 (50,2,76,6)	70,0 (47,5,92,5)	66,7 (35,9,97,5)	N/E
<b>Mediaan, weken (95% BI)</b>	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>Tijd tot MR<sup>4</sup> voor responders alleen<sup>b</sup>, mediaan (spreiding), weken</b>	28,0 (3,1,583,1)	23,8 (4,0,240,1)	24,1 (22,9,96,0)	4,7 (3,9,284,9)

<b>weken</b>				
<b>Duur van MR<sup>4b,e</sup></b>	N=73	NvT	NvT	NvT
<b>K-M na 5 jaar, % (95% BI)</b>	74,7 (64,2,85,2)			
<b>K-M na 10 jaar, % (95% BI)</b>	60,8 (46,1,75,4)			
<b>Mediaan, weken (95% BI)</b>	N/R			
<b>Transformatie naar AP/ BP<sup>c</sup></b>	N=284	N=119	N=79	NvT
<b>Tijdens de behandeling</b>	15	5	3	
<b>transformatie, n</b>				
<b>Progressievrije overleving<sup>c</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>CumInc na 5 jaar, % (95% BI)<sup>d</sup></b>	19,7 (15,6,24,9)	24,4 (17,8,33,4)	41,8 (32,2,54,2)	67,2 (56,6,79,7)
<b>CumInc na 10 jaar, % (95% BI)<sup>d</sup></b>	23,9 (19,5,29,5)	26,9 (20,0,36,2)	41,8 (32,2,54,2)	N/E
<b>Totale overleving<sup>c</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>K-M na 5 jaar, % (95% BI)</b>	83,5 (78,7,88,3)	74,1 (64,8,83,4)	58,5 (46,9,70,2)	22,5 (7,1,37,9)
<b>K-M na 10 jaar, % (95% BI)</b>	71,5 (64,4,78,7)	60,4 (47,2,73,7)	50,7 (36,5,65,0)	22,5 (7,1,37,9)
<b>Mediaan, maanden (95 % BI)</b>	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7,19,7)

Opnamedatum: studie in fase 1/2 02Okt2015, Extensiestudie 02Sep2020.

Criteria voor cytogenetische reactie: ernstige cytogenetische reactie bestond uit complete (0% Ph+-metafasen uit beenmerg of <1% positieve cellen uit fluorescente in situ hybridisatie [FISH]) of gedeeltelijke (1%-35%) cytogenetische respons. Cytogenetische respons was gebaseerd op het percentage Ph+-metafasen in  $\geq 20$  cellen in metafase in elk beenmergmonster.

Een FISH-analyse ( $\geq 200$  cellen) kon worden gebruikt voor cytogenetische beoordelingen post-baseline indien  $\geq 20$  metafasen niet beschikbaar waren. In de extensiestudie werd CCyR ingevoerd uit MMR als er geen valide cytogenetische evaluatie beschikbaar was voor een specifieke datum.

Moleculaire responscriteria: in de studie in fase 1/2 werd MMR/MR<sup>4</sup> gedefinieerd als  $\leq 0,1/0,01\%$  van de BCR-ABL-transcripts geëvalueerd door een centraal laboratorium (niet op de internationale schaal). In de extensiestudie werd voor responders MMR/MR<sup>4</sup> genoteerd in het patiëntendossier (Case Report Form), geëvalueerd door een lokaal laboratorium.

Afkortingen: AP=acceleratiefase; BP=blastaire fase; Ph+=Philadelphiachromosoomcompositief; CP=chronische fase; CML=chronische myelogene leukemie; K-M=Kaplan-Meier; N/n=aantal patiënten; NvT=niet van toepassing; N/R=niet bereikt na minimale opvolging; N/E=niet schatbaar; BI=betrouwbaarheidsinterval; MCyR=ernstige cytogenetische reactie; CCyR=complete cytogenetische reactie; CumInc=Cumulatieve incidentie; MMR=ernstige moleculaire respons; BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson.

<sup>a</sup> Omvat patiënten (N) met een valide beoordeling bij aanvang voor cytogenetische respons en patiënten niet uit China, Zuid-Afrika, India of Rusland voor moleculaire respons omdat de monsters niet geëxporteerd konden worden voor moleculaire evaluatie uit die landen. In de analyses kunnen respondenten bij aanvang die na aanvang een respons handhaafden als respondenten worden beschouwd. Minimale opvolgingsduur (tijd van laatste patiënt eerste dosis tot gegevenssnapshotdatum) van 120 maanden.

<sup>b</sup> Inclusief patiënten (N) die een respons bereikten of behielden.

