

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Ponatinib**

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2013

## Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund .....	7
Zusammenfassung der Bewertung.....	9
1. Einführung .....	11
2. Nutzenbewertung.....	14
2.1. Fragestellung .....	14
2.2. Zulassungsbegründende Studien.....	14
2.3. Liste der verwendeten Quellen.....	15
2.4. Studiencharakteristika .....	15
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	23
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	33
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU .....	52
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	55
3.1. Design und Methodik der Studie AP24534-10-201 .....	55
3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit.....	56
3.3. Unerwünschte Ereignisse.....	65
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	68
Referenzen.....	69
Anhang.....	74

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse
- Tabelle 2: Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise
- Tabelle 3: Einteilung und Definition des Ansprechens
- Tabelle 4: Kriterien des optimalen Ansprechens oder Therapieversagens
- Tabelle 5: Charakterisierung der Studie AP24534-10-201
- Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie AP24534-10-201
- Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation (Patienten mit CML)
- Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Patienten mit Ph+ ALL)
- Tabelle 9: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen; Datenverfügbarkeit
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität (CML)
- Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität (CML)
- Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität (Ph + ALL)
- Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität (Ph+ ALL)
- Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE und Exposition
- Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach MedDRA (CML und Ph+ ALL)
- Tabelle 18: UE von besonderem Interesse
- Tabelle 19: Historischer Vergleich von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der CP- und AP- CML aus dem Dossier
- Tabelle 20: Historischer Vergleich von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der CP- und AP- CML Drittlinie aus dem Dossier
- Tabelle 21: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib in der Ph+ ALL Zweitlinie und Drittlinie aus dem Dossier

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zuordnungsschema zu den Kohorten A bis F der Studie AP24534-10-201

## Abkürzungsverzeichnis

ABL, abl	Abelson (ABL: Protein; abl: Gen)
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase
BCR, bcr	Breakpoint Cluster Region (BCR: Protein; bcr: Gen)
BK	Blastenkrise
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	Komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response)
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
CyR	Zytogenetisches Ansprechen
D	Dasatinib
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EFS	Ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IM	Imatinib
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Phase 3 International Randomised Study at interferon and STI571

IS	Internationale Skala
KI	Konfidenzintervall
MaHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MID	Minimal important difference
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NEL	Kein Nachweis einer Leukämie (No Evidence of Leukemia)
NI	Nilotinib
NIHR	National Institute for Health Research
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
Ph+ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (quantitative Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction)
R/I	Resistent/intolerant
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor/en
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

Ponatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die pivotalen Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ponatinib in seiner Sitzung am 22. Oktober 2013 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. Juli 2013 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. November 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## Zusammenfassung der Bewertung

Ponatinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt sowie bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Die zulassungsbegründende und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ponatinib vorgelegte Studie AP24534-10-201 ist eine einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase-II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib.

Die Resultate aus der für die Bewertung herangezogenen Zulassungsstudie für Patienten mit CML sowie für Patienten mit Ph+ ALL werden in Tabelle 1 je nach Resistenz/Intoleranz oder T315I-Mutationsstatus zusammengefasst. Für alle dargestellten Endpunkte wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

AP24534-10-201	CP-CML		AP-CML		BK-CML		Ph+ ALL	
	R/I (n=203)	T315I (n=64)	R/I (n=65)	T315I (n=18)	R/I (n=38)	T315I (n=24)	R/I (n=10)	T315I (n=22)
<b>Gesamtüberleben</b>								
Ereignisse n (%), verstorben <sup>1)</sup>	12 (5,9)	5 (7,8)	8 (12,3)	4 (22,2)	26 (68,4)	17 (70,8)	5 (50,0)	12 (54,5)
Rate OS nach 12 Monaten	94,4	90,2	83,9	72,2	35,1	16,0	50,0	39,0
Medianes OS <sup>1)</sup> (Wochen min; max)	n.e. (0,6; 72,1)	n.e. (6,4; 71,7)	n.e. (18,3; 79,9)	n.e. (18,4; 80,0)	26,6 (0,7; 66,0)	29,9 (1,7; 53,1)	n.e. (7,7; 57,0)	28,4 (0,4; 58,7)
<b>Gutes hämatologisches Ansprechen</b>								
Ereignisse n (%) MaHR <sup>1), 2), 3)</sup>	k.A.	k.A.	39 (60,0)	9 (50,0)	12 (31,6)	7 (29,2)	5 (50)	8 (36,4)
CHR <sup>1), 4)</sup>	191 (94,1)	58 (90,6)	30 (46,2)	9 (50,0)	9 (23,7)	4 (16,7)	4 (40,0)	7 (31,8)
Wahrscheinlichkeit im MaHR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>5)</sup>	k.A.	k.A.	73,3 49,0	41,7 41,7	71,6 71,6	n.v. n.v.	60,0 n.v.	25,0 n.v.
<b>Gutes zytogenetisches Ansprechen</b>								
Ereignisse n (%) MCyR <sup>1), 6)</sup>	99 (48,8)	45 (70,3)	22 (33,8)	10 (55,6)	7 (18,4)	7 (29,2)	6 (60)	9 (40,9)
CCyR <sup>1)</sup>	76	42	13	6	6	5	5	7

	CP-CML		AP-CML		BK-CML		Ph+ ALL	
AP24534-10-201	R/I (n=203)	T315I (n=64)	R/I (n=65)	T315I (n=18)	R/I (n=38)	T315I (n=24)	R/I (n=10)	T315I (n=22)
	(37,4)	(65,6)	(20,0)	(33,3)	(15,8)	(20,8)	(50,0)	(31,8)
Wahrscheinlichkeit, im MCyR zu verbleiben, 6 und 12 Monate (%) <sup>5)</sup>	91,6 91,6	96,7 n.v.	49,1 n.v.	66,7 n.v.	100,0 100,0	n.v. n.v.	53,3 n.v.	n.v. n.v.
<b>Gutes molekulares Ansprechen</b>								
Ereignisse n (%) MMR <sup>1), 7)</sup>	47 (23,2)	32 (50,0)	6 (9,2)	3 (16,7)	7 (18,4)	1 (4,2)	2 (20)	1 (4,5)
CMR <sup>1)</sup>	16 (7,9)	9 (14,1)	3 (4,6)	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Wahrscheinlichkeit, im MMR zu verbleiben, 6 und 12 Monate (%) <sup>5)</sup>	79,0 n.e.	91,7 91,7	80,0 n.v.	n.v. n.v.	57,1 n.v.	n.v. n.v.	n.v. n.v.	n.v. n.v.
<b>Progressionsfreies Überleben</b>								
Ereignisse n (%), Progression <sup>1)</sup>	28 (13,8)	7 (10,9)	24 (36,9)	6 (33,3)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Rate PFS nach 12 Monaten	77,7	86,7	54,7	64,5	40,4	n.v.	46,7 <sup>8)</sup>	16,7 <sup>8)</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
UE n (%)	202 (99,5)	63 (98,4)	65 (100)	17 (94,4)	38 (100)	24 (100)	10 (100)	22 (100)
SUE n (%)	84 (41,4)	23 (35,9)	36 (55,4)	9 (50,0)	31 (81,6)	20 (83,3)	7 (70,0)	16 (72,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	163 (80,3)	41 (64,1)	47 (72,3)	14 (77,3)	29 (76,3)	18 (75)	8 (80,0)	19 (86,4)
Pankreatitis	14 (6,9)	5 (7,8)	5 (7,7)	0	2 (5,3)	1 (4,2)	0	0
Thrombozytopenie	98 (48,3)	16 (25,0)	35 (53,8)	4 (22,2)	14 (36,8)	7 (29,2)	3 (30,0)	1 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (45,5)	29 (45,3)	35 (53,8)	12 (66,7)	19 (50,0)	11 (45,8)	8 (80,0)	15 (68,2)

Datenschnitt vom 27. April 2012. Alle Patienten, die zumindest eine Dosis Ponatinib erhalten haben (Treated-Population, N=444).

Abkürzungen: AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen, CML: Chronische myeloische Leukämie, CHR: komplette hämatologische Remission, CMR: komplette molekulare Remission, CP: chronische Phase, k.A.: keine Angabe, MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR: gutes molekulares Ansprechen, n: Anzahl Ereignisse, n.v.: nicht verfügbar, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute Lymphoblastenleukämie, R/I: Resistent/Intolerant, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse.

<sup>1)</sup> bis zum Datenschnitt am 27. April 2012.

<sup>2)</sup> Das MaHR musste durch ein Differentialblutbild mit der Differenz von mindestens 28 Tagen nach erstmaligem Erreichen bestätigt worden sein.

<sup>3)</sup> Studienteilnehmer, die mit MaHR in die Studie aufgenommen wurden und Studienteilnehmer bei denen keine Baseline-Knochenmarkblasten untersucht werden konnten, wurden als Therapieversager analysiert.

<sup>4)</sup> CP-CML-Studienteilnehmer, die mit CHR in die Studie aufgenommen wurden und die die Kriterien für CHR während der Studie kontinuierlich erfüllten, wurden als Therapieansprecher analysiert.

<sup>5)</sup> Nur Responder. Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik.

<sup>6)</sup> Studienteilnehmer, die mit PCyR in die Studie aufgenommen wurden, mussten ein CCyR vorweisen, um für die Erfüllung der Kriterien MCyR berücksichtigt zu werden.

<sup>7)</sup> Studienteilnehmer, für die eine valide Baseline-Bewertung fehlte oder die die Kriterien für das molekulare Ansprechen zur Baseline erfüllten, wurden als Therapieversager analysiert.

<sup>8)</sup> nach 6 Monaten.

## 1. Einführung

### Chronische myeloische Leukämie

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ein bis zwei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (Hochhaus et al., 2012). Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren (Leitner et al., 2011). Bei über 90 % der CML-Patienten liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor, die Translokation t(9;22)(q34;q11) mit dem charakteristischen Ph-Chromosom, 22q-

Die CML wird in drei Stufen unterteilt, die chronische Phase (CP), die akzelerierte Phase (AP) und die Blastenkrise (BK). Erkannt wird die CML in der Regel in der chronischen Phase, meist als Zufallsbefund, da hier klinische Symptome häufig fehlen (Leitner et al., 2011). Treten klinische Symptome in der CP auf, sind dies vor allem Splenomegalie und Anämie und in Folge davon Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden (Hochhaus et al., 2012). Unbehandelt bzw. bei Vorliegen eines Therapieversagens kommt es nach drei bis fünf Jahren zur Progression in die AP und BK (Sawyers, 1999). Die AP ist eine Übergangsphase zur BK und ist gekennzeichnet durch ein schlechteres subjektives Allgemeinbefinden des Patienten, zunehmende Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie und Milzschwellung. Die Blastenkrise tritt relativ plötzlich nach der AP oder auch direkt aus der chronischen Phase heraus auf. In der Blastenkrise ändert die Erkrankung ihren Charakter von einem chronischen, eher langsamen Verlauf zu einem Verlauf, der dem einer akuten Leukämie entspricht. Die AP und die BK gehen mit deutlich schlechteren Prognosen für die Patienten einher. Vor allem für die BK-CML wird in der Regel eine Stammzelltransplantation (SZT) empfohlen, wenn diese infrage kommt (Hehlmann, 2012).

*Tabelle 2: Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise (Hochhaus et al., 2013)*

<b>Kriterien der akzelerierten Phase</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 15 - 29 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder</li> <li>2. Blasten plus Promyelozyten im Blut oder Knochenmark &gt; 30 % (mit &lt; 30 % Blasten) oder</li> <li>3. &gt; 20 % Basophile in Blut oder Knochenmark oder</li> <li>4. Therapie-unabhängige Thrombozytopenie &lt; 100.000/µl oder</li> <li>5. neue entstandene klonale Evolution oder</li> <li>6. progrediente Fibrose des Knochenmarks oder</li> <li>7. progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf Therapie nicht ansprechen</li> </ol>
<b>Kriterien der Blastenkrise</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &gt; 30 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder</li> <li>2. Nachweis extramedullärer Blasten</li> </ol>

Seit der Veröffentlichung der IRIS-Studie (Phase 3 International Randomised Study at interferon and STI571) 2001 hat die Behandlung mit Imatinib die unspezifische Therapie mit Hydroxycarbamid und Interferon-alfa abgelöst. Imatinib eröffnete erstmals die Möglichkeit einer zielge-

richteten Therapie der CML durch die Hemmung der Tyrosinkinase. Durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) konnte die 5-Jahres-Überlebensrate der CML-Patienten gegenüber der Behandlung mit Interferon oder SZT erheblich verbessert werden (Leitner et al., 2011). Nach dem Erfolg von Imatinib wurden in den Folgejahren die TKI Dasatinib und Nilotinib zugelassen. Beide TKI werden in der Second-Line-Behandlung nach Imatinib-Versagen eingesetzt. Die einzige kurative Behandlung der CML ist die allogene SZT. Diese steht allerdings nicht allen Patienten zur Verfügung, da sie abhängig ist von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders, dem Alter des Patienten und der Krankheitsphase. Die allogene SZT ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die transplantationsbezogene Mortalität liegt zwischen 15 und 40 %.

Die Kriterien des Ansprechens auf eine Therapie der CML und die Definitionen des Ansprechens werden in Tabelle 3 dargestellt.

*Tabelle 3: Einteilung und Definition des Ansprechens (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2012)*

Art des Ansprechens	Tiefe des Ansprechens	Definition
<b>Molekulares Ansprechen</b>	Komplett (CMR)	Keine Nachweisbaren BCR-ABL mRNA Transkripte in der RT-PCR in zwei aufeinanderfolgenden Blutproben
	Major (MMR)	BCR-ABL Transkripte (IS) < 0,1 %
<b>Zytogenetisches Ansprechen</b>	Komplett (CCyR)	keine Ph+-Metaphasen
	Partiell (PCyR)	1 % - 35 % Ph+-Metaphasen
	Minor	36 % - 65 %
	Minimal	66 % - 95 %
	Kein zytogenetisches Ansprechen	> 95 % Ph+-Metaphasen
<b>Hämatologisches Ansprechen</b>	Komplett (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten &lt; <math>10 \times 10^9/l</math></li> <li>• Basophile &lt; 5 %</li> <li>• keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild</li> <li>• Thrombozyten &lt; <math>450 \times 10^9/l</math></li> <li>• Milz nicht tastbar</li> </ul>

Das Ansprechen wird im Zuge der Therapie regelmäßig überwacht. Sind die in Tabelle 4 genannten Kriterien erfüllt, liegt nach Einteilung aktueller Leitlinien ein optimales Ansprechen, bzw. ein Therapieversagen vor (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2012).