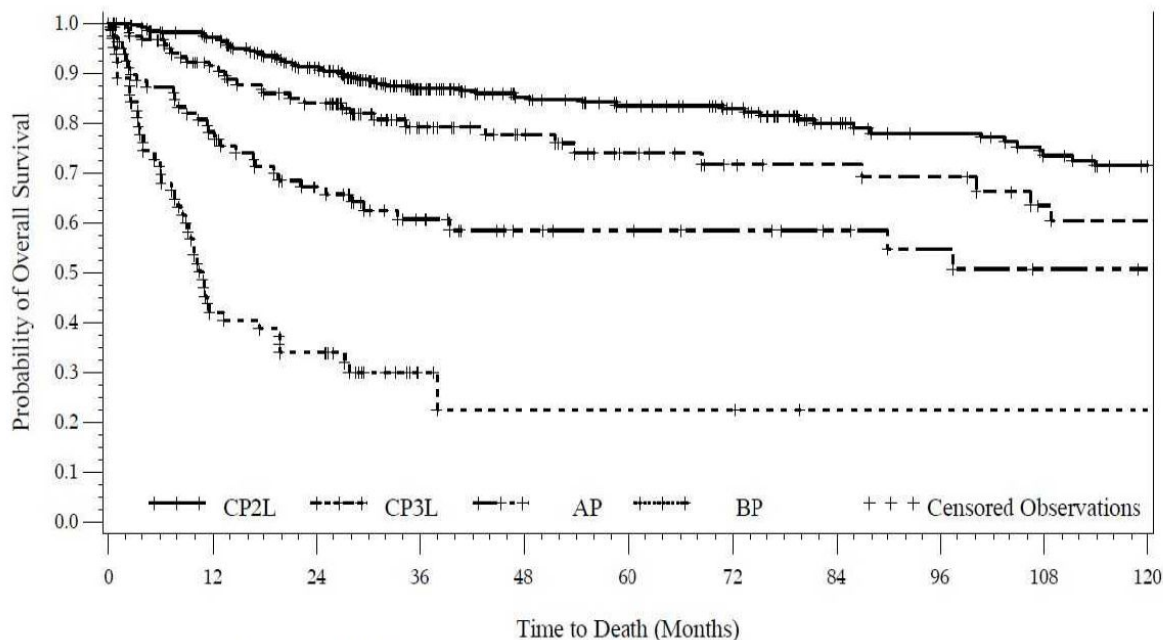
<sup>c</sup> Inclusief patiënten (N) die minstens 1 dosis bosutinib kregen.

<sup>d</sup> Cumulatieve incidentieanalyse aangepast voor het concurrerende risico van stopzetting van de behandeling zonder het voorval.

<sup>e</sup> Niet geanalyseerd voor groepen met beperkte aantallen.

De algemene overleving in de CP-, AP- en BP-cohorten wordt grafisch weergegeven in Figuur 4.

**Figuur 4 - Kaplan-Meier-schatting van de totale overleving (OS, overall survival) in CP2L, CP3L, AP en BP**



Subject at Risk / Cumulative Events (n)

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	64/0	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

**Tabel 9 – Respons naar Bcr-Abl-mutatiestatus bij aanvang bij CF-CML-evalueerbare populatie: eerder imatinib en dasatinib en/of nilotinib (derdelijns)**

BCR-ABL-mutatiestatus bij aanvang	Incidentie bij aanvang n (%) <sup>a</sup>	MCyR bereikt of behouden Resp/Eval <sup>b</sup> (%) N=112
Mutatie geëvalueerd	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Geen mutatie	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Ten minste 1 mutatie	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Dasatinibresistente mutaties	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Nilotinibresistente mutaties <sup>c</sup>	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Opmnamedatum: studie in fase 1/2 02Okt2015, Extensiestudie 02Sep2020

Noot: De mutaties bij aanvang waren geïdentificeerd vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel die de patiënt kreeg.

Afkortingen: BCR-ABL=breekpuntclusterregio-Abelson; CP=chronische fase; CML=chronische myelogene leukemie; MCyR=ernstige cytogenetische reactie; N/n=aantal patiënten; Resp=responders; Eval=evalueerbaar.

<sup>a</sup> Het percentage is gebaseerd op het aantal patiënten met een mutatiebepaling bij aanvang.

<sup>b</sup> De evalueerbare populatie omvat patiënten die een valide ziektebeoordeling hadden bij aanvang.

<sup>c</sup> Twee personen hadden meer dan één mutatie in deze categorie.

Eén patiënt met de E255V-mutatie die eerder behandeld was met nilotinib bereikte CHR als beste reactie.

In vitro testen wezen uit dat bosutinib beperkt actief was tegen de mutaties T315I of V299L. Daarom wordt bij patiënten met deze mutatie geen klinische activiteit verwacht.

*Klinische studie in fase 4 bij Ph+ CML eerder behandeld met 1 of meer TKI's*

Een eenarmige, open, niet-gerandomiseerde, multicentrische studie in fase 4 werd verricht ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van bosutinib 500 mg éénmaal daags bij patiënten met TKI-resistente of TKI-intolerante CML met afzonderlijke cohorten voor de CP, AP of BP die eerder waren behandeld met 1 of meer TKI's.

Er waren 163 patiënten behandeld met bosutinib in dit onderzoek, waaronder 46 patiënten met Ph+ CML in de CP en behandeld met 1 eerdere TKI (imatinib of dasatinib of nilotinib), 61 Ph+-patiënten met CML in de CP behandeld met 2 eerdere TKI's (imatinib en/of dasatinib en/of nilotinib), 49 Ph+-patiënten met CML in de CP behandeld met 3 eerdere TKI's (imatinib en dasatinib en nilotinib), 4 patiënten met AP Ph+ CML eerder behandeld met ten minste 1 TKI (2 patiënten behandeld met 2 eerdere TKI's en 2 patiënten behandeld met 3 eerdere TKI's) en 3 patiënten met Ph- CML behandeld met ten minste 1 eerdere TKI.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was cumulatief bevestigde MCyR na 1 jaar (week 52) bij patiënten met Ph+ CML in de CP die eerder waren behandeld met 1 of 2 eerdere TKI's en patiënten met Ph+ CML in de CP die eerder waren behandeld met 3 TKI's. Voor patiënten met AP en BP Ph+ CML met eerdere TKI-therapie was het primaire eindpunt voor werkzaamheid cumulatief bevestigde algemene hematologische respons (OHR) na 1 jaar (week 52). Andere eindpunten voor werkzaamheid bij Ph+-patiënten met CML in de CP omvatten de cumulatieve cytogenetische en moleculaire respons, de duur van de cytogenetische en moleculaire respons, respons in de beginmutaties, transformatie naar AP/BP, PFS en OS. Aanvullende eindpunten in de Ph+-cohort met AP/BP omvatten cumulatieve cytogenetische en moleculair responspercentages, PFS en OS.

*Patiënten met CML in de CP*

Het primaire eindpunt van cumulatief bevestigde MCyR (95% BI) na 1 jaar (52 weken) bedroeg 76,5% (66,9, 84,5) bij patiënten behandeld met 1 of 2 eerdere TKI en 62,2% (46,5, 76,2) bij patiënten behandeld met 3 eerdere TKI's.

Aanvullende werkzaamheidsresultaten bij het afsluiten van de studie, na een minimale opvolging van 3 jaar, bij Ph+-patiënten met CML in de CP behandeld met 1 (mediane behandelingsduur 47,5 maanden (spreiding: 0,9 tot 50,1 maanden) en 60,9% nog steeds behandeld), 2 (mediane behandelingsduur 41,9 maanden (spreiding: 0,4 tot 48,9 maanden) en 45,9% nog steeds behandeld) en 3 (mediane behandelingsduur 20,0 maanden (spreiding: 0,2 tot 48,9 maanden) en 38,8% nog steeds behandeld) eerdere TKI's worden weergegeven in Tabel 10.

**Tabel 10 - Werkzaamheidsresultaten bij eerder behandelde patiënten met Ph+ CML in de chronische fase**

	Ph+ CML in de CP behandeld met 1 eerdere TKI	Ph+ CML in de CP behandeld met 2 eerdere TKI's	Ph+ CML in de CP behandeld met 3 eerdere TKI's	Totaal Ph+ CML in de CP cohort
Cumulatief bevestigde MCyR <sup>a</sup> na 1 jaar, % (95% BI)	N=43 83,7 (69,3,93,2)	N=55 70,9 (57,1,82,4)	N=45 62,2 (46,5,76,2)	N=143 72,0 (63,9,79,2)
Cumulatieve cytogenetische respons <sup>a,b</sup>	N=46	N=55	N=45	N=143
MCyR, % (95% BI)	88,4 (74,9,96,1)	85,5 (73,3,93,5)	77,8 (62,9,88,8)	83,9 (76,9,89,5)
CCyR, % (95% BI)	86,0 (72,1,94,7)	83,6 (71,2,92,2)	73,3 (58,1,85,4)	81,1 (73,7,87,2)
Cumulatieve	N=46	N=55	N=48	N=149

<b>moleculaire respons<sup>a,b</sup></b>				
<b>MMR, % (95% BI)</b>	82,6 (68,6,92,2)	76,4 (63,0,86,8)	56,3 (41,2,70,5)	71,8 (63,9,78,9)
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% BI)</b>	73,9 (58,9,85,7)	63,6 (49,6,76,2)	41,7 (27,6,56,8)	59,7 (51,4,67,7)
<b>MR<sup>4,5</sup>, % (95% BI)</b>	58,7 (43,2,73,0)	50,9 (37,1,64,6)	35,4 (22,2,50,5)	48,3 (40,1,56,6)
<b>Tijd tot cytogenetische respons alleen voor responders<sup>b</sup>, mediaan (spreiding), maanden<sup>c</sup></b>				
<b>MCyR</b>	3,0 (1,0,11,8)	2,9 (0,3,6,4)	3,0 (1,8,8,8)	3,0 (0,3,11,8)
<b>CCyR</b>	3,0 (1,0,17,6)	2,9 (0,3,6,4)	3,0 (1,8,8,8)	3,0 (0,3,17,6)
<b>Duur van cytogenetische respons<sup>b</sup></b>				
<b>MCyR, K-M na 3 jaar, % (95% BI)</b>	96,6 (77,9,99,5)	94,4 (79,2,98,6)	96,9 (79,8,99,6)	95,6 (88,7,98,4)
<b>CCyR, K-M na 3 jaar, % (95% BI)</b>	94,4 (77,2,99,5)	94,4 (79,2,98,6)	100,0 (100,0,100,0)	96,5 (89,5,98,9)
<b>Tijd tot moleculaire respons alleen voor responders, mediaan (spreiding), maanden</b>				
<b>MMR</b>	3,0 (2,8,23,3) 6,0 (2,8,47,4) 9,2 (2,8,47,6)	3,0 (1,0,35,9) 3,1 (1,0,36,1) 6,0 (2,8,36,2)	3,1 (1,8,9,3) 3,2 (1,8,47,9) 5,8 (1,8,18,0)	3,0 (1,0,35,9) 5,5 (1,0,47,9) 6,0 (1,8,47,6)
<b>MR<sup>4</sup></b>				
<b>MR<sup>4,5</sup></b>				
<b>Duur van moleculaire respons<sup>b</sup></b>				
<b>MMR, K-M na 3 jaar, % (95% BI)</b>	90,7 (73,9,96,9)	81,5 (63,2,91,3)	90,2 (65,9,97,5)	87,2 (78,0,92,7)
<b>MR<sup>4</sup>, K-M na 3 jaar, % (95% BI)</b>	89,5 (70,9,96,5)	68,7 (48,0,82,5)	85,2 (51,9,96,2)	80,7 (69,4,88,1)

Opmnamedatum: 23Nov2020.