*Tabelle 4: Kriterien des optimalen Ansprechens oder Therapieversagens*

<b>Zeit</b>	<b>Optimales Ansprechen</b>	<b>Therapieversagen</b>
<b>3 Monate</b>	Zytogenetisches Ansprechen ( $\leq 95$ % Ph+-Metaphasen)	Kein hämatologisches Ansprechen Kein zytogenetisches Ansprechen ( $> 95$ % Ph+-Metaphasen)
<b>6 Monate</b>	Mindestens PCyR ( $\leq 35$ % Ph+-Metaphasen)	Weniger als ein minores zytogenetisches Ansprechen $> 65$ % Ph+-Metaphasen
<b>12 Monate</b>	CCyR (keine Ph+-Metaphasen)	$\geq 1$ % Ph+-Metaphasen
<b>Jeder Zeitpunkt</b>		Verlust des CHR, Verlust des CCyR, Verlust des MMR, Mutationen

### **Akute lymphatische Leukämie**

Die akute lymphatische Leukämie (ALL, auch akute lymphoblastische Leukämie) hat eine Inzidenz von 1,1 Erkrankungen pro 100.000 Personen im Jahr, wobei der Krankheitsgipfel bei Kindern unter 5 Jahren (5,3/100.000) liegt (Gökbuget et al.; 2012). Etwa 20 bis 25 % der erwachsenen Patienten mit ALL weisen ein Philadelphia Chromosom auf (Ph+ ALL). Bei Kindern ist die Ph+ ALL wesentlich seltener und macht etwa 3 % der ALL-Fälle aus. Das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Beteiligung des Zentralen Nervensystems und verschlechtert die Prognose für Patienten mit ALL deutlich. Der Behandlungserfolg der Ph+ ALL konnte durch den Einsatz von TKI verbessert werden, allerdings bleibt es, wie auch in der AP-CML und BK-CML, bei einer deutlich schlechteren Prognose für die Dauer des Ansprechens auf die Therapie und das Gesamtüberleben als bei der Ph+ CP-CML (Dumlao et al.; 2012).

Die SZT ist, wie auch in der CML, die einzige kurative Behandlung der Ph+ ALL. Zwar wird unter TKI-Behandlung häufiger eine Remission erreicht, allerdings ist die Ansprechdauer in der Regel relativ gering und viele Patienten erfahren nach kurzer Zeit ein Rezidiv. Daher wird derzeit meist die SZT für Patienten in der ersten Remission empfohlen, soweit diese Therapie für die Patienten infrage kommt (Dumlao et al.; 2012).

### **T315I-Mutation**

Die T315I-Mutation kann unter anderem bei Patienten mit CML sowie bei Patienten mit Ph+ ALL auftreten. Diese spezielle Mutation führt zu einer Resistenz gegen Imatinib und die TKI der zweiten Generation, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib. Die Mutation tritt in der CML vor allem in den fortgeschrittenen Phasen auf. Die Überlebenszeit der Patienten mit der T315I-Mutation hängt wesentlich von der Krankheitsphase ab. In der CP-CML und AP-CML liegt die mediane Überlebenszeit bei TKI-behandelten Patienten zwischen 20 und 30 Monaten und ist in der BK-CML und Ph+ ALL mit 4 und 4,9 Monaten deutlich geringer (Nicolini et al., 2009).

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1. Fragestellung

Ponatinib ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus folgende Patienten eingeschlossen:

- Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.
- Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

### 2.2. Zulassungsbegründende Studien

Pivotal (Phase-II) Studie

- AP24534-10-201: A pivotal phase 2 trial of ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (PACE: Ponatinib Ph+ ALL- and CML-Evaluation). Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib als Monotherapie bei Patienten mit CML und mit Ph+ ALL, die entweder resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib sind (Ph+ ALL nur Dasatinib) und für welche eine Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist oder bei welchen eine T315I-Mutation des BCR-ABL-Genprodukts vorliegt. Primärer Endpunkt war für Patienten in der CP-CML das gute zytogenetische Ansprechen und für Patienten in den fortgeschrittenen Phasen der CML (AP-CML und BK-CML) sowie in der Ph+ ALL das gute hämatologische Ansprechen.

Supportive Studie

- AP24534-07-101: A phase 1 dose escalation trial to determine the safety, tolerability and maximum tolerated dose of oral AP24534 in patients with refractory or advanced chronic myelogenous leukemia and other hematologic malignancies. Es handelt sich um eine Phase-I-Dosisfindungsstudie. Eingeschlossen waren 81 Patienten, davon 65 mit Ph+-Leukämie (60 Patienten mit CML und fünf Patienten mit ALL), 12 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und vier Patienten mit anderen malignen hämatologischen

Erkrankungen. Ponatinib wurde einmal täglich in Dosierungen zwischen 2 mg und 60 mg verabreicht.

### 2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ponatinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Ponatinib
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbes. Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP 2013)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie AP24534-10-201 (A pivotal phase 2 trial of ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (PACE: Ponatinib Ph+ ALL- and CML-Evaluation)).

### 2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ponatinib basieren auf der Zulassungsstudie AP24534-10-201. Die Studie AP24534-10-201 wird in Tabelle 5 charakterisiert.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie AP24534-10-201

<b>Studie</b>	<b>AP24534-10-201</b>			
<b>Design</b>	einarmig, multizentrisch, offen, Phase II			
<b>Population</b>	<p><b>Zulassungspopulation A:</b> Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.</p> <p><b>Zulassungspopulation B:</b> Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit Ph+ ALL, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.</p> <p>Es wurden separate Kohorten bezüglich Krankheitsphase und Grund für das Versagen der vorherigen Therapie (Resistenz/Intoleranz) sowie den Mutationsstatus gebildet.</p>			
		<b>CP-CML</b>	<b>AP-CML</b>	<b>BK-CML/Ph+ALL<sup>1)</sup></b>
	<b>Resistenz oder Intoleranz gegen Dasatinib oder Nilotinib</b>	Kohorte A	Kohorte C	Kohorte E
	<b>T315I-Mutation</b>	Kohorte B	Kohorte D	Kohorte F
<b>Interventionen</b>	45 mg Ponatinib täglich, orale Gabe in Tablettenform N Gesamt=449			

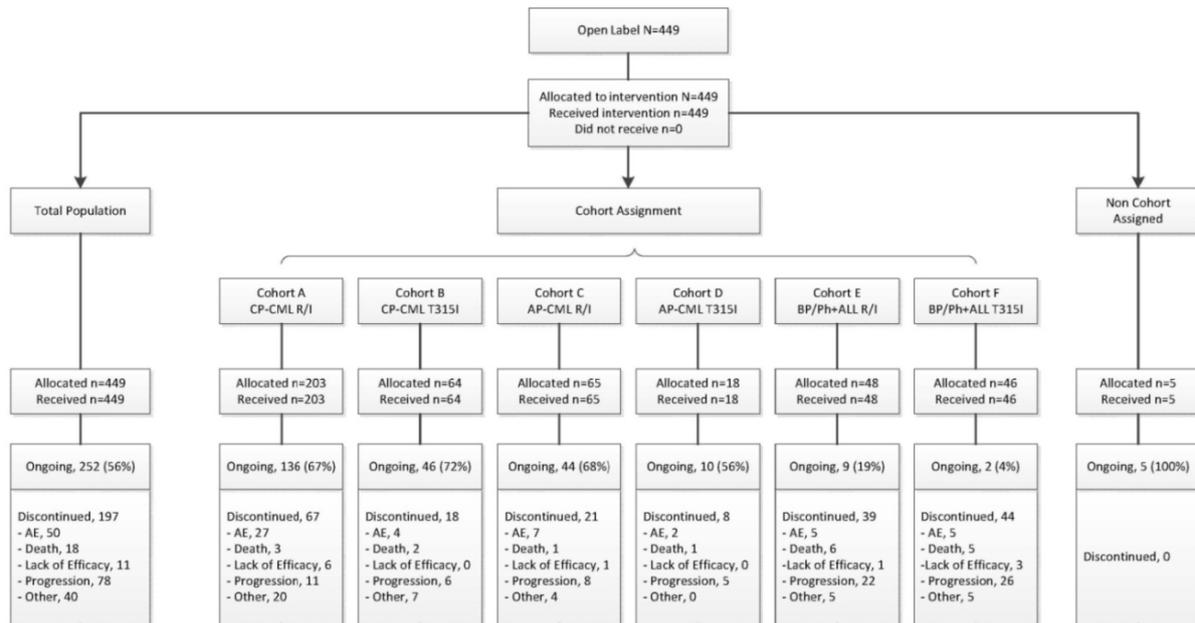
Studie	AP24534-10-201				
und Zahl der Patienten		<b>CP-CML N=267</b>	<b>AP-CML N=83</b>	<b>BK-CML N=62</b>	<b>Ph+ ALL N=32</b>
	<b>Resistenz oder Intoleranz gegen Dasatinib oder Nilotinib (N)</b>	203	65	38	10
	<b>T315I-Mutation (N)</b>	64	18	24	22
	<p>Bei 5 Studienteilnehmern konnte trotz zuvor dokumentierter positiver T315I-Historie in der Studie AP24534-10-201 keine T315I-Mutation detektiert werden; diese wurden keiner Kohorte zugeordnet. Sie wurden dennoch in die Studien aufgenommen und ihre Daten bei der Auswertung der Safety-Population eingeschlossen.</p> <p>Die Berechnung der Kohortengröße orientierte sich in den Kohorten A und B an dem Ziel des Nachweises des Erreichens eines guten zytogenetischen Ansprechens (MCyR) mit einer Mindestansprechrates von 20 % in Kohorte A und 10 % in Kohorte B und einer alternativen Ansprechrates von 35 % in beiden Kohorten. Die alternative Ansprechrates beruhte dabei auf Ergebnissen früherer Studien in ähnlichen Populationen. Eine Mindestansprechrates wurde zusätzlich bestimmt, da die Populationen früherer Studien weniger stark vorbehandelt waren. Bei einem 95 % Konfidenzintervall hätten 100 Patienten in Kohorte A eingeschlossen werden müssen, um mit einer Teststärke von 85 % zwischen der Mindestansprechrates von 20 % und der alternativen Ansprechrates von 35 % zu unterscheiden. In der Kohorte B waren 60 Patienten geplant mit einer Teststärke von 98 %. In den Kohorten C bis F orientierte sich die geplante Kohortengröße jeweils an dem Ziel des Nachweises des Erreichens eines guten hämatologischen Ansprechens (MaHR) mit einer Mindestansprechrates von 10 % und einer alternativen Ansprechrates von 30 %. Bei einem Konfidenzintervall von 95 % und einer Teststärke von 89 % waren jeweils 40 Patienten pro Kohorte geplant um zwischen der Mindestansprechrates von 10 % und der alternativen Ansprechrates zu unterscheiden.</p> <p>Der pU argumentierte, dass durch das häufigere Vorkommen der Intoleranz und Resistenz gegenüber Dasatinib und Nilotinib im Vergleich zu der T315I-Mutation, die R/I-Kohorten früher der geplanten Stichprobengröße entsprachen. Um nach dem Mutations-Screening zu gewährleisten, dass die T315I-Kohorten (B, D, F) den errechneten Stichprobengrößen entsprachen, bedurfte es daher einem Over-Enrollment der R/I-Kohorten (A, C, E). Der pU nahm Sensitivitätsanalysen vor, wenn die Zahl der tatsächlich eingeschlossenen Patienten je Kohorte die geplante Kohortengröße um mindestens 10 % überschritt. In der Sensitivitätsanalyse wurden jeweils die ersten Patienten bis zur geplanten Kohortengröße ausgewertet.</p>				
<b>Studien-dauer</b>	<p>Bis zum Datenstand am 27. April 2012: 18 Monate</p> <p>Einschluss des ersten Patienten: 21. September 2010, Einschluss des letzten Patienten am 4. Oktober 2011</p> <p>Geplantes Studienende: 2020</p> <p>Follow-up: Kontrolle des Patienten alle 12 Wochen ± 2 Wochen bis zum Behandlungs-ende oder Tod des Patienten</p>				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Regionen:</b> 68 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Kanada, Frankreich, Italien, Südkorea, Großbritannien, USA, Niederlande, Spanien und Schweden.</p> <p><b>Zeitraum:</b> 09/2010 – (laufend)</p>				
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte</b>	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Patienten mit CP-CML: MCyR</li> <li>• Für Patienten mit AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL: MaHR</li> </ul>				

Studie	AP24534-10-201
<b>gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gutes molekulares Ansprechen (MMR)</li> <li>• bestätigtes MCyR</li> <li>• vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR) (Nur für Patienten mit CP-CML)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR)</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <p><b>Sicherheitsvariablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Es wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (18-44 Jahre, 45-65 Jahre und <math>\geq</math> 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Herkunft (USA/Kanada, Europa/Australien, Asien)</li> <li>• Ethnizität (hispanisch, nicht-hispanisch)</li> <li>• ECOG-Performance-Status (0, 1, 2)</li> <li>• Vortherapie mit TKI (vorherige Therapie ausschließlich mit Imatinib oder Dasatinib bzw. Nilotinib, Imatinib plus Dasatinib oder Nilotinib, Dasatinib und Nilotinib, Imatinib plus Dasatinib plus Nilotinib)</li> <li>• Resistenz- und Intoleranz-Status (resistent gegen Dasatinib oder Nilotinib, intolerant gegen Dasatinib oder Nilotinib)</li> <li>• BCR-ABL-Mutations-Status (keine Mutation, T315I-Mutation, T315I plus zusätzliche Mutation(en), Mutation aber nicht T315I-Mutation)</li> <li>• Zeitspanne seit Diagnosestellung (<math>\leq</math> 3,29 Jahre, 3,29 - 9,09 Jahre, <math>&gt;</math> 9,09 Jahre)</li> </ul>

<sup>1)</sup> AP24534-10-201 wurde so geplant und durchgeführt, dass BP-CML-Patienten und Ph+ ALL-Patienten den gleichen Kohorten zugeteilt wurden. In der Darstellung der Ergebnisse im Herstellerdossier sowie in der vorliegenden Nutzenbewertung sind diese Patienten analog der Anwendungsgebiete separat beschrieben.

Die Studie AP24534-10-201 ist eine unkontrollierte, offene Phase-II-Studie mit 417 Patienten in allen Phasen der CML und 32 Patienten in der Ph+ ALL. Der pU definierte sechs Studienkohorten, in denen die Krankheitsphase, die Resistenz oder Intoleranz gegenüber der vorherigen Medikation bzw. der T315I-Mutationsstatus berücksichtigt wurden. In den im Studienprotokoll definierten und im klinischen Studienbericht ausgewerteten Kohorten E und F wurden Patienten mit BK-CML und Patienten mit Ph+ ALL zusammengefasst. In Anlehnung an die Zulassung wurde die Patientenpopulation im Dossier getrennt für Patienten mit CML und Patienten mit Ph+ ALL dargestellt. In Abbildung 1 wird das Zuordnungsschema der Patienten der Studie AP24534-10-201 zu den Studienkohorten dargestellt.

Abbildung 1: Zuordnungsschema zu den Kohorten A bis F der Studie AP24534-10-201



Quelle: Aus dem Studienreport

In der Studie AP24534-10-201 wurden Patienten, die > 30 % Blasten in Blut oder Knochenmark aufwiesen, dann als Ph+ ALL-Patienten und nicht als Patienten in der BK-CML eingestuft, wenn zuvor keine CML-Erkrankung diagnostiziert worden war. Es wurden Patienten eingeschlossen, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren oder die eine T315I-Mutation aufwiesen. Ausschlusskriterien laut Studienprotokoll waren unter anderem vortheraiebedingte UE > Grad 1 (außer Haarausfall), Studienteilnehmer in der CP-CML, die vor Behandlung mit Ponatinib ein CCyR aufwiesen und Studienteilnehmer in der AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL, die vor Behandlung mit Ponatinib ein MaHR aufwiesen. Alle Studienteilnehmer erhielten Ponatinib 45 mg täglich. Die Intervention ist in Tabelle 6 beschrieben.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie AP24534-10-201

Intervention <sup>1)</sup>
<p>45 mg täglich, orale Gabe Ponatinib in Tablettenform unabhängig von den Mahlzeiten. Ein Zeitraum über 28 Tage wurde als ein Zyklus definiert. Die Probanden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung.</p> <p>Dosiserhöhungen waren nicht zulässig.</p> <p>Bei Auftreten von UE ≥ Grad 2: Reduzierung der Dosierung nach Studienprotokoll oder Aufrechterhaltung der Dosierung für den 28 d-Zyklus und anschließende protokollgemäße Reduzierung. Keine Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischen UE (ausgenommen Pankreatitis und QT-Zeit-Verlängerung) des Grades 1 und 2 NCI CTCAE, mit Ausnahme persistenter Grad 2-UE. Dosisreduzierung bei allen anderen UE in 15 mg-Schritten bis Schweregrad der UE ≤ Grad 1 und Ponatinib wieder verträglich war.</p>

<b>Intervention<sup>1)</sup></b>
<p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydroxyurea und Anagrelid waren erlaubt während des ersten Zyklus der Ponatinib-Behandlung und für Patienten in der AP-CML und BK-CML sowie Ph+ ALL bis zum Ende der dritten Behandlungswoche mit Ponatinib. Danach war die weitere zusätzliche Einnahme von Hydroxyurea und Anagrelid nicht mehr erlaubt.</li> <li>• Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder Erythropoietin.</li> </ul> <p><u>Unerlaubte Medikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede andere Antikrebstherapie als das im Protokoll definierte Regime, einschließlich unter anderem Chemotherapie, Immuntherapie, Biomodulatoren, Radiotherapie, Operation und/oder systemische hormonelle Therapie (außer hämatopoetische Wachstumsfaktoren). Intrathekale Therapie bei ZNS-Rezidiv in lymphatischer BK oder Ph+ ALL ist erlaubt.</li> <li>• Andere Prüfpräparate.</li> <li>• Arzneimittel, die bekanntermaßen für eine Torsades de Pointes prädisponieren.</li> <li>• Pflanzliche Zubereitungen oder verwandte over-the-counter Zubereitungen mit pflanzlichen Bestandteilen (z. B. Johanniskraut, Frauenwurz, Estroven) entweder während oder innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis von Ponatinib.</li> <li>• Elektive Operationen, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen.</li> <li>• CYP 3A4-Inhibitoren sollten vermieden werden, sind aber nicht verboten.</li> <li>• Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern sollten vermieden werden, sind aber nicht verboten.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Keine Kontroll-Gruppe, da einarmige Studie

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Ponatinib-Einnahme waren unerwünschte Ereignisse (UE) und Krankheitsprogression. 32 % der Patienten in der CP-CML, 35 % in der AP-CML, 89 % in der BK-CML und 88 % in der Ph+ ALL brachen die Einnahme von Ponatinib bis zum Datenstand am 27. April 2012 ab. Der Großteil aller Patienten in allen Kohorten hatte bereits Imatinib zur Vortherapie erhalten. Je nach Kohorte hatten zwischen 64 % und 100 % der Patienten Dasatinib und zwischen 32 % und 79 % der Patienten Nilotinib erhalten. Die Patienten mit Ph+ ALL hatten eine kürzere Zeit seit Diagnose der Erkrankung als Patienten mit CML. Patienten mit CML in den T315I-Kohorten waren etwas jünger als die Patienten in den R/I-Kohorten.

Von den 417 Patienten mit CML waren 412 auf die Kohorten A bis F aufgeteilt. Fünf weitere Patienten mit CML wurden nicht in die Kohorten A bis F aufgenommen, da sie zwar eine positive T315I-Historie aufwiesen, aber zum Einschluss in die Studie die Mutation nicht festgestellt werden konnte. Die fünf Patienten wurden für die Auswertung der Effektivitätsparameter nicht berücksichtigt (Treated-Population), aber in der Safety-Population zur Auswertung der Nebenwirkungen eingeschlossen. Die Baselinecharakteristika sind für die Kohortenpopulation ohne die fünf Patienten, die keiner Kohorte zugeordnet werden konnten, dargestellt (Tabelle 7 für CML, Tabelle 8 für Ph+ ALL).

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation (Patienten mit CML)

AP24534-10-201	Patienten mit CP-CML		Patienten mit AP-CML		Patienten mit BK-CML	
	Resistent / Intolerant	T315I-Mutation	Resistent / Intolerant	T315I-Mutation	Resistent / Intolerant	T315I-Mutation
N	203	64	65	18	38	24
Abbruch der Einnahme von Ponatinib n (%)	Gesamt: 67 (33,0) UE: 27 (13,3) Progression: 11 (5,4) Ansprechen <sup>1)</sup> : 6 (3,0) Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 12 (5,9) Tod: 3 (1,5) Lost to F-u: 0	Gesamt: 18 (28,1) UE: 4 (6,3) Progression: 6 (9,4) Ansprechen <sup>1)</sup> : 0 Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 1 (1,6) Tod: 2 (3,1) Lost to F-u: 0	Gesamt: 21 (32,3) UE: 7 (10,8) Progression: 8 (12,3) Ansprechen <sup>1)</sup> : 1 (1,5) Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 0 Tod: 1 (1,5) Lost to F-u: 0	Gesamt: 8 (44,4) UE: 2 (11,1) Progression: 5 (27,8) Ansprechen <sup>1)</sup> : 0 Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 1 (5,6) Tod: 1 (5,6) Lost to F-u: 0	Gesamt: 31 (81,6) UE: 5 (13,2) Progression: 16 (42,1) Ansprechen <sup>1)</sup> : 0 Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 1 (2,6) Tod: 6 (15,8) Lost to F-u: 0	Gesamt: 24 (100) UE: 4 (16,7) Progression: 15 (62,5) Ansprechen <sup>1)</sup> : 0 Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 1 (4,2) Tod: 1 (4,2) Lost to F-u: 0
Beobachtungsdauer (Monate), Mittelwert (SD)	9,9 (3,2)	9,7 (2,8)	10,7 (2,5)	9,6 (3,7)	6,6 (4,8)	6,4 (3,8)
Alter Median (min-max)	61 (22-94)	51 (18-87)	60 (23-82)	54 (24-78)	55 (18-74)	45 (18-74)
Geschlecht n (%)	W 108 (53,2) M 95 (46,8)	W 16 (25,0) M 8 (75,0)	W 40 (61,5) M 25 (38,5)	W 7 (38,9) M 11 (61,1)	W 13 (34,2) M 25 (65,8)	W 12 (50,0) M 12 (50,0)
Ethnizität n (%)	amerik./alask. 1 (0,5) asiatisch 17 (8,4) schwarz 7 (3,4) weiß 174 (85,7) unbekannt 3 (1,5) andere 1 (0,5)	amerik./alask. 0 asiatisch 14 (21,9) schwarz 4 (6,3) weiß 42 (65,6) unbekannt 3 (4,7) andere 1 (1,6)	amerik./alask. 1 (1,5) asiatisch 8 (12,3) schwarz 7 (10,8) weiß 47 (72,3) unbekannt 2 (3,1) andere 0	amerik./alask. 0 asiatisch 3 (16,7) schwarz 5 (27,8) weiß 9 (50,0) unbekannt 0 andere 1 (5,6)	amerik./alask. 0 asiatisch 8 (21,1) schwarz 1 (2,6) weiß 29 (76,3) unbekannt 0 andere 0	amerik./alask. 0 asiatisch 6 (25,0) schwarz 1 (4,2) weiß 17 (70,8) unbekannt 0 andere 0
Zeit seit CML-Diagnose (Jahre) Median (min-max)	7,77 (0,45–27,43)	4,78 (1,16-19,49)	7,13 (0,33-28,47)	6,61 (1,17-15,90)	5,10 (0,62-27,21)	2,13 (0,46-14,14)
Anzahl vorheriger TKI Median (min-max)	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (1-5)	2,5 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-3)
Vorherige IM-Therapie: ja (%)	196 (96,6)	62 (96,9)	64 (98,5)	18 (100)	37 (97,4)	21 (87,5)
Vorherige D-Therapie: ja (%)	176 (86,7)	41 (64,1)	55 (84,6)	15 (83,3)	35 (92,1)	23 (95,8)

AP24534-10-201	Patienten mit CP-CML		Patienten mit AP-CML		Patienten mit BK-CML	
	Resistent / Intolerant	T315I-Mutation	Resistent / Intolerant	T315I-Mutation	Resistent / Intolerant	T315I-Mutation
Vorherige NI-Therapie: ja (%)	151 (74,4)	33 (51,6)	47 (72,3)	9 (50,0)	30 (78,9)	11 (45,8)
Resistent gegen D oder NI <sup>3)</sup>	164 (80,8)	50 (94,3)	60 (92,3)	14 (93,3)	36 (94,7)	23 (95,8)
Intolerant gegen D oder NI <sup>4)</sup>	39 (19,2)	1 (1,9)	5 (7,7)	1 (6,7)	2 (5,3)	0
ECOG-Performance-Status n (%)	0: 139 (68,5) 1: 60 (29,6) 2: 4 (1,9)	0: 47 (73,4) 1: 17 (26,6) 2: 0	0: 33 (50,8) 1: 25 (38,5) 2: 7 (10,8)	0: 12 (66,7) 1: 6 (33,3) 2: 0	0: 12 (31,6) 1: 14 (36,8) 2: 11 (28,9) fehlend: 1 (2,6)	0: 8 (33,3) 1: 8 (33,3) 2: 8 (33,3)
Vorherige SZT: ja (%)	11 (5,4)	1 (1,6)	6 (9,2)	2 (11,1)	6 (15,8)	5 (20,8)

Anmerkung: Bei 5 Studienteilnehmern konnte trotz zuvor dokumentierter positiver T315I-Historie in der Studie AP24534-10-201 keine T315I-Mutation detektiert werden; diese wurden keiner Kohorte zugeordnet. Sie wurden dennoch in die Studien aufgenommen und ihre Daten bei der Auswertung der Safety-Population eingeschlossen. In der vorliegenden Auflistung sind die 5 Probanden nicht enthalten.

Abkürzungen: alask.: alaskisch, amerik.: amerikanisch, AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, CML: Chronische myeloische Leukämie, CP: chronische Phase, D: Dasatinib, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, F-u: Follow-up, IM: Imatinib, M: männlich, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, NI: Nilotinib, Pat.-Wunsch: Patientenwunsch, SD: Standardabweichung, SZT: Stammzelltransplantation; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: Unerwünschte Ereignisse, W: weiblich

<sup>1)</sup> Ausbleiben der Effektivität des Ansprechens auf Ponatinib

<sup>2)</sup> Rücknahme der Einverständniserklärung

<sup>3)</sup> Auch Personen, die resistent und intolerant sind

<sup>4)</sup> Personen, die ausschließlich intolerant sind

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Patienten mit Ph+ ALL)

AP24534-10-201	Patienten mit Ph+ ALL	
	Resistent / Intolerant	T315I-Mutation
N	10	22
Abbruch der Einnahme von Ponatinib n (%)	Gesamt: 8 (80,0) UE: 0 Progression: 6 (60,0) Ansprechen <sup>1)</sup> : 1 (10,0) Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 0 Tod: 0 Lost to F-u: 0 Anderer Grund: 1 (10,0)	Gesamt: 20 (90,9) UE: 1 (4,5) Progression: 11 (50,0) Ansprechen <sup>1)</sup> : 3 (13,6) Pat.-Wunsch <sup>2)</sup> : 1 (4,5) Tod: 4 (18,2) Lost to F-u: 0 Anderer Grund: 0
Beobachtungsdauer <sup>3)</sup> (Monate), Mittelwert (SD)	8,6 (4,3)	6,0 (3,9)
Alter Median (min-max)	53,5 (20-74)	63,0 (23-80)
Geschlecht n (%)	W 4 (40) M 6 (60)	W 8 (36,4) M 14 (63,6)
Ethnizität n (%)	amerik./alask.: 0 asiatisch: 0 schwarz: 0 weiß: 10 (100) andere: 0	amerik./alask.: 0 asiatisch: 1 (4,5) schwarz: 0 weiß: 21 (95,5) andere: 0
Zeit seit Ph+ ALL-Diagnose (Jahre) Median (min-max)	1,93 (1,02-7,81)	1,36 (0,53-6,60)
Anzahl vorheriger TKI Median (min-max)	3 (1-3)	2 (1-3)
Vorherige IM-Therapie: ja (%)	9 (90,0)	18 (81,8)
Vorherige D-Therapie: ja (%)	10 (100,0)	20 (90,9)
Vorherige NI-Therapie: ja (%)	6 (60,0)	7 (31,8)
Resistent gegen D oder NI <sup>3)</sup>	10 (100,0)	17 (77,3)
Intolerant gegen D oder NI <sup>4)</sup>	0	2 (9,1)
ECOG-Performance-Status N (%)	0: 3 (30) 1: 6 (60) 2: 1 (10)	0: 8 (36,4) 1: 11 (50,0) 2: 3 (13,6)
Vorherige SZT: ja (%)	5 (50,0)	4 (18,2)

Abkürzungen: alask.: alaskisch, amerik.: amerikanisch, D: Dasatinib, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, F-u: Follow-up, IM: Imatinib, M: männlich, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, NI: Nilotinib, Pat.-Wunsch: Patientenwunsch, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute Lymphoblastenleukämie, SD: Standardabweichung, SZT: Stammzelltransplantation; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: Unerwünschte Ereignisse, W: weiblich

<sup>1)</sup> Ausbleiben der Effektivität des Ansprechens auf Ponatinib

<sup>2)</sup> Rücknahme der Einverständniserklärung

<sup>3)</sup> Auch Personen, die resistent und intolerant sind

<sup>4)</sup> Personen, die ausschließlich intolerant sind

## 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte (und deren Datenverfügbarkeit)

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt.

*Tabelle 9: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen; Datenverfügbarkeit*

AP24534-10-201	Mortalität	Morbidität					UE	
	OS	MMR	CyR (CCyR, MCyR, PCyR)	HR (CHR, MaHR, NEL)	DoR (CHR, MaHR, MCyR, MMR)	TTR (CHR, MaHR, MCyR, MMR)	PFS	UE, SUE
CP-CML	•	•	•	• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	• <sup>1)</sup>	•	•
AP-CML	•	•	•	• <sup>2)</sup>	• <sup>2)</sup>	• <sup>2)</sup>	•	•
BK-CML	•	•	•	• <sup>2)</sup>	• <sup>2)</sup>	• <sup>2)</sup>	•	•
Ph+ ALL	•	•	•	• <sup>2)</sup>	• <sup>2)</sup>	• <sup>2)</sup>	•	•

Abkürzungen: CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen, CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen, CMR: komplettes molekulares Ansprechen, CyR: zytogenetisches Ansprechen, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: hämatologisches Ansprechen, MaHR: gutes zytogenetisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR: gutes molekulares Ansprechen, NEL: kein Nachweis einer Leukämie, OS: Gesamtüberleben, PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen, PFS: Progressionsfreies Überleben, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TTR: Zeit bis zum Ansprechen, UE: unerwünschte Ereignisse.