Afkortingen: Ph+=Philadelphiachromosoompositief; CP=chronische fase; CML=chronische myelogene leukemie; K-M=Kaplan Meier; N=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; MCyR=ernstige cytogenetische respons; CCyR=complete cytogenetische reactie; MMR=sterke moleculaire respons; MR<sup>4</sup>=afname  $\geq 4$  log van BCR-ABL-transcripts t.o.v. gestandaardiseerde beginwaarden; MR<sup>4,5</sup> $\geq 4,5$  log-afname van BCR-ABL-transcripts t.o.v. gestandaardiseerde beginwaarden;

Cumulatief bevestigde MCyR-criteria: de respons is bevestigd met 2 opeenvolgende evaluaties met een tussenpoos van minstens 28 dagen.

Om beschouwd te worden als een responder moet de patiënt de beginrespons nog ten minste 52 weken volhouden of verbeteren. Patiënten met een partiële cytogenetische respons (PCyR) bij aanvang, moeten CCyR bereiken tijdens de behandeling om meegeteld te worden als een cytogenetische responder. Patiënten met ten minste MMR en een diepere moleculaire respons dan bij aanvang, tellen mee als bevestigde CCyR.

Criteria voor cumulatieve cytogenetische respons: een sterke cytogenetische respons omvatte complete (0% Ph+-metafasen uit beenmerg of <1% positieve cellen uit fluorescente in situ hybridisatie [FISH]) of gedeeltelijke (1%-35%) cytogenetische responsen. Cytogenetische responsen waren gebaseerd op het percentage Ph+-metafasen in  $\geq 20$  cellen in metafase in elk beenmergmonster. De FISH-analyse ( $\geq 200$  cellen) kon gebruikt worden voor de evaluatie van CCyR als er  $\geq 20$  metafasen niet beschikbaar waren. Patiënten zonder valide beenmerg- of FISH

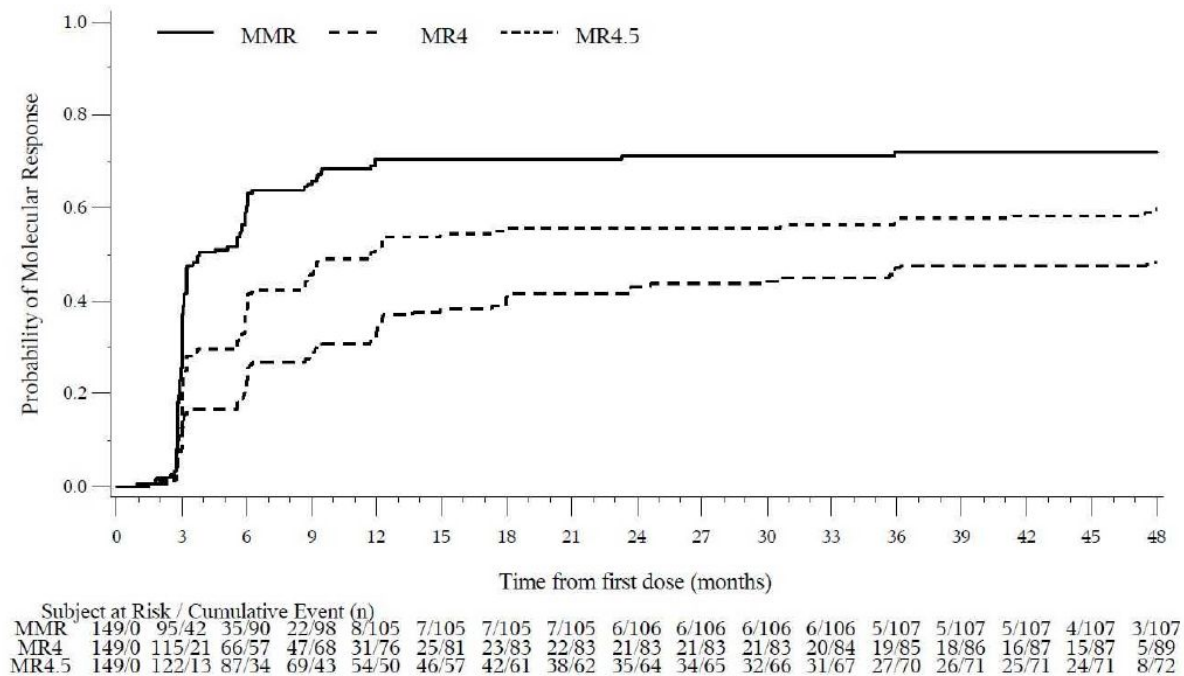
evaluatie en met ten minste MMR tellen mee als CCyR. Criteria voor cumulatieve moleculaire respons: MMR, MR<sup>4</sup> en MR<sup>4.5</sup> waren gedefinieerd als respectievelijk  $\leq 0,1\%$ ,  $\leq 0,01\%$  en  $\leq 0,0032\%$  van de BCR-ABL/ABL-verhouding op de internationale schaal, (overeenkomend met  $\geq 3$ ,  $\geq 4$  en  $\geq 4,5$  log-afname t.o.v. gestandaardiseerde beginwaarden) met een minimum van respectievelijk 10.000, 10.000 en 32.000 ABL-transcripts geëvalueerd door het centraal laboratorium.