<sup>1)</sup> CHR, aber nicht MaHR

<sup>2)</sup> MaHR, aber nicht CHR

Für alle in Tabelle 9 genannten Endpunkte liegen Daten getrennt für die Kohorten mit Resistenz/Intoleranz gegenüber der vorangegangenen Therapie und dem T315I-Mutationsstatus vor. Die Lebensqualität wurde vom pU nicht erhoben. Zusätzlich zu den in Tabelle 9 genannten und im Herstellerdossier ausgewiesenen Endpunkten wurde das bestätigte MCyR aus dem klinischen Studienreport extrahiert und in die Nutzenbewertung aufgenommen (zur Definition siehe Tabelle 11, zytogenetisches Ansprechen).

### 2.5.2. Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studie im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wurde bei der Bewertung auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit dem 'Risk of Bias Tool' verzichtet. Für diese Studientypen wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt, sondern es wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.0, S. 117 ff oder Cochrane Handbook for

Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 13). Eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist dem Anhang zu entnehmen.

### 2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 10 und Tabelle 11.

*Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität*

<b>Mortalität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Gesamtüberleben</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis Ponatinib bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurde zum letzten Datum, an dem der Studienteilnehmer noch dokumentiert nicht verstorben war.
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

*Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität*

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Hämatologisches Ansprechen</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> Der pU berichtete im Dossier die Rate des guten hämatologischen Ansprechens (MaHR) als primären Endpunkt für Patienten in der AP- und BK-CML sowie in der Ph+ ALL. Für Patienten mit CP-CML wurde das komplette zytogenetische Ansprechen (CHR) berichtet. Die MaHR-Rate war definiert als Anteil der behandelten Studienteilnehmer, die ein CHR oder keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (No Evidence of Leukemia, NEL) nach Studienbeginn erreichten und bei einer erneuten Bewertung der Ansprechrate 28 Tage nach der ersten Bewertung weiterhin CHR- oder NEL-Kriterien erfüllten.  MaHR wurde nur für Patienten mit AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL berichtet, nicht für Patienten mit CP-CML. CHR wurde unterschiedlich definiert, je nachdem ob die Patienten eine CP-CML oder AP-CML, BK-CML bzw. Ph+ ALL aufwiesen.

<b>Morbidität</b>							
	<p>Kriterien für komplettes hämatologisches Ansprechen (CP-CML):</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;"><b>Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Thrombozyten <math>\leq 450 \times 10^9/l</math></li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Kriterien für komplettes hämatologisches Ansprechen (AP-CML, BK-CML, Ph+ ALL):</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;"><b>Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• Keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> <li>• absolute neutrophilen Granulozytenzahl <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> <li>• Knochenmarksblasten <math>\leq 5\%</math></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Kriterien für keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;"><b>Keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/L</math>)</li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• Knochenmarksblasten <math>\leq 5\%</math></li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> <li>• Mindestens eine der folgenden Eigenschaften:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>20 \times 10^9/l \leq</math> Thrombozyten <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ <math>0,5 \times 10^9/l \leq</math> absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Darüber hinaus wurden für die Kohorten A und B die Dauer und die Zeit bis zum Erreichen des CHR und für die Kohorten C bis F die Dauer und die Zeit bis zum Erreichen des MaHR untersucht.</p> <p>In der Auswertung der Treated-Population wurden die Patienten mit fehlenden Werten der Knochenmarksblasten als Non-Responder gewertet. Patienten, die bereits zu Studienbeginn ein MaHR aufwiesen, wurden in der Analyse der Treated-Population als Non-Responder gewertet. In den Kohorten C bis F, für die das MaHR der primäre Endpunkt der Studie war, musste das MaHR innerhalb der ersten 6 Monate nach Einschluss in die Studie erreicht werden, andernfalls gingen diese Patienten als Non-Responder in die Auswertung ein.</p>	<b>Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Thrombozyten <math>\leq 450 \times 10^9/l</math></li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> </ul>	<b>Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• Keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> <li>• absolute neutrophilen Granulozytenzahl <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> <li>• Knochenmarksblasten <math>\leq 5\%</math></li> </ul>	<b>Keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/L</math>)</li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• Knochenmarksblasten <math>\leq 5\%</math></li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> <li>• Mindestens eine der folgenden Eigenschaften:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>20 \times 10^9/l \leq</math> Thrombozyten <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ <math>0,5 \times 10^9/l \leq</math> absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> </ul>
<b>Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Thrombozyten <math>\leq 450 \times 10^9/l</math></li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> </ul>							
<b>Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• Keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> <li>• absolute neutrophilen Granulozytenzahl <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> <li>• Knochenmarksblasten <math>\leq 5\%</math></li> </ul>							
<b>Keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL)</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozyten <math>\leq</math> obere Normgrenze (<math>\leq 10 \times 10^9/L</math>)</li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• Knochenmarksblasten <math>\leq 5\%</math></li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> basophile Granulozyten im peripheren Blut</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)</li> <li>• Mindestens eine der folgenden Eigenschaften:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>20 \times 10^9/l \leq</math> Thrombozyten <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ <math>0,5 \times 10^9/l \leq</math> absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> </ul>							
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Relevante Quellen aus dem Dossier und zusätzlicher Recherche:</u></p> <p>Das komplette hämatologische Ansprechen ist durch eine Normalisierung des Blutbildes und, wenn vorhanden, eine Rückbildung der Splenomegalie gekennzeichnet (NCCN, 2013).</p>						

<b>Morbidität</b>	<p>Die Definition des MaHR als CHR plus NEL entstammt der Definition von Talpaz et al. (2006) zu Dasatinib. Das MaHR wird in Leitlinien zur CML nicht als gängiger Ansprechparameter genannt. In Leitlinien zur Ph+ ALL wird als Therapieziel die Induktion einer kompletten Remission angestrebt, in deren Folge die Patienten in der Regel eine SZT erhalten sollten. Die komplette Remission wird meist als Blastenanteil unter 5 % definiert, so dass hier eine Kongruenz zur Definition des guten hämatologischen Ansprechens besteht (NCCN, 2012; Gökbuget et al., 2012).</p> <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition des CHR in der CP-CML ist weitgehend kohärent mit den Definitionen aus Leitlinien. Üblicherweise wird jedoch für das CHR gefordert, dass <u>keine</u> unreifen Zellen (z B. Myelozyten, Promyelozyten, Blasten) im peripheren Blut nachweisbar sind (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013; Vigil et al., 2011).</p> <p>Die etwas abweichenden Kriterien für die CHR in den fortgeschrittenen Phasen der CML sowie in der Ph+ ALL sind in Leitlinien nicht implementiert. Hier liegen vielmehr einheitliche Definitionen für CHR vor. Der pU definierte das CHR entsprechend der Studie von Talpaz et al. (2006) zu Dasatinib. Die Definition von NEL wurde ebenfalls der Publikation von Talpaz et al. (2006) entnommen.</p>						
<b>Endpunkt</b>	<b>Zytogenetisches Ansprechen</b>						
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der pU berichtete im Dossier die Rate des guten zytogenetischen Ansprechens (MCyR). Die MCyR-Rate war definiert als Anteil der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die während des Beobachtungszeitraums ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR) nach Studienbeginn erreichten. Darüber hinaus wurden für alle Kohorten die Dauer und die Zeit bis zum Erreichen des MCyR untersucht.</p> <p>Kriterien für zytogenetisches Ansprechen:</p> <table border="1" data-bbox="411 1227 1423 1556"> <tr> <td data-bbox="419 1234 1415 1301"><b>gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)</b> (definiert als Summe der Anteile der Patienten, die eine CCyR oder eine PCyR erreichten).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 1301 1415 1335">definiert als CCyR und PCyR</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 1335 1415 1379"><b>vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 1379 1415 1447">definiert als 0 % Philadelphia Chromosom-positiver Zellen (mindestens 20 Zellen in der Metaphase sollten in einer Probe analysiert werden).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 1447 1415 1491"><b>partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="419 1491 1415 1559">definiert als 1 % bis 35 % Philadelphia Chromosom positiver Zellen (mindestens 20 Zellen in der Metaphase sollte in einer Probe analysiert werden).</td> </tr> </table> <p>Die Erfassung des zytogenetischen Ansprechens basierte auf dem prozentualen Anteil an Ph+-Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in der Knochenmarkprobe. Für die Analyse des zytogenetischen Ansprechens in der Treated-Population wurden die Patienten mit &lt; 20 Metaphasen zu Studienbeginn (einschließlich fehlender Baseline Werte) und Patienten mit CCyR zu Studienbeginn als Non-Responder in der primären Analyse gewertet. Patienten, die ein PCyR zum Einschluss in die Studie aufwiesen, mussten ein CCyR erreichen, um als Ansprecher im Sinne des MCyR gewertet zu werden. In den Kohorten A und B, für die das MCyR der primäre Endpunkt der Studie war, musste das MCyR innerhalb der ersten 12 Monate nach Einschluss in die Studie erreicht werden, andernfalls gingen diese Patienten als Non-Responder in die Auswertung ein.</p> <p>Im Dossier wird die unbestätigte MCyR-Rate als primärer Outcome für die Kohorten A und B beschrieben. Als sekundären Endpunkt untersuchte die Studie AP24534-10-</p>	<b>gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)</b> (definiert als Summe der Anteile der Patienten, die eine CCyR oder eine PCyR erreichten).	definiert als CCyR und PCyR	<b>vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR)</b>	definiert als 0 % Philadelphia Chromosom-positiver Zellen (mindestens 20 Zellen in der Metaphase sollten in einer Probe analysiert werden).	<b>partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)</b>	definiert als 1 % bis 35 % Philadelphia Chromosom positiver Zellen (mindestens 20 Zellen in der Metaphase sollte in einer Probe analysiert werden).
<b>gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)</b> (definiert als Summe der Anteile der Patienten, die eine CCyR oder eine PCyR erreichten).							
definiert als CCyR und PCyR							
<b>vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR)</b>							
definiert als 0 % Philadelphia Chromosom-positiver Zellen (mindestens 20 Zellen in der Metaphase sollten in einer Probe analysiert werden).							
<b>partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)</b>							
definiert als 1 % bis 35 % Philadelphia Chromosom positiver Zellen (mindestens 20 Zellen in der Metaphase sollte in einer Probe analysiert werden).							

<b>Morbidität</b>	<p>201 auch die bestätigte MCyR-Rate. Im Gegensatz zur unbestätigten MCyR-Rate mussten die Patienten bei der bestätigten MCyR-Rate in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Messungen in nicht weniger als 28 Tagen Abstand ein MCyR aufweisen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentierte, dass das Ansprechen auf die Therapie insofern patientenrelevant sei, als ein frühes und dauerhaftes zytogenetisches oder molekulares Ansprechen prädiktiv für ein Aufhalten der Progredienz der Erkrankung und damit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens sei. Abhängig von der Krankheitsphase beeinflusse das Ausmaß des Ansprechens Therapieentscheidungen des Arztes und sei somit als patientenrelevant anzusehen. Der pU bezeichnete ein tiefes und andauerndes Ansprechen bzw. eine Remission bei CML, abgesehen von der bedeutenden Rolle, die dieses bei Therapieentscheidungen spiele, als einen aus klinischer Sicht nicht ausreichend validierten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben. Die unzureichende Validierung sei dabei auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Ergebnisse aus Quellen aus dem Dossier und zusätzlicher Recherche:</u></p> <p>Für die CML kann aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines zytogenetischen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 11).</p> <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunkts zytogenetisches Ansprechen mittels der Erhebung des prozentualen Anteils an Ph+-Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in jeder Knochenmarkprobe sowie die Definition des Endpunkts MCyR als &lt; 35 % Metaphasen und CCyR als 0 % Metaphasen entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013; Vigil et al., 2011).</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Molekulares Ansprechen</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der pU berichtete im Dossier die Rate des guten molekularen Ansprechens (MMR). Die MMR-Rate war definiert als Anteil der behandelten Studienteilnehmer, die mind. einmal nach Studienbeginn die Kriterien eines MMR erfüllten.</p> <p>Kriterien für molekulares Ansprechen: ein Verhältnis von <math>\leq 0,1</math> % von BCR-ABL zu ABL-Transkripten auf der Internationalen Skala (IS)<sup>1)</sup> (d. h. <math>\leq 0,1</math> % BCR-ABL<sup>IS</sup>, Studienteilnehmer müssen b2a2 und oder b3a2 (p210)-Transkripte aufweisen), im peripheren Blut gemessen mittels quantitativer Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT PCR).</p> <p>Patienten, für die Baselinewerte fehlten oder die zum Baseline die Kriterien für ein molekulares Ansprechen erfüllten, wurden in der Analyse der Treated-Population als Non-Responder gewertet.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentierte, dass das Ansprechen auf die Therapie insofern patientenrelevant sei, als ein frühes und dauerhaftes zytogenetisches oder molekulares Ansprechen prädiktiv für ein Aufhalten der Progredienz der Erkrankung und damit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens sei. Abhängig von der Krankheitsphase beeinflusse das Ausmaß des Ansprechens Therapieentscheidungen des Arztes und sei somit als patientenrelevant anzusehen. Der pU bezeichnete ein tiefes und andauerndes Ansprechen bzw. eine Remission bei CML, abgesehen von der bedeutenden Rolle, die dieses bei Therapieentscheidungen spiele, als einen aus klinischer Sicht nicht ausreichend validierten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben. Die unzureichende Validierung sei dabei auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen.</p>

<b>Morbidität</b>									
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Relevante Quellen aus dem Dossier und zusätzlicher Recherche:</u> Für die CML und die Ph+ ALL kann aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 1).</p> <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels qRT-PCR sowie die Definition des Endpunkts als BCR-ABL <math>\leq 0,1</math> % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013; Vigil et al., 2011).</p>								
<b>Endpunkt</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als Intervall von der ersten Dosis Ponatinib bis die Kriterien einer Progression erfüllt waren oder der Tod nach jeglicher Ursache eintrat. Zensiert wurde bei der letzten Analyse des Ansprechens auf die Therapie. PFS wurde unterschiedlich definiert, je nachdem ob die Patienten eine CP-CML oder AP-CML, BK-CML bzw. Ph+ ALL aufwiesen.</p> <p>Kriterien für eine Krankheitsprogression:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Krankheitsstadium</b></th> <th><b>Progressionskriterien</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP-CML</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Entwicklung von AP-CML oder BK-CML</li> <li>• Verlust einer CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch zwei Differentialblutbilder, die mind. im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden</li> <li>• Verlust MCyR</li> <li>• zunehmende Anzahl weißer Blutkörperchen ohne CHR, definiert durch die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu <math>&gt; 20K</math> in zwei Blutabnahmen, die mind. im vier Wochen Abstand bestimmt wurden (nach den ersten vier Wochen der Therapie)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>AP-CML</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Entwicklung einer bestätigten BK-CML</li> <li>• Verlust eines vorangegangenen guten oder minoren hämatologischen Ansprechens über eine zweiwöchige Zeitspanne</li> <li>• kein Absinken des prozentualen Anteils an Blasten im peripheren Blutstrom ausgehend vom Basiswert bei Studieneintritt bis zu jeder weiteren Analyse über eine vierwöchige Zeitspanne</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>BK-CML und Ph+ ALL</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine vierwöchige Zeitspanne</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	<b>Krankheitsstadium</b>	<b>Progressionskriterien</b>	CP-CML	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Entwicklung von AP-CML oder BK-CML</li> <li>• Verlust einer CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch zwei Differentialblutbilder, die mind. im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden</li> <li>• Verlust MCyR</li> <li>• zunehmende Anzahl weißer Blutkörperchen ohne CHR, definiert durch die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu <math>&gt; 20K</math> in zwei Blutabnahmen, die mind. im vier Wochen Abstand bestimmt wurden (nach den ersten vier Wochen der Therapie)</li> </ul>	AP-CML	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Entwicklung einer bestätigten BK-CML</li> <li>• Verlust eines vorangegangenen guten oder minoren hämatologischen Ansprechens über eine zweiwöchige Zeitspanne</li> <li>• kein Absinken des prozentualen Anteils an Blasten im peripheren Blutstrom ausgehend vom Basiswert bei Studieneintritt bis zu jeder weiteren Analyse über eine vierwöchige Zeitspanne</li> </ul>	BK-CML und Ph+ ALL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine vierwöchige Zeitspanne</li> </ul>
<b>Krankheitsstadium</b>	<b>Progressionskriterien</b>								
CP-CML	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Entwicklung von AP-CML oder BK-CML</li> <li>• Verlust einer CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch zwei Differentialblutbilder, die mind. im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden</li> <li>• Verlust MCyR</li> <li>• zunehmende Anzahl weißer Blutkörperchen ohne CHR, definiert durch die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu <math>&gt; 20K</math> in zwei Blutabnahmen, die mind. im vier Wochen Abstand bestimmt wurden (nach den ersten vier Wochen der Therapie)</li> </ul>								
AP-CML	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Entwicklung einer bestätigten BK-CML</li> <li>• Verlust eines vorangegangenen guten oder minoren hämatologischen Ansprechens über eine zweiwöchige Zeitspanne</li> <li>• kein Absinken des prozentualen Anteils an Blasten im peripheren Blutstrom ausgehend vom Basiswert bei Studieneintritt bis zu jeder weiteren Analyse über eine vierwöchige Zeitspanne</li> </ul>								
BK-CML und Ph+ ALL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine vierwöchige Zeitspanne</li> </ul>								
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet. Der Endpunkt ist aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 11).</p> <p>Der pU definierte die Progressionsfreiheit unterschiedlich, je nach Stadium der Erkrankung. Die Definitionen entsprechen den Definitionen aus den Primärstudien zu</p>								

<b>Morbidität</b>	
	<p>Dasatinib von O'Brien et al. (2003), Talpaz et al. (2006) und Apperley et al. (2009). Die Definition des PFS in den fortgeschrittenen Phasen der CML und in der Ph+ ALL unterscheidet sich von der Definition der CP-CML insofern, dass der Verlust eines MCyR oder CHR in der AP-CML, der Verlust eines jeglichen Ansprechens in der BK-CML und Ph+ ALL und das Ansteigen der Anzahl weißer Blutkörperchen in der AP- und BK-CML und der Ph+ ALL nicht als Progression gewertet wird. Für diese Definition wird keine Rationale angegeben. Beim Verlust des CHR und CCyR zu jedem Zeitpunkt liegt nach Angaben von Leitlinien ein Therapieversagen mit Notwendigkeit der Umstellung auf ein TKI der zweiten Generation vor (Baccarani et al., 2012; NCCN, 2013). Eine Erhöhung der Leukozytenzahl während einer TKI-Therapie zeigt einen Verlust des hämatologischen Ansprechens an und würde gegebenenfalls ebenso einen Wechsel der TKI-Therapie bedingen. Bei einer Nichtberücksichtigung des Verlusts des Ansprechens in den fortgeschrittenen Phasen der CML und der Ph+ ALL besteht gegenüber der CP-CML die Gefahr einer Überschätzung des PFS.</p>

<sup>1)</sup> Die große Vielfalt der Methoden zum molekularen Nachweis des BCR-ABL-Transkripts führt zu einer hohen Variabilität der Ergebnisse. Um die Ergebnisse laborunabhängig vergleichen zu können, wird bereits seit dem Jahr 2006 in spezialisierten Zentral-laboren eine internationale Standardisierung durchgeführt. Durch Ringversuche mit Zellverdünnungsreihen und Patientenproben kann auch ohne Methodenangleichung eine Anpassung von Resultaten an die sogenannte Internationale Skala erfolgen.

## **Ergebnisse aus der Literatursuche zur Relevanz der Endpunkte**

### Hämatologisches Ansprechen

Der primäre Outcome für die Population in den fortgeschrittenen Phasen der CML und in der Ph+ ALL war das gute hämatologische Ansprechen (MaHR). Das MaHR wurde in Studien zu Dasatinib untersucht. In einer Auswertung zu 107 mit Dasatinib behandelten Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten in der AP-CML erlebten weniger Patienten, die ein MaHR erreicht hatten, nach 8 Monaten eine Progression (PFS Gesamtpopulation: 28 von 107 (26 %), PFS bei Patienten, die MaHR erreicht hatten: 7 von 69 (10 %)) (Guilhot et al., 2007). In einer Studie mit 36 mit Dasatinib behandelten Patienten mit Ph+ ALL erlebten weniger Patienten, die ein MaHR erreicht hatten, nach 8 Monaten eine Progression (PFS Gesamtpopulation: 17 von 36 (47 %), PFS bei Patienten, die MaHR erreicht hatten: 5 von 15 (33 %)) (Ottmann et al., 2007). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen des MaHR und der Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wurde in diesen Studien nicht untersucht.

### Zytopenetisches Ansprechen

In einer Studie von Hanfstein et al. (2012) zum Vergleich von Imatinib in verschiedenen Dosierungen mit oder ohne Interferon-alfa oder Cytarabin bei Patienten mit CML war das 5-Jahres-Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten, die nach 3 Monaten ein MCyR (< 35 % PH+-Metaphasen) erreicht hatten, signifikant höher als in der Gruppe ohne MCyR (336 Patienten, 95 % OS vs. 124 Patienten, 87,4 % OS; p=0,036; HR 2,2 [1,0-4,6]). Ein Erreichen des MCyR nach 6 Monaten war ebenfalls ein Prädiktor für das 5-Jahres-Überleben (96,3 % der Patienten mit MCyR nach 6 Monaten vs. 82 % der Patienten ohne MCyR; p < 0,001; HR 4,6 [1,9-11,1]). 97 % der Patienten mit CCyR nach 6 Monaten waren nach 5 Jahren noch am Leben gegenüber 90,6 % der Patienten, die nach 6 Monaten kein CCyR erreicht hatten (p=0,015; HR 2,9 [1,2-7,0]).

In einem HTA-Bericht des National Institute for Health Research (NIHR) zu Nilotinib und Dasatinib bei Imatinib-resistenten oder -intoleranten CML-Patienten wurde die Bedeutung des Endpunktes MCyR als Surrogatparameter bei CML diskutiert (Rogers et al., 2012). In dem HTA-Bericht wurde der Endpunkt MCyR als valider Surrogatparameter für das Gesamtüberleben bei Patienten in der chronischen Phase der CML betrachtet. Diese Einschätzung basierte maßgeblich auf einer Studie von Schrover et al. (2006), in der Daten aus sieben RCTs zur Behandlung der CP-CML genutzt wurden, um einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines MCyR und dem Überleben mittels Regressionsanalyse zu untersuchen. Die Regressionsanalyse zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Erreichen des MCyR und einem verbesserten Gesamtüberleben. Die geschätzten Odds Ratios für das Überleben der Patienten, die ein MCyR erreichten verglichen mit denjenigen, die kein MCyR erreichten, lag bei 7 (95 %-KI 5; 11) nach zwei Jahren und 5 (95 %-KI 3; 8) nach vier Jahren. Basierend auf den Daten der eingeschlossenen Studien ergab sich in einem Modell zum Langzeitüberleben ein Anstieg des medianen Überlebens von 1,8 Jahren für einen Anstieg des MCyR um 25 Prozentpunkte. Die Auswertung von Schrover et al. (2006) basierte auf RCTs mit unterschiedlichen Interventionen, maßgeblich Interferon vs. Interferon mit Cytarabin, und Interferon vs. Hydroxyurea und Busulfan. Es wurden keine Studien mit TKI eingeschlossen, was auf den Suchzeitraum bis März 2002 zurückgeführt werden kann. Die Surrogatbeziehung zwischen dem Gesamtüberleben und MCyR unterschied sich hinsichtlich der Interventionen nicht, so dass Schrover et al. davon ausgingen, dass die Beziehung unabhängig von der Intervention gilt. Der Zusammenhang zwischen MCyR und OS zeigte sich auch in einer Studie von Roy et al. (2006), in der die Langzeitergebnisse der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin und eines RCTs zu Interferon aus der Zeit vor Imatinib für Patienten mit CP-CML untersucht wurden. Unabhängig davon, welche Studienmedikation untersucht wurde, zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Erreichen des MCyR nach 12 Monaten und dem Gesamtüberleben.

Cortes et al. (2011) untersuchten die Ergebnisse aus klinischen Studien für Patienten mit CP-CML in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer Imatinib-Therapie. Für Patienten, die in der Zweitlinientherapie nach 3 Monaten ein CCyR erreichten, lag das 3-Jahres-Überleben bei 97 %, für Patienten mit PCyR bei 86 %, für Patienten mit MCyR bei 89 %, für Patienten mit CHR bei 64 % und für Patienten, die kein Ansprechen erreichten, bei 71 %.

In einer 5-Jahres Follow-up-Auswertung der CP-CML-Patientenpopulation der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin erlebten 97 % der Patienten (340 von 350), die nach 12 Monaten ein CCyR erreicht hatten, nach 5 Jahren Nachbeobachtung keinen Progress in die AP oder BK, im Vergleich zu 81 % der Patienten (59 von 73), die ein schlechteres Ansprechen als MCyR erreichten ( $p < 0,001$ ) (Druker et al., 2006). 93 % der Patienten (80 von 86) mit PCyR erlebten keinen Progress in die AP oder BK. Der Unterschied zwischen PCyR und CCyR war nicht signifikant ( $p=0,2$ ). Alle Patienten, die nach 18 Monaten ein MMR und ein CCyR erreicht hatten, überlebten das 5-Jahres-Follow-up ohne Progression in die AP oder BK. Wurde kein MMR aber ein CCyR erreicht, lag das PFS noch bei 98 % ( $p=0,11$ ). Wurden weder MMR noch CCyR erreicht, lag das PFS bei 87 % ( $p < 0,001$ ).

In der Studie von de Lavallade et al. (2008) wurde der Zusammenhang zwischen Ansprechen und Gesamtüberleben sowie PFS bei Patienten mit CP-CML untersucht. Die kombinierten

Raten von PFS und OS nach 5 Jahren lagen bei 98 % für Patienten mit einem CCyR nach 12 Monaten im Vergleich zu 74 % für Patienten ohne CCyR nach 12 Monaten. Das zusätzliche Erreichen des MMR erhöhte das PFS und Gesamtüberleben nicht signifikant im Vergleich zum alleinigen Erreichen des CCyR.

Cortes et al. (2011) untersuchten die Ergebnisse aus klinischen Studien für Patienten mit CP-CML in der Zweitlinien-Therapie nach Versagen einer Imatinib-Therapie. Für Patienten, die in der Zweitlinien-Therapie nach 3 Monaten ein CCyR erreichten, lag das 3-Jahres-Überleben ohne Progression in die AP oder BK bei 94 %, für Patienten mit PCyR bei 63 %, für Patienten mit MCyR bei 88 %, für Patienten mit CHR bei 86 % und für Patienten, die kein Ansprechen erreichten, bei 0 %.

Welche Rolle der Zeitpunkt des zytogenetischen Ansprechens für das PFS spielt, ist aus der Literatur nicht eindeutig ableitbar. Rogers et al. (2012) betonten, dass aus der Literatur keine Evidenz vorliege, welche Bedeutung der Zeitpunkt des Erreichens des MCyR für das Gesamtüberleben habe. Eine Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Erreichen des CCyR und einer Krankheitsprogression bei 258 Imatinib-behandelten Patienten in der CP-CML zeigte, dass ein nicht-Erreichen des CCyR nach 12 Monaten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Versagens der Therapie korreliert, im Vergleich zu einem frühen zytogenetischen Ansprechen nach 3 oder 6 Monaten (Quintas-Cardama et al., 2009). So lag die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bei 23 %, wenn ein CCyR nach 3 Monaten erreicht worden war, bei 34 % nach 6 Monaten und bei 38 % nach 12 Monaten. Gleichzeitig sank die Wahrscheinlichkeit ein CCyR in der Zukunft noch zu erreichen, zu jedem Zeitpunkt, zu dem kein CCyR durch die Therapie erreicht worden war (Quintas-Cardama et al., 2009; Druker et al., 2006). In einigen Untersuchungen zum Ansprechen unter TKI bei Patienten mit CML wird betont, dass der Zeitpunkt des Ansprechens mit der Tiefe des Ansprechens und mit dem Gesamtüberleben assoziiert sei (Cortes, 2012; Jain et al., 2013). Jain et al. (2013) zeigten für Patienten in der CP-CML, dass Raten für das ereignisfreie Überleben (EFS) höher waren, je nachdem wie tief das zytogenetische Ansprechen nach 3 Monaten war (für Ph+ 0 %: 97 %, für Ph+ 1-35 %: 89 % und für Ph+ > 35 %: 81 % (p=0,001)). In den Leitlinien zur CML wird in der Regel das Erreichen eines PCyR nach 6 Monaten und eines CCyR nach 12 Monaten als optimales Ansprechen definiert.

### Molekulares Ansprechen

Auf Basis einer Langzeitauswertung der Patientenpopulation der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin wurde die Eignung des molekularen Ansprechens zur Prognose des Gesamtüberlebens untersucht (Hughes et al., 2010). Erreichten Patienten nach 12 Monaten ein MMR, lag das Gesamtüberleben nach 7 Jahren bei etwa 92,5 % im Vergleich zu 89,2 % bei Patienten ohne MMR. Für den Unterschied im Gesamtüberleben wurde nicht auf statistische Signifikanz getestet. Auch in der Studie von Hanfstein et al. (2012) konnte für Imatinib-behandelte CML-Patienten für das Erreichen des MMR nach 3 und nach 6 Monaten ein Überlebensvorteil gezeigt werden (nach 3 Monaten 5-Jahres-OS: 87 % für Patienten mit > 10 % BCR-ABL und 5-Jahres-OS 97 % für Patienten mit ≤ 1 % BCR-ABL; p=0,004).