a. Inclusief patiënten (N) met een valide aanvangsevaluatie. Minimale opvolgingsduur (tijd van laatste patiënt eerste dosis tot gegevenssnapshotdatum) van 36 maanden.

<sup>b</sup> Inclusief patiënten (N) die een respons bereikten of behielden.

De cumulatieve incidentie van MMR, MR<sup>4</sup> en MR<sup>4.5</sup> aangepast naar het concurrerende risico van stopzetting van de behandeling zonder het voorval wordt weergegeven in Figuur 5.

**Figuur 5 - Cumulatieve incidentie van moleculaire respons (CP evalueerbare populatie)**



De bereikte moleculaire responsen per behandelingslijn worden weergegeven in Tabel 11.

**Tabel 11 – Bereikte moleculaire respons**

	Ph+ CML in de CP behandeld met 1 eerdere TKI	Ph+ CML in de CP behandeld met 2 eerdere TKI's	Ph+ CML in de CP behandeld met 3 eerdere TKI's	Totaal Ph+ CML in de CP cohort
<b>Patiënten zonder MMR bij aanvang<sup>a</sup></b>	N=25	N=28	N=26	N=79
<b>MMR, % (95% BI)</b>	76,0 (54,9,90,6)	64,3 (44,1,81,4)	38,5 (20,2,59,4)	59,5 (47,9,70,4)
<b>Patiënten zonder MR<sup>4</sup> bij aanvang<sup>a</sup></b>	N=37	N=38	N=37	N=112
<b>MR<sup>4</sup>, % (95% BI)</b>	70,3 (53,0,84,1)	55,3 (38,3,71,4)	32,4 (18,0,49,8)	52,7 (43,0,62,2)
<b>Patiënten zonder MR<sup>4.5</sup> bij aanvang<sup>a</sup></b>	N=42	N=46	N=43	N=131
<b>MR<sup>4.5</sup>, % (95% BI)</b>	54,8 (38,7,70,2)	43,5 (28,9,58,9)	30,2 (17,2,46,1)	42,7 (34,1,51,7)
<b>Patiënten met MMR bij aanvang<sup>a</sup></b>	N=21	N=27	N=22	N=70

<b>Diepere MR, % (95% BI)</b>	85,7 (63,7,97,0)	66,7 (46,0,83,5)	63,6 (40,7,82,8)	71,4 (59,4,81,6)
<p>Opnamedatum: 23Nov2020.  Afkortingen: Ph+=Philadelphiachromosoompositief; CP=chronische fase; CML=chronische myelogene leukemie; N=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; MMR=sterke moleculaire respons; MR=moleculaire respons; MR<sup>4</sup>=afname <math>\geq 4</math> log van BCR-ABL-transcripts t.o.v. gestandaardiseerde beginwaarden; MR<sup>4,5</sup>=afname <math>\geq 4,5</math> log van BCR-ABL-transcripts t.o.v. gestandaardiseerde beginwaarden;  a. Inclusief patiënten (N) met een valide aanvangsevaluatie. Om beschouwd te worden als een responder, moeten de patiënten een betere respons bereiken dan bij aanvang. De moleculaire responscriteria: MMR, MR<sup>4</sup> en MR<sup>4,5</sup> waren gedefinieerd als respectievelijk <math>\leq 0,1\%</math>, <math>\leq 0,01\%</math> en <math>\leq 0,0032\%</math> van de BCR-ABL/ABL-verhouding op de internationale schaal, (overeenkomend met afname <math>\geq 3</math>, <math>\geq 4</math>, en <math>\geq 4,5</math> log t.o.v. gestandaardiseerde beginwaarden) met een minimum van respectievelijk 10.000, 10.000 en 32.000 ABL-transcripts geëvalueerd door het centraal laboratorium.</p>				

Bij patiënten met CP was er geen progressie naar CML in de AP of BP tijdens de behandeling.

#### *Patiënten met CML in de AP*

Bij patiënten met Ph+ CML in de AP was de mediane behandelingsduur 22,1 maanden (spreiding: 1,6 tot 50,1 maanden), de cumulatieve bevestigde OHR na 1 jaar (52 weken) 75,0% (95% BI: 19,4, 99,4), alsook de cumulatieve CCyR, alle 3 patiënten hielden hun CCyR in stand tijdens de behandeling.

#### *Respons volgens de BCR-ABL-mutaties bij aanvang*

Tien patiënten in de CP-cohort hadden mutaties bij aanvang (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 elk], Y253F en G250E [n=2 elk]). Eén patiënt in de CP-cohort had een mutatie F359I die werd gevonden op onderzoeksdag 8. Eén patiënt in de AP-cohort had 2 mutaties (F311L en L387F) bij aanvang. In de CP-cohort werd bij de patiënten met mutaties moleculaire respons waargenomen bij 4/11 (36,4%) patiënten, 1 patiënt met een mutatie E255V bereikte MMR en 3 patiënten met respectievelijk F359I, Y253F en A365V bereikten MR<sup>4,5</sup>. De patiënt met mutaties in de AP-cohort bereikte geen respons.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel met bosutinib in één of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met CML (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na toediening van één enkele dosis van bosutinib (500 mg) met voedsel aan gezonde proefpersonen bedroeg de absolute biobeschikbaarheid 34%. De absorptie was relatief traag, en de mediane piekconcentratie werd na zes uur (t<sub>max</sub>) bereikt. Bosutinib vertoont dosisproportionele toenames in AUC en C<sub>max</sub>, gemeten over het dosisbereik van 200 tot 600 mg. Voedsel vergrootte de C<sub>max</sub> van bosutinib met een factor 1,8 en de AUC van bosutinib met een factor 1,7 in vergelijking met nuchtere toestand. Bij CML-patiënten bij evenwicht bedroeg de C<sub>max</sub> (meetkundig gemiddelde, variatiecoëfficiënt [CV]%) 145 (14) ng/ml, en AUC<sub>ss</sub> (meetkundig gemiddelde, CV%) 2.700 (16) ng•h/ml na dagelijkse toediening van 400 mg bosutinib met voedsel. Na dagelijks 500 mg bosutinib met voedsel was de C<sub>max</sub> 200 (6) ng/ml en de AUC<sub>ss</sub> 3.640 (12) ng•h/ml. De oplosbaarheid van bosutinib is pH-afhankelijk en de absorptie vermindert als de pH in de maag stijgt (zie rubriek 4.5).

### Distributie

Na toediening van één enkele intraveneuze dosis van 120 mg bosutinib aan gezonde patiënten had bosutinib een gemiddeld (% variatiecoëfficiënt [CV]) distributievolume van 2.331 (32) l, wat erop wijst dat bosutinib verregaand wordt verspreid in extravasculair weefsel.

Bosutinib bond sterk aan humane plasma-eiwitten in vitro (94%) en ex vivo bij gezonde proefpersonen (96%) en de binding was niet concentratieafhankelijk.

#### Biotransformatie

Uit onderzoeken in vitro en in vivo bleek dat bosutinib (oorspronkelijke verbinding) in de mens overwegend via de lever wordt gemetaboliseerd. Na toediening van enkelvoudige of meervoudige doses bosutinib (400 of 500 mg) aan mensen bleken de voornaamste metabolieten in de circulatie met zuurstof gedechloriseerd (M2) en *N*-gedesmethyleerd (M5) bosutinib te zijn, waarbij bosutinib *N*-oxide (M6) als minder belangrijke metaboliet in de circulatie voorkwam. De systemische blootstelling aan de *N*-gedesmethyleerde metaboliet was 25% van de oorspronkelijke verbinding, en de oxygedechlorideerde metaboliet 19% van de oorspronkelijke verbinding. De 3 metabolieten vertoonden stuk voor stuk activiteit die  $\square$  5% van die van bosutinib was in een Src-getransformeerde fibroblastaire verankeringonafhankelijke proliferatietest. In feces vormden bosutinib en *N*-gedesmethyleerd bosutinib de voornaamste geneesmiddelgerelateerde onderdelen. Uit in vitro onderzoeken met humane levermicrosomen bleek dat het belangrijkste cytochroom P450-isozym dat betrokken is bij het metabolisme van bosutinib CYP3A4 is en geneesmiddelinteractiestudies hebben aangetoond dat ketoconazol en rifampicine een duidelijk effect hadden op de farmacokinetische eigenschappen van bosutinib (zie rubriek 4.5). Er werd geen metabolisme van bosutinib waargenomen met CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A5.

#### Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen die één enkele intraveneuze dosis kregen van 120 mg bosutinib, bedroegen de gemiddelde (%CV) terminale eliminatiehalfwaardetijd 35,5 (24) uur, en de gemiddelde (%CV) klaring 61,9 (26) l/uur. In een massabalans-onderzoek met oraal bosutinib werd een gemiddelde van 94,6% van de totale dosis in negen dagen teruggevonden; feces (91,3%) was de belangrijkste excretieroute, en 3,29% van de dosis werd via de urine uitgescheiden. Van de dosis werd 75% teruggevonden binnen 96 uur. De excretie van ongewijzigd bosutinib in de urine was laag, met circa 1% van de dosis, zowel bij gezonde proefpersonen als bij personen met gevorderde maligne solide tumoren.

#### Speciale populaties

##### *Leverinsufficiëntie*

Een dosis van 200 mg bosutinib toegediend met voedsel werd beoordeeld in een cohort van achttien proefpersonen met leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klassen A, B en C) en negen overeenstemmende gezonde proefpersonen. De  $C_{max}$  van bosutinib in het plasma nam toe met respectievelijk een factor 2,4, 2 en 1,5 bij Child-Pugh-klassen A, B en C; en de AUC van bosutinib in het plasma nam toe met respectievelijk een factor 2,3, 2 en 1,9. De  $t_{1/2}$  van bosutinib was hoger bij patiënten met leverinsufficiëntie dan bij gezonde proefpersonen.