Für den Vergleich unterschiedlicher Imatinib-Dosen mit und ohne zusätzliche Gabe von Interferon-alfa bei 1.014 CP-CML-Patienten wiesen Hehlmann et al. (2011) für ein MMR nach

12 Monaten ein signifikant höheres Gesamtüberleben (99 % vs. 93 %;  $p=0,0011$ ) nach 3 Jahren verglichen mit einem Ansprechen von  $IS > 1$  % nach.

Auf Basis einer Langzeitauswertung der Patientenpopulation der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin wurde die Eignung des molekularen Ansprechens zur Prognose des Krankheitsverlaufs untersucht (Hughes et al., 2010). 37 der 38 Patienten (99 %), die nach 12 Monaten ein MMR erreicht hatten, erlebten in 7 Jahren Nachbeobachtung keinen Progress in die AP oder BK, im Vergleich zu 90 % der Patienten ohne MMR ( $p=0,004$ ). Die Ergebnisse blieben gleich, wenn das MMR nach 18 Monaten erreicht wurde ( $p < 0,001$ ). 91 % der Patienten mit MMR nach 12 Monaten erreichten nach 7 Jahren ein EFS, im Vergleich zu 79 % der Patienten ohne MMR ( $p=0,01$ ). Auch Patienten mit einem MMR nach 6 und 18 Monaten erreichten innerhalb der 7 Jahre Nachbeobachtungzeit signifikant häufiger ein EFS als Patienten ohne MMR. Für Patienten, die ein CCyR erreichten, lag die Wahrscheinlichkeit für einen Verlust des CCyR nach 7 Jahren bei 3 %, wenn nach 18 Monaten ein MMR erreicht worden war und bei 26 %, wenn nach 18 Monaten kein MMR erreicht worden war ( $p < 0,001$ ).

In der ENESTnd-Studie zum Vergleich von Nilotinib vs. Imatinib bei CP-CML-Patienten war MMR der primäre Endpunkt. Etwa 55 % der Patienten im Nilotinib-Arm und 30 % der Patienten im Imatinib-Arm erreichten ein MMR zu Monat 12. Von 846 randomisierten Patienten erfuhren 14 (1,65 %) eine Progression in die AP oder BK. Keiner der Patienten mit MMR erfuhr eine Progression (Saglio et al., 2010). In der DASISION-Studie zum Vergleich von Dasatinib vs. Imatinib war das kumulative MMR ein sekundärer Endpunkt. Etwa 46 % der CP-CML-Patienten im Dasatinib-Arm und 28 % der CP-CML-Patienten im Imatinib-Arm erreichten ein MMR zu irgendeiner Zeit unter Behandlung. Von 519 randomisierten Patienten erfuhren 14 (2,7 %) eine Progression in die AP oder BK. Keiner der Patienten mit MMR erfuhr eine Progression (Kantarjian et al., 2010).

In einer Studie zu Dasatinib mit 55 Patienten mit Ph+ ALL konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem molekularen Ansprechen und dem krankheitsfreien Überleben nachgewiesen werden. Zehn der 55 Patienten hatten zu Tag 22 ein molekulares Ansprechen erreicht. Sieben Patienten erreichten über den gesamten Studienzeitraum kein molekulares Ansprechen. Patienten die bis zu Tag 85 (nach Beendigung der Induktionstherapie) ein molekulares Ansprechen erreichten, wiesen nach 20 Monaten eine krankheitsfreie Überlebensrate von 67,5 % auf, im Vergleich zu 29,8 % der Patienten, die kein molekulares Ansprechen erreicht hatten ( $p=0,0094$ ) (Foa et al., 2011). Das krankheitsfreie Überleben war dabei definiert als Rezidiv, Tod oder Tag des letzten Follow-up für Patienten in der ersten Remission (CHR) ab Tag 85.

Hehlmann et al. (2011) kamen zu dem Schluss, dass ein MMR keine zusätzliche prognostische Relevanz hat, wenn bereits ein CCyR vorliegt. Für den Vergleich unterschiedlicher Imatinib-Dosen mit und ohne zusätzliche Gabe von Interferon-alfa bei 1.014 CP-CML-Patienten wiesen Hehlmann et al (2011) für ein MMR nach 12 Monaten ein signifikant höheres PFS (99 % vs. 94 %;  $p=0,0023$ ) und ein signifikant höheres Gesamtüberleben (99 % vs. 93 %;  $p=0,0011$ ) nach 3 Jahren verglichen mit einem Ansprechen von  $IS > 1$  % nach. Kein Unterschied im PFS und Gesamtüberleben lag für den Vergleich der Gruppe mit einem Ansprechen zwischen 0,1 % und 1 %  $IS$  vor, die stark mit dem CCyR korreliert.

### Progressionsfreies Überleben

Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP der CML mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher.

Imatinib-behandelte Patienten in der CP-CML erreichten nach 8 Jahren Nachbeobachtung in der IRIS-Studie ein Gesamtüberleben von 85 % (Deininger et al., 2009). Für Patienten, die erstmalig in der AP mit Imatinib behandelt wurden, lag das Gesamtüberleben nach 7 Jahren bei 43 % mit einem medianen Überleben von 37 Monaten (Palandri et al., 2009). Von 92 Patienten, die erstmalig in der BK mit Imatinib behandelt worden waren, überlebten 11 % nach 3 Jahren (Palandri et al., 2008). Das mediane Überleben lag für die Patienten in der BK bei 7 Monaten.

Sawyers et al. (2002) untersuchten die Wirksamkeit von Imatinib bei Patienten in der BK-CML. Die mittlere Überlebenszeit der 229 Imatinib-behandelten Patienten in der BK-CML lag bei 6,9 Monaten (95 %-KI 5,7; 8,7) mit geschätzten Überlebensraten von 43 % nach 9 Monaten, 32 % nach 12 Monaten und 20 % nach 18 Monaten. 28 % der Patienten erreichten wieder die chronische Phase. Ein hämatologisches Ansprechen erreichten 52 % der Patienten, 31 % der Patienten konnten dieses über 4 Wochen aufrechterhalten. 16 % der Patienten (37 Patienten) erreichten ein MCyR und 7 % davon (3 Patienten) erreichten ein CCyR.

Bubnoff (2011) empfiehlt, Patienten in der AP- oder BK-CML engmaschig zu betreuen und bei Verlust eines Ansprechens eine SZT einzuleiten. Es sei zu beachten, dass die Dauer des Ansprechens in der Regel bei Patienten in der AP- oder BK-CML relativ kurz sei. In der europäischen Leitlinie von Baccarani et al. (2009) wird bei einem Progress in die AP- oder BK-CML eine SZT empfohlen, sofern diese für die Patienten infrage kommt. Auch für Patienten in der Ph+ ALL wird aufgrund der in der Regel kurzen Zeit des Ansprechens eine SZT empfohlen (Dumlao et al., 2012).

Die oben beschriebenen Ergebnisse zur TKI-Behandlung in fortgeschrittenen Phasen der CML basieren auf Patientenpopulationen, die in der jeweiligen Phase erstmalig mit Imatinib behandelt wurden. Die Prognose für Patienten, die unter TKI-Therapie einen Progress von der CP in eine fortgeschrittene Phase erlebten, kann von den Ergebnissen abweichen. Eine positivere Prognose ist vermutlich jedoch nicht zu erwarten, da es sich bei Patienten mit Progress um solche handelt, die kein optimales Ansprechen aufwiesen.

## **2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen**

In die vorliegende Bewertung gehen die vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, molekulares Ansprechen, zytogenetisches Ansprechen, hämatologisches Ansprechen und Unerwünschte Ereignisse ein. Als Datenquellen dienen der Studienbericht zur Studie AP24534-10-201, das Herstellerdossier und die Zulassungsunterlagen von Ponatinib. Für die Endpunktauswertungen wurden folgende Auswertungspopulationen verwendet:

**Safety-Population (N=449):** Die Safety-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten.

**Treated-Population (N=444):** Die Treated-Population beinhaltet alle Patienten der Kohorten A bis F, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten. Die Treated-Population wurde für die Wirksamkeitsanalyse der primären als auch der sekundären und explorativen Endpunkte herangezogen.

**Per-Protocol-Population:**

- **zytogenetisch:** es wurden alle Studienteilnehmer der Treated-Population eingeschlossen, bei denen zum Baseline der zytogenetische Status auf Basis von mind. 20 Metaphasen auf Ph+-Zellen untersucht wurde. Ausschluss von Studienteilnehmern mit CCyR bei Studienbeginn oder nicht vorhandener zytogenetischer Untersuchung.
- **hämatologisch:** es wurden alle Studienteilnehmer der Treated-Population der Kohorten C bis F eingeschlossen, deren Blastenanteil im Knochenmark bei Baseline bestimmt werden konnte. Ausschluss von Studienteilnehmern, bei denen die Eingangsbestimmung des Knochenmarkblastenanteils fehlte oder die Untersuchung die Kriterien eines MaHR erfüllte.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur die Auswertungen der Safety- und Treated-Population berücksichtigt, nicht die Ergebnisse der Per-Protocoll-Population.

Die noch laufende Studie startete mit dem Einschluss des ersten Patienten am 21. September 2010. Die Rekrutierung endete mit dem Einschluss des letzten Patienten am 4. Oktober 2011. Eine geplante Zwischenauswertung erfolgte basierend auf einem Datenschnitt vom 27. April 2012. Für alle in der CML-Population und der Ph+ ALL-Population berichteten Endpunkte betrug der mediane Follow-up-Zeitraum 9,9 Monate.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ponatinib aus der Studie AP24534-10-201 werden in den Tabellen 12 bis 15 gemäß den Kategorien Mortalität und Morbidität und getrennt nach CML- und Ph+ ALL-Patienten dargestellt.

**Mortalität (CML)**

Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität (CML)

AP24534-10-201	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I
<b>Gesamtüberleben</b>						
Gesamt N	203	64	65	18	38	24
Ereignisse n (%), verstorben <sup>1)</sup>	12 (5,9)	5 (7,8)	8 (12,3)	4 (22,2)	26 (68,4)	17 (70,8)
Rate OS: 6 Monate	96,9	98,4	95,4	100	51,9	57,6
12 Monate	94,4	90,2	83,9	72,2	35,1	16,0
Medianes OS <sup>1)</sup> (Wochen min; max)	n.e. (0,6; 72,1)	n.e. (6,4; 71,7)	n.e. (18,3; 79,9)	n.e. (18,4; 80,0)	26,6 (0,7; 66,0)	29,9 (1,7; 53,1)

Datenschnitt vom 27. April 2012. Alle Patienten, die zumindest eine Dosis Ponatinib erhalten haben (Treated-Population, N=444)

Abkürzungen: AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, CML: Chronische myeloische Leukämie, CP: chronische Phase, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, n.e.: nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben

<sup>1)</sup> bis zum Datenschnitt am 27. April 2012

Bis zum Zeitpunkt der Analyse (27. April 2012) wurde sowohl für die kombinierten CP- und AP-CML-Populationen, als auch für die jeweiligen R/I- sowie die T315I-Kohorten der CP- und AP-CML der Median des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht. Für die kombinierte BK-CML wie auch für die R/I- und T315I-Kohorten der BK-CML wurde der Median erreicht. In der kombinierten BK-CML-Population lag dieser bei 29,9 Wochen. Für die kombinierte CP-CML-Population betrug die Überlebensrate nach 6 bzw. 12 Monaten 97,3 % bzw. 93,5 %. Für die kombinierte AP-CML-Population betrug die Überlebensrate nach 6 bzw. 12 Monaten 96,3 % bzw. 82,1 % und in der kombinierten BK-CML-Population lag die Überlebensrate nach 6 bzw. 12 Monaten bei 54,2 % bzw. 29,5 %. Nach 12 Monaten lagen die Überlebensraten in den T315I-Kohorten bei allen CML-Populationen unter den Überlebensraten der R/I-Kohorten.

## Morbidität (CML)

Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität (CML)

AP24534-10-201	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I
<b>Gutes hämatologisches Ansprechen</b>						
Gesamt N	203	64	65	18	38	24
Ereignisse n (%) MaHR <sup>1),2),3)</sup>	k.A.	k.A.	39 (60,0)	9 (50,0)	12 (31,6)	7 (29,2)
95 %-KI MaHR	k.A.	k.A.	(47,1-72,0)	(26,0-74,0)	(17,5-48,7)	(12,6-51,1)
CHR <sup>4)</sup>	191 (94,1)	58 (90,6)	30 (46,2)	9 (50,0)	9 (23,7)	4 (16,7)
95 %-KI CHR	(89,9-96,9)	(80,7-96,5)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
NEL	k.A.	k.A.	9 (13,8)	0	3 (7,9)	3 (12,5)
Mediane Zeit bis zum MaHR, Tage (min-max) <sup>1),5)</sup>	k.A.	k.A.	21,0 (12-112)	19,0 (14-176)	28,5 (14-113)	42,0 (12-57)
Mediane Zeit bis zum CHR, Tage (min-max) <sup>1),5)</sup>	13,0 (1-166)	10,0 (4-98)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Gutes zytogenetisches Ansprechen</b>						
Gesamt N	203	64	65	18	38	24
Ereignisse n (%), MCyR <sup>6)</sup>	99 (48,8)	45 (70,3)	22 (33,8)	10 (55,6)	7 (18,4)	7 (29,2)
95 %-KI MCyR	(41,7-55,9)	(57,6-81,1)	(22,6-46,6)	(30,8-78,5)	(7,7-34,3)	(12,6-51,1)
CCyR	76 (37,4)	42 (65,6)	13 (20,0)	6 (33,3)	6 (15,8)	5 (20,8)
PCyR	23 (11,3)	3 (4,7)	9 (13,8)	4 (22,2)	1 (2,6)	2 (8,3)
Mediane Zeit bis zum MCyR, Tage (min-max) <sup>1),5)</sup>	85,0 (56-334)	84,0 (49-333)	113,5 (26-280)	83,0 (25-295)	28,0 (28-168)	57,0 (28-59)
<b>Gutes molekulares Ansprechen</b>						
Gesamt N	203	64	65	18	38	24
Ereignisse n (%), MMR <sup>7)</sup>	47 (23,2)	32 (50,0)	6 (9,2)	3 (16,7)	7 (18,4)	1(4,2)
95 %-KI MMR	(17,5-29,6)	(37,2-62,8)	(3,5-19,0)	(3,6-41,4)	(7,7-34,3)	(0,1-21,2)
CMR	16 (7,9)	9 (14,1)	3 (4,6)	0	k.A.	k.A.
Mediane Zeit bis zum MMR, Tage (min-max) <sup>1),5)</sup>	167,0 (55-421)	128,0 (81-336)	111,5 (55-343)	227,0 (107-336)	56,0 (54-113)	67,0 (67-67)