##### *Nieraandoeningen*

In een onderzoek naar nierinsufficiëntie werd een enkelvoudige dosis van 200 mg bosutinib toegediend met voedsel aan 26 proefpersonen met lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie en aan 8 vergelijkbare, gezonde vrijwilligers. De mate van nierinsufficiëntie werd gebaseerd op een creatinineklaring  $CrCl$  (berekend met de formule van Cockcroft-Gault) van  $<30$  ml/min (ernstige nierinsufficiëntie),  $30 \square CrCl \square 50$  ml/min (matig ernstige nierinsufficiëntie) of  $50 < CrCl \leq 80$  ml/min (lichte nierinsufficiëntie). Proefpersonen met matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie hadden een verhoging in AUC van respectievelijk 35% en 60% ten opzichte van gezonde vrijwilligers. De maximale blootstelling  $C_{max}$  nam toe met 28% en 34% voor respectievelijk de groep met matig ernstige en de groep met ernstige nierinsufficiëntie. De blootstelling aan bosutinib nam niet toe bij proefpersonen met lichte nierinsufficiëntie. De eliminatiehalfwaardetijd van bosutinib voor proefpersonen met nierinsufficiëntie was vergelijkbaar met die voor gezonde proefpersonen.

De dosisaanpassingen voor nierfalen waren gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek, en de bekende lineaire farmacokinetiek van bosutinib lag in de dosisspreiding van 200 tot 600 mg.

### *Leeftijd, geslacht en ras*

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om de effecten van deze demografische factoren te beoordelen. Uit farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met Ph+-leukemie of maligne solide tumor en gezonde proefpersonen blijkt dat er geen klinisch relevante effecten zijn voor wat betreft leeftijd, geslacht of lichaamsgewicht. Uit de populatiefarmacokinetische analyses bleek dat Aziaten een 18% lagere klaring hadden, wat overeenstemt met een ongeveer 25% hogere blootstelling aan bosutinib (AUC).

### *Pediatrische patiënten*

Bosutinib is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 18 jaar.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bosutinib is beoordeeld in onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en fototoxiciteit.

### Veiligheidsfarmacologie

Bosutinib had geen effecten op de respiratoire functies. In een onderzoek naar het centraal zenuwstelsel (CZS) vertoonden met bosutinib behandelde ratten een verkleinde pupilgrootte en een gebrekkige gang. Er was geen niveau vastgesteld voor geen waargenomen effect (No Observed Effect Level, NOEL) voor pupilomvang, maar de NOEL voor verstoorde gang trad op bij blootstellingen ongeveer 11 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 8 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van niet-gebonden  $C_{max}$  in de respectieve soorten). De activiteit van bosutinib in vitro in hERG-testen duidde op een potentieel voor het verlengen van de ventriculaire repolarisatie van het hart (QT-interval). In een studie van oraal toegediend bosutinib bij honden produceerde bosutinib geen veranderingen in bloeddruk, abnormale atriale of ventriculaire aritmie, of verlenging van de PR, QRS of QTc-interval op het ecg bij blootstellingen tot 3 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 2 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden  $C_{max}$  in de respectieve soorten). Er werd een vertraagde toename van de hartfrequentie waargenomen. In een studie voor intraveneuze toediening bij honden werden voorbijgaande toenames in hartslag en afnames in bloeddruk en minimale verlenging van het QTc-interval (< 10 msec) waargenomen bij blootstellingen van ongeveer 6 keer tot 20 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 400 mg en 4 keer tot 15 keer de menselijke blootstelling als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden  $C_{max}$  in de respectieve soort). De relatie tussen de waargenomen effecten en medicamenteuze behandeling was niet te duiden.

### Toxiciteit bij herhaalde toediening

Uit onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde toediening aan ratten die maximaal zes maanden duurden en bij honden die maximaal negen maanden duurden, bleek dat het maag-darmstelsel het primaire doelorgaan was van toxiciteit van bosutinib. Klinische verschijnselen van toxiciteit waren fecale veranderingen en hielden verband met afgenomen voedselconsumptie en verlies van lichaamsgewicht, met soms sterfte of euthanasie tot gevolg.

Op histopathologisch gebied werden lumenverwijding, bekerceelhyperplasie, bloeding, erosie en oedeem van het darmstelsel, en sinusale erythrocytose en bloeding in de mesenterische lymfeklieren waargenomen. De lever werd ook geïdentificeerd als doelorgaan bij ratten. Toxiciteiten werden gekenmerkt door een stijging van het levergewicht in relatie tot hepatocellulaire hypertrofie die optrad in afwezigheid van verhoogde leverenzymen of microscopische tekenen van hepatocellulaire cytotoxiciteit; de relevantie ervan voor de mens is onbekend. De vergelijking van de blootstellingen tussen soorten wijst erop dat blootstellingen die geen ongewenste voorvallen bewerkstelligden in de 6 en 9 maanden durende toxiciteitsstudies bij respectievelijk ratten en honden vergelijkbaar waren met

de blootstelling bij de mens als gevolg van een klinische dosis van 400 mg of 500 mg (op basis van de ongebonden AUC in de respectieve soort).

#### Genotoxiciteit

Uit genotoxiciteitsonderzoeken in bacteriële in vitro systemen en in zoogdiersystemen in vitro en in vivo met en zonder metabolische activering bleken geen aanwijzingen voor een mutageen potentieel van bosutinib.

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten was de vruchtbaarheid bij mannetjes licht gedaald. Er werden wijfjes waargenomen met verhoogde embryonale resorptie en daling van het aantal innestelingen en levensvatbare embryo's. De dosis waarbij geen nadelige reproductieve effecten werden waargenomen bij mannetjes (30 mg/kg/dag) en wijfjes (3 mg/kg/dag) resulteerde in respectievelijke blootstellingen van 0,6 keer en 0,3 keer de blootstelling bij de mens als gevolg van de klinische dosis van 400 mg, en respectievelijk 0,5 keer en 0,2 keer de blootstelling bij de mens als gevolg van de klinische dosis van 500 mg (op basis van ongebonden AUC in de respectieve soort). Een effect op de mannelijke vruchtbaarheid kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.6).

De foetale blootstelling aan van bosutinib afgeleide radioactiviteit tijdens de zwangerschap werd aangetoond in een placentair overdrachtsonderzoek in drachtige Sprague-Dawleyratten. In een studie naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden er een lager aantal pups geboren bij  $\geq$  30 mg/kg/dag, en er was een hogere incidentie van verlies van de totale worp en een tragere groei van de nakomelingen na de geboorte bij 70 mg/kg/dag. De dosis waarbij er geen nadelige effecten werden waargenomen op de ontwikkeling (10 mg/kg/dag) leverde blootstellingen op van 1,3 keer en 1,0 keer de blootstelling bij de mens als gevolg van de klinische dosis van respectievelijk 400 mg en 500 mg (op basis van ongebonden AUC in de respectieve soort). In een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen bij maternaal toxische doses werden er foetale afwijkingen waargenomen (versmolten sternbrae, en 2 foetussen hadden diverse viscerale waarnemingen) en een lichte afname van het foetale lichaamsgewicht. De blootstelling bij de hoogste geteste dosis bij konijnen (10 mg/kg/dag) die geen nadelige foetale effecten veroorzaakte was 0,9 keer en 0,7 keer de blootstelling bij de mens als gevolg van de klinische dosis van respectievelijk 400 mg of 500 mg (op basis van de ongebonden AUC in de respectieve soorten).

Na een enkelvoudige orale (10 mg/kg) toediening van met [<sup>14</sup>C] radioactief gemerkt bosutinib aan lacterende Sprague-Dawleyratten werd de radioactiviteit al 0,5 uur na dosering gemakkelijk in de borstmelk uitgescheiden. De concentratie radioactiviteit in melk was tot acht keer hoger dan in het plasma. Hierdoor verschenen er meetbare concentraties radioactiviteit in het plasma van zogende jongen.

#### Carcinogeen potentieel

Bosutinib was niet carcinogeen in de studies naar carcinogeen potentieel van 2 jaar bij ratten en 6 maanden bij rasH2-muizen.

#### Fototoxiciteit

Bosutinib heeft het aangetoonde vermogen om licht te absorberen in het bereik van UV-B en UV-A en wordt gedistribueerd in de huid en uveale laag van gepigmenteerde ratten. Bosutinib vertoonde echter geen fototoxisch potentieel voor de huid of ogen bij gepigmenteerde ratten blootgesteld aan bosutinib in de aanwezigheid van UV-straling bij bosutinibblootstellingen tot 3 keer en 2 keer de blootstelling bij de mens als gevolg van de klinische dosis van respectievelijk 400 of 500 mg (op basis van de ongebonden C<sub>max</sub> in de respectieve soorten).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Microkristallijn cellulose (E460)  
Croscarmellose natrium (E468)  
Colloïdaal watervrij silica  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling van de tablet

*Bosutinib EG 100 mg filmomhulde tabletten*  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Macrogol  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

*Bosutinib EG 400 mg filmomhulde tabletten*  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Macrogol  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

*Bosutinib EG 500 mg filmomhulde tabletten*  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Macrogol  
Talk (E553b)  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in Alu/PVC/Alu/OPA-blisterverpakkingen of Alu/PVC/Alu/OPA-geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Bosutinib EG 100 mg filmomhulde tabletten  
Elk doosje bevat 28 of 112 tabletten  
Elke doos bevat 28x1 of 112x1 tabletten

Bosutinib EG 400 mg filmomhulde tabletten  
Elk doosje bevat 28 of 112 tabletten  
Elke doos bevat 28x1 of 112x1 tabletten

Bosutinib EG 500 mg filmomhulde tabletten  
Elk doosje bevat 28 of 112 tabletten  
Elke doos bevat 28x1 of 112x1 tabletten

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
B-1020 Brussel

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bosutinib EG 100 mg filmomhulde tabletten: BE662393  
Bosutinib EG 400 mg filmomhulde tabletten: BE662394  
Bosutinib EG 500 mg filmomhulde tabletten: BE662395

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 18/03/2024

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 01/2026  
Datum van goedkeuring: 02/2026