AP24534-10-201	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
Gesamt N	203	64	65	18	38	24
Ereignisse n (%), Progression	28 (13,8)	7 (10,9)	24 (36,9)	6 (33,3)	k.A.	k.A.
Rate PFS: 6 Monate 12 Monate	91,6 77,7	89,3 86,7	80,9 54,7	77,4 64,5	48,4 40,4	26,1 n.v.
Medianes PFS <sup>1)</sup> (Wochen min; max)	n.e. (0,1; 72,1)	n.e. (0,1; 60,0)	79,9 (6,0; 79,9)	n.e. (8,0; 80,0)	24,1 (0,3; 64,1)	21,4 (1,9; 36,9)
<b>Dauer des Ansprechens</b>						
<b>Dauer des CHR</b>						
Gesamt N	191	58	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Studienteilnehmer mit Ereignis, n (%)	24 (12,6)	6 (10,3)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Studienteilnehmer zensiert, n (%)	167 (87,4)	52 (89,7)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median, Tage (95 %-KI)	n.e.	n.e.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Spanne, Tage (min-max)	98-473	33-495	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Wahrscheinlichkeit im CHR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>8)</sup>	92,1 82,3	91,0 89,0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Dauer des MaHR</b>						
Gesamt N	k.A.	k.A.	39	9	12	7
Studienteilnehmer mit Ereignis, n (%)	k.A.	k.A.	17 (43,6)	5 (55,6)	3 (25,0)	4 (57,1)
Studienteilnehmer zensiert, n (%)	k.A.	k.A.	22 (56,4)	4 (44,4)	9 (75,0)	3 (42,9)
Median, Tage (95 %-KI)	k.A.	k.A.	289,0 (211,0; 538,0)	174,0 (42,0; n.v.)	n.v.	126,0 (82,0; 142,0)
Spanne, Tage (min-max)	k.A.	k.A.	98-538	42-430	36-429	30-142
Wahrscheinlichkeit im MaHR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>8)</sup>	k.A.	k.A.	73,3 49,0	41,7 41,7	71,6 71,6	n.v. n.v.
<b>Dauer des MCyR</b>						
Gesamt N	99	45	22	10	7	7
Studienteilnehmer mit Ereignis, n (%)	5 (5,1)	1 (2,2)	7 (31,8)	3 (30,0)	0 (0,0)	5 (71,4)
Studienteilnehmer zensiert, n (%)	94 (94,9)	44 (97,8)	15 (68,2)	7 (70,0)	7 (100,0)	2 (28,6)
Median, Tage (95 %-KI)	n.e.	n.e.	168,0 (55,0; n.v.)	n.e.	n.v.	106,0 (48,0; 152,0)
Spanne, Tage (min-max)	1-423	1-338	1-231	1-337	1-373	1-152

AP24534-10-201	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I	Resistent / intolerant	T315I
Wahrscheinlichkeit im MCyR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>8)</sup>	91,6 91,6	96,7 n.v.	49,1 n.v.	66,7 n.v.	100,0 100,0	n.v. n.v.
<b>Dauer des MMR</b>						
Gesamt N	47	32	6	3	7	1
Studienteilnehmer mit Ereignis, n (%)	7 (14,9)	2 (6,3)	1 (16,7)	0 (0)	3 (42,9)	1 (100,0)
Studienteilnehmer zensiert, n (%)	40 (85,1)	30 (93,8)	5 (83,3)	3 (100,0)	4 (57,1)	0 (0,0)
Median, Tage (95 %-KI)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.v.	98,0 (n.v.;n.v.)
Spanne, Tage (min-max)	1-342	1-420	1-174	57-118	41-345	98-98
Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>8)</sup>	79,0 n.v.	91,7 91,7	80,0 n.v.	n.v. n.v.	57,1 n.v.	n.v. n.v.

Datenschnitt vom 27. April 2012. Alle Patienten, die zumindest eine Dosis Ponatinib erhalten haben (Treated-Population, n=444).

Abkürzungen: AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen, CML: Chronische myeloische Leukämie, CHR: komplette hämatologische Remission, CMR: komplette molekulare Remission, CP: chronische Phase, k.A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR: gutes molekulares Ansprechen, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, NEL: keine Anzeichen einer Leukämie, n.v.: nicht verfügbar, PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen, PFS: Progressionsfreies Überleben

<sup>1)</sup> bis zum Datenschnitt am 27. April 2012

<sup>2)</sup> Das MaHR musste durch ein Differentialblutbild mit der Differenz von mindestens 28 Tagen nach erstmaligem Erreichen bestätigt worden sein

<sup>3)</sup> Studienteilnehmer, die mit MaHR in die Studie aufgenommen wurden und Studienteilnehmer bei denen keine Baseline-Knochenmarkblasten untersucht werden konnten, wurden als Therapieversager analysiert

<sup>4)</sup> CP-CML-Studienteilnehmer, die mit CHR in die Studie aufgenommen wurden und die die Kriterien für CHR während der Studie kontinuierlich erfüllten, wurden als Therapieansprecher analysiert

<sup>5)</sup> Nur Responder

<sup>6)</sup> Studienteilnehmer, die mit PCyR in die Studie aufgenommen wurden, mussten ein CCyR vorweisen, um für die Erfüllung der Kriterien MCyR berücksichtigt zu werden

<sup>7)</sup> Studienteilnehmer, für die eine valide Baseline-Bewertung fehlte oder die die Kriterien für das molekulare Ansprechen zur Baseline erfüllten, wurden als Therapieversager analysiert

<sup>8)</sup> Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik

### Hämatologisches Ansprechen

Für die CP-CML-Treated-Population wurde, im Gegensatz zu AP- und BK-CML-Patienten, nur das CHR bestimmt, nicht jedoch das MaHR oder NEL. Die CHR-Rate betrug in der CP-CML-Kohorte 93,3 %. Die MaHR-Rate für alle AP-CML-Studienteilnehmer betrug 57,8 % (95 %-KI 46,5; 68,6), die CHR-Rate 47 % und die MaHR-Rate für alle BK-CML-Studienteilnehmer lag bei 30,6 % (95 %-KI 19,6; 43,7), die CHR-Rate bei 21 %. Obwohl laut Studienprotokoll die Ausschlusskriterien Patienten in der AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL umfassten, die zum Baseline ein MaHR aufwiesen, hatten jeweils 17 % der Probanden in der AP-CML R/I-Kohorte und der T315I-Kohorte zum Studieneinschluss ein MaHR. Diese Patienten gingen in die vorliegende Berechnung als Non-Responder ein.

Der pU hatte im Rahmen der Fallzahlschätzung für die Kohorten der Patienten in der AP- und BK-CML für das Erreichen des primären Endpunkts MaHR eine Mindestansprechrates von 10 %

und eine alternative MaHR-Rate von 30 % bestimmt (zweiseitiges KI: 95 %). Die alternative Ansprechrate beruhte dabei auf Ergebnissen früherer Studien in ähnlichen Populationen. Eine Mindestansprechrade wurde zusätzlich bestimmt, da die Populationen früherer Studien weniger stark vorbehandelt waren. Da das 95 %-Konfidenzintervall die erwarteten Grenzen des guten hämatologischen Ansprechens überstieg, erfüllten die Ergebnisse der AP- und BK-CML-Kohorten die präspezifizierten statistischen Kriterien.

Da die Anzahl der Studienteilnehmer pro Kohorte teilweise die geplante Kohortengröße überstieg, wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der resultierenden tatsächlichen Kohortengröße durchgeführt. Diese waren geplant, sofern die Kohortengröße mehr als 10 % mehr Studienteilnehmer aufwies als vorgesehen. Die CP-CML R/I-Kohorte umfasste 203 Studienteilnehmer statt der geplanten 100. In einer Sensitivitätsanalyse wurden nur die ersten in die Kohorte aufgenommenen 100 Studienteilnehmer ausgewertet. Die CHR-Rate war unwesentlich höher als in der Auswertung mit der tatsächlichen Kohortengröße (94,1 % in der tatsächlichen Kohortengröße im Vergleich zu 94% in der geplanten Kohortengröße).

Da die Anzahl der Studienteilnehmer der AP-CML R/I-Kohorte die ursprünglich geplante um mehr als 10 % überstieg (n=65 im Vergleich zu n=40), wurde eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf die Kohortengröße durchgeführt. Die MaHR-Rate in der ursprünglich geplanten Kohortengröße betrug 62,5 % statt 60% in der tatsächlichen Kohortengröße.

Die Ansprechraten für Patienten in den R/I-Kohorten unterschieden sich nicht wesentlich von den Ansprechraten in den T315I-Kohorten.

#### Zyto genetisches Ansprechen

Das MCyR war der primäre Endpunkt für Patienten in der CP-CML. Die MCyR-Rate für alle CP-CML-Studienteilnehmer betrug 53,9 % (95 %-KI 47,8; 60,0), die CCyR-Rate 44,2 %. Die MCyR-Rate für alle AP-CML-Studienteilnehmer lag bei 38,6 % (95 %-KI 29,6; 52,1), die CCyR-Rate bei 24,5 % und für die BP-CML-Studienteilnehmer betrug das MCyR 22,6 % (95 %-KI 12,9;35,0) und die CCyR-Rate 17,7 %. Das bestätigte MCyR, also ein erreichtes MCyR, das nach 4 Wochen oder länger weiterhin beobachtet werden konnte, lag in den CP-CML R/I- und T315I-Kohorten bei 35,5 % und 59,4 %. In den AP-CML R/I- und T315I-Kohorten erreichte das bestätigte MCyR 23,1 % und 33,3 % und in den R/I- und T315I-Kohorten der BK-CML 15,8 % und 16,7 %.

Der pU hatte für die R/I-Kohorte der Patienten in der CP-CML für das Erreichen des primären Endpunkts MCyR eine Mindestansprechrade von 20 % und eine alternative MCyR-Rate von 35 % bestimmt (zweiseitiges KI: 95 %). Für die T315I-Kohorte lag die prädefinierte Mindestansprechrade bei 10 % und die alternative Ansprechrate bei 35 %. Da das 95 %-Konfidenzintervall die erwarteten Grenzen des MCyR überstieg, erfüllten die Ergebnisse der CP-CML-Kohorten die präspezifizierten statistischen Kriterien.

Da die Anzahl der Studienteilnehmer der CP-CML R/I-Kohorte die geplante Kohortengröße um mehr als 10 % überstieg (n=203 im Vergleich zu n=100), wurde eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf die Kohortengröße durchgeführt. In diesem Fall war die MCyR-Rate unwesentlich geringer als bei der in Tabelle 13 dargestellten tatsächlichen Kohortenpopulation (48,8 % in der tatsächlichen Kohortengröße im Vergleich zu 48% in der ursprünglich geplanten Kohorten-

größe bezogen auf die Treated-Population). Die CCyR-Rate war moderat geringer, wenn die ursprünglich geplante Kohortengröße betrachtet wurde (37,4 % im Vergleich zu 33%). Da die Anzahl der Studienteilnehmer der AP-CML R/I-Kohorte (65 Personen) die geplante Kohortengröße (40 Personen) um mehr als 10 % überstieg, wurde auch hier eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf die Kohortengröße durchgeführt. Die MCyR-Rate betrug mit der ursprünglich geplanten Kohortengröße weniger als mit der tatsächlichen Kohortengröße (33,8 % tatsächliche Kohortengröße im Vergleich zu 27,5 % geplante Kohortengröße). Die CCyR-Rate war ebenfalls geringer, wenn die ursprünglich geplante Kohortengröße ausgewertet wurde (20% im Vergleich zu 12,5 %).

Die Patienten mit T315I-Mutation erreichten in allen Kohorten eine höhere Ansprechrate sowohl für MCyR als auch für CCyR.

### Molekulares Ansprechen

Bei der Bestimmung des molekularen Ansprechens ergab sich in der gesamten CP-CML-Population eine Ansprechrate von 29,6 % (95 %-KI 24,2; 35,5). In der gesamten AP-CML-Population ergab sich eine MMR-Rate von 10,8 % (95 %-KI 5,1; 19,6) und in der BK-CML-Population erreichte die MMR-Rate 12,9 % (95 %-KI 5,7; 23,9).

In der R/I-Kohorte der CP-CML lagen die Ansprechraten unter denen der T315I-Kohorte. Für die anderen Kohorten kann aufgrund geringer Fallzahlen kein Unterschied benannt werden.

### Progressionsfreies Überleben

Das PFS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik berechnet. Bis zum Datenschnitt am 27. April 2012 wurde für die kombinierte CP-CML-Population, als auch für die R/I- und T315I-Kohorten der CP-CML und für die T315I-Kohorte der AP-CML der Median des PFS noch nicht erreicht. Für die R/I-Kohorte der AP-CML lag das mediane PFS bei knapp 80 Wochen, für die R/I-Kohorte der BK-CML bei 24 Wochen und für die T315I-Kohorte der BK-CML bei 21 Wochen. Für die kombinierte CP-CML-Population belief sich die Wahrscheinlichkeit, nach 6 bzw. 12 Monaten progressionsfrei zu verbleiben auf 91 % bzw. 79,6 %. Für die kombinierte AP-CML-Population betrug die Wahrscheinlichkeit nach 6 bzw. 12 Monaten progressionsfrei zu verbleiben 80,1 % bzw. 56,9 %, für die kombinierte BP-CML-Population lag die Wahrscheinlichkeit bei 39,8 % bzw. 24,9 %.

Das PFS setzt sich zusammen aus den Endpunkten Tod (Bestandteil des PFS für alle Krankheitsphasen), Transformation in eine fortgeschrittene Phase der CML (CP-CML und AP-CML), Verlust des CHR oder MCyR (CP-CML) die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu > 20K (CP-CML) und dem nicht-Absinken der Anzahl der Blasten (AP-CML) bzw. einer zunehmenden Anzahl von Blasten (BK-CML) im peripheren Blutstrom. Die einzelnen Komponenten des PFS wurden im Dossier und im klinischen Studienbericht nicht gesondert aufgeführt.

Zwischen den R/I- und T315I-Kohorten gab es im Anteil an Progressionen keinen wesentlichen Unterschied. Nach 6 Monaten waren in allen Phasen der CML die Raten der Patienten ohne Progress vergleichbar zwischen den R/I- und T315I-Kohorten. Dieses Verhältnis änderte sich nach 12 Monaten. Hier erlebten jeweils mehr Probanden in den R/I-Kohorten einen Progress.

### Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens wurde zum Datenstand vom 27. April 2012 mittels der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt und als Median berechnet. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse war der Median des Ansprechens für die Patienten in der CP-CML noch nicht erreicht. Für die gesamte CP-CML-Population betrug die Wahrscheinlichkeit sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten im MCyR zu verbleiben 93,3 %, die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben 83,8 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 bzw. 12 Monaten im CHR zu verbleiben betrug für alle Studienteilnehmer in der CP-CML-Kohorte 91,8 %, bzw. 83,6 %.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse war das mediane Ansprechen für die zytogenetischen und molekularen Ansprechraten der AP-CML-Studienteilnehmer noch nicht erreicht. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MCyR zu verbleiben betrug für die gesamte AP-CML-Population 57,2 %, die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben lag bei 85,7 %. Die mediane Dauer der MaHR betrug für die gesamte AP-CML-Population in MaHR 289 Tage und die Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten im MaHR zu verbleiben betrug 46,9 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MaHR zu verbleiben betrug für alle AP-CML-Studienteilnehmer 67,7 %. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse war das mediane Ansprechen nur für die T315I-Kohorte der BK-CML verfügbar. Die mediane Dauer des MaHR war in der BK-CML 126 Tage, des MCyR 106 Tage und des MMR 98 Tage. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MCyR zu verbleiben betrug für die gesamte BK-CML-Population 50,5 %, die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben belief sich auf 50 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MaHR zu verbleiben betrug für alle BK-CML-Studienteilnehmer 51,9 %.

Die Dauer des CHR unterschied sich nicht zwischen den Patienten der CP-CML in der R/I- und der T315I-Kohorte. Nur nach 12 Monaten war die Zahl der Patienten, die ein CHR aufrechterhalten konnten, in der Kohorte mit T315I-Mutation höher (89 % im Vergleich zu 82 %). Für das MaHR wurde der Median in der AP-CML nach 289 Tagen in der R/I-Kohorte und nach 147 Tagen in der T315I-Kohorte erreicht. Der Anteil der Patienten der AP-CML R/I-Kohorte, der ein MaHR über 6 und 12 Monate aufrechterhalten konnte, war höher als in der T315I-Kohorte (73 % gegenüber 42 % nach 6 Monaten und 49 % gegenüber 42 % nach 12 Monaten). In der BK-CML T315I-Kohorte wurde der Median des MaHR nach 126 Tagen erreicht, für die R/I-Kohorte sind keine Daten verfügbar. In der CP-CML war die Wahrscheinlichkeit im MCyR zu verbleiben nach 6 Monaten etwas höher in der T315I-Kohorte als in der R/I-Kohorte (97 % gegenüber 92 %) und die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben nach 6 Monaten höher in der T315I-Kohorte als in der R/I-Kohorte (92 % gegenüber 79 %). Für die fortgeschrittenen Phasen der CML konnte ein Vergleich zwischen den R/I- und T315I-Kohorten für MCyR und MMR nicht gezogen werden, da hier entweder zu geringe Patientenzahlen vorlagen oder Daten nicht zur Verfügung standen.

### Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen wurde entsprechend der Kaplan-Meier-Methodik für alle Studienteilnehmer und nur für Therapieansprecher kalkuliert. Für die kombinierte CP-CML-Population betrug die mediane Zeit bis zum MCyR 84 Tage (MMR: 167 Tage, CHR: 13 Tage). Für die gesamte AP-CML-Population betrug die mediane Zeit bis zum MCyR 111,5 Tage und bis zum MMR 113 Tage (CHR: 21 Tage). In der CP- und AP-CML unterschied sich die Zeit bis zum

Erreichen des MaHR und MCyR nicht wesentlich zwischen den R/I- und T315I-Kohorten. Das MMR wurde in der CP-CML in der R/I-Kohorte im Median später, nach 167 Tagen, gegenüber 128 Tagen in der T315I-Kohorte erreicht. In der AP-CML lag die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR in der R/I-Kohorte deutlich unter derjenigen der T315I-Kohorte (116 Tage gegenüber 227 Tagen). Für die gesamte BK-CML-Population betrug die mediane Zeit bis zum MCyR 56,5 Tage (MMR: 56,5 Tage, CHR: 29 Tage). Die R/I-Kohorte der BK-CML erreichte das zytogenetische Ansprechen im Median früher als die T315I-Kohorte (28 Tage im Vergleich zu 57 Tagen) und die T315I-Population erreichte sowohl das CHR als auch das MMR später als die R/I-Kohorte.

### Mortalität (Ph+ ALL)

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität (Ph + ALL)

AP24534-10-201	Ph+ ALL	
	Resistent / intolerant	T315I
<b>Gesamtüberleben</b>		
Gesamt N	10	22
Ereignisse n (%), verstorben <sup>1)</sup>	5 (50,0)	12 (54,5)
Rate OS: 6 Monate	60,0	52,6
12 Monate	50,0	39,0
Medianes OS (Wochen min; max) <sup>1)</sup>	n.e. (7,7; 57,0)	28,4 (0,4; 58,7)

Datenschnitt vom 27. April 2012. Alle Patienten, die zumindest eine Dosis Ponatinib erhalten haben (Treated-Population, N=444).

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, n.e.: nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute Lymphoblastenleukämie

<sup>1)</sup> bis zum Datenschnitt am 27. April 2012

Bis zum Zeitpunkt der Analyse (27. April 2012) wurde sowohl für die kombinierte Ph+ ALL-Population wie auch für die R/I- und T315I-Kohorten der Ph+ ALL der Median des Gesamtüberlebens erreicht. In der kombinierten Ph+ ALL-Population lag dieser bei 39,3 Wochen. Für die kombinierte Ph+ ALL-Population betrug die Überlebensrate nach 6 bzw. 12 Monaten 55 % bzw. 42,3 %. Die Rate des Gesamtüberlebens liegt in der R/I-Kohorte etwas über der Gesamtüberlebensrate in der T315I-Kohorte.

**Morbidität (Ph+ ALL)**

Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität (Ph+ ALL)

AP24534-10-201	Ph+ ALL	
	Resistent / intolerant	T315I
<b>Gutes hämatologisches Ansprechen</b>		
Gesamt N	10	22
Ereignisse n (%), MaHR <sup>1),2),3)</sup>	5 (50)	8 (36,4)
95 %-KI MaHR	(18,7-81,3)	(17,2-59,3)
CHR <sup>4)</sup>	4 (40,0)	7 (31,8)
NEL	1 (10)	1 (4,5)
Mediane Zeit bis zum MaHR, Tage (min-max) <sup>1),5)</sup>	15,0 (14-168)	22,0 (11-56)
<b>Gutes zytogenetisches Ansprechen</b>		
Gesamt N	10	22
Ereignisse n (%), MCyR <sup>6)</sup>	6 (60)	9 (40,9)
95 %-KI MCyR	(26,2-87,8)	(20,7-63,6)
CCyR	5 (50,0)	7 (31,8)
PCyR	1 (10,0)	2 (9,1)
Mediane Zeit bis zum MCyR, Tage (min-max) <sup>1),5)</sup>	29,0 (28-58)	32,0 (27-112)
<b>Gutes molekulares Ansprechen</b>		
Gesamt N	10	22
Ereignisse n (%), MMR <sup>7)</sup>	2 (20)	1 (4,5)
95 %-KI MMR	(2,5-55,6)	(0,1-22,8)
Mediane Zeit bis zum MMR, Tage (min-max) <sup>1),5)</sup>	56,0 (56-56)	59,0 (59-59)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Gesamt N	10	22
Rate PFS: 6 Monate	46,7	16,7
12 Monate	n.v.	n.v.
Medianes PFS (Wochen min;max) <sup>1)</sup>	17,0 (4,3;36,0)	12,4 (0,1;46,1)
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
<b>Dauer des MaHR</b>		
Gesamt N	5	8
Studienteilnehmer mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	6 (75,0)
Studienteilnehmer zensiert, n (%)	1 (20,0)	2 (25,0)
Median, Tage (95 %-KI)	196,0 (54,0; 224,0)	114,5 (56,0; n.v.)
Spanne, Tage (min-max)	54-224	56-268
Wahrscheinlichkeit im MaHR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>8)</sup>	60,0 n.v.	25,0 n.v.
<b>Dauer des MCyR</b>		
Gesamt N	6	9
Studienteilnehmer mit Ereignis, n (%)	4 (66,7)	8 (88,9)
Studienteilnehmer zensiert, n (%)	2 (33,3)	1 (11,1)
Median, Tage (95 %-KI)	194,0 (55,0; 194,0)	29,0 (21,0; 130,0)

	Ph+ ALL	
AP24534-10-201	Resistent / intolerant	T315I
Spanne, Tage (min-max)	27-194	21-167
Wahrscheinlichkeit im MCyR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>8)</sup>	53,3 n.v.	n.v. n.v.
Dauer des MMR		
Gesamt N	2	1
Studienteilnehmer mit Ereignis, n (%)	1 (50,0)	1 (100,0)
Studienteilnehmer zensiert, n (%)	1 (50,0)	0 (0,0)
Median, Tage (95 %-KI)	112,0 (n.v.-n.v.)	32,0 (n.v.-n.v.)
Spanne, Tage (min-max)	1,0-112,0	1,0-32,0
Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben, 6 bzw. 12 Monate (%) <sup>8)</sup>	n.v. n.v.	n.v. n.v.

Datenschnitt vom 27. April 2012. Alle Patienten, die zumindest eine Dosis Ponatinib erhalten haben (Treated-Population, n=444).

Abkürzungen: CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen, CHR: komplette hämatologische Remission, KI: Konfidenzintervall, MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR: gutes molekulares Ansprechen, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, NEL: keine Anzeichen einer Leukämie, n.v.: nicht verfügbar, PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen, PFS: Progressionsfreies Überleben, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute Lymphoblastenleukämie

<sup>1)</sup> bis zum Datenschnitt am 27. April 2012

<sup>2)</sup> Das MaHR musste durch ein Differentialblutbild mit der Differenz von mindestens 28 Tagen nach erstmaligem Erreichen bestätigt worden sein

<sup>3)</sup> Studienteilnehmer, die mit MaHR in die Studie aufgenommen wurden und Studienteilnehmer bei denen keine Baseline-Knochenmarkblasten untersucht werden konnten, wurden als Therapieversager analysiert

<sup>4)</sup> CP-CML-Studienteilnehmer, die mit CHR in die Studie aufgenommen wurden und die die Kriterien für CHR während der Studie kontinuierlich erfüllten, wurden als Therapieansprecher analysiert

<sup>5)</sup> Nur Responder

<sup>6)</sup> Studienteilnehmer, die mit PCyR in die Studie aufgenommen wurden, mussten ein CCyR vorweisen, um für die Erfüllung der Kriterien MCyR berücksichtigt zu werden

<sup>7)</sup> Studienteilnehmer, für die eine valide Baseline-Bewertung fehlte oder die die Kriterien für das molekulare Ansprechen zur Baseline erfüllten, wurden als Therapieversager analysiert

<sup>8)</sup> Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik

### Ansprechraten

Die MaHR-Rate für alle Ph+ ALL-Studienteilnehmer betrug 40,6 % (95 %-KI 23,7; 59,4), die CHR-Rate 34,4 %. Die MCyR-Rate für alle Ph+ ALL-Studienteilnehmer betrug 46,9 % (95 %-KI 29,1; 65,3), die CCyR-Rate 37,5 %. In der gesamten Ph+ ALL-Population wurde eine MMR-Rate von 9,4 % (95 %-KI 2,0; 25,0) erreicht. Das bestätigte MCyR lag in den Ph+ALL R/I- und T315I-Kohorten bei 40 % und 13,6 %. Aufgrund der geringen Fallzahl und relativ geringer Unterschiede in den Ansprechraten kann ein Vergleich zwischen der R/I-Kohorte und der T315I-Kohorte nicht gezogen werden.

Der pU hatte im Rahmen der Fallzahlschätzung für die Kohorten der Patienten der Ph+ ALL für das Erreichen des primären Endpunkts MaHR eine Mindestansprechrates von 10 % und eine alternative MaHR-Rate von 30 % bestimmt (zweiseitiges KI: 95 %). Die Ergebnisse für die Ph+ ALL R/I- und T315I-Kohorten erfüllten die präspezifizierten statistischen Kriterien, da das 95 %-Konfidenzintervall die erwarteten Grenzen des MaHR überstieg.

### Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS wurde bis zum Zeitpunkt der Analyse in beiden Ph+ ALL Kohorten erreicht. In der gesamten Ph+ ALL-Studienpopulation waren zum Zeitpunkt des Datenstandes vom 27. April 2012 17 Studienteilnehmer verstorben, 15 Studienteilnehmer waren noch am Leben,

davon 4 progressionsfrei. Für die kombinierte Ph+ ALL-Population betrug die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten progressionsfrei zu verbleiben 24,8 %, das mediane PFS betrug 14 Wochen. Die Wahrscheinlichkeit ein PFS über 6 Monate zu erhalten lag für die Patienten der R/I-Kohorte bei 47 % und für die Patienten der T315I-Kohorte bei 17 %.

#### Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens wurde zum Datenstand vom 27. April 2012 mittels der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt und als Median berechnet. Die mediane Dauer des MaHR belief sich auf 131 Tage, die mediane Dauer des MCyR auf 55 Tage und die mediane Dauer des MMR auf 72 Tage für die gesamte Ph+ ALL-Population. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MaHR zu verbleiben betrug für die gesamte Ph+ ALL-Population 35,9 %, die Wahrscheinlichkeit im MCyR zu verbleiben belief sich auf 23,1 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MaHR zu verbleiben lag bei 60 % für die R/I-Kohorte und bei 25 % für die T315I-Kohorte.

#### Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen wurde entsprechend der Kaplan-Meier-Methodik für alle Studienteilnehmer und nur für Therapieansprecher kalkuliert. Für den Beobachtungszeitraum betrug für die gesamte Ph+ ALL-Population die mediane Zeit bis zum MCyR 30 Tage (MMR: 56 Tage, CHR: 20 Tage). Die R/I-Kohorte erreichte das hämatologische Ansprechen im Median früher als die T315I-Kohorte (15 Tage im Vergleich zu 22 Tagen). Die T315I-Population erreichte sowohl das MCyR als auch das MMR später als die R/I-Kohorte (32 bzw. 59 Tage vs. 29 bzw. 56 Tagen).

### **Subgruppenanalysen und multivariate Analyse**

Subgruppenanalysen wurden vom Hersteller anhand folgender Stratifizierungen der Treated-Population durchgeführt:

- Vortherapie mit TKI (ja/nein)
- Resistenz- und Intoleranzstatus (ja/nein)
- BCR-ABL-Mutationsstatus (ja/nein)
- Alter (18-44 Jahre, 45-64 Jahre,  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Zeit seit Diagnose ( $\leq 3,29$  Jahre, 3,29-9,09 Jahre,  $\geq 9,09$  Jahre)
- ECOG-Performance-Status (0, 1, 2)
- geographische Region (USA/Kanada, Europa/Australien, Asien)
- Herkunft (weiß, farbig oder Afro-Amerikaner, Asien, andere)
- Ethnische Gruppe (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)

Aufgrund der geringen Fallzahlen in der AP-CML und der kombinierten BK-CML- und Ph+ ALL-Kohorten konnten in diesen Populationen kaum quantitative Unterschiede getestet werden. Die Ergebnisse für diese Kohorten werden daher eher deskriptiv dargestellt.

Vergleiche der Subgruppen wurden anhand des Fisher-Exact-Test durchgeführt. Signifikant bessere Ansprechraten wurden für Patienten der CP-CML mit einer niedrigeren **Anzahl von**

**TKI in der Vortherapie** (TKI=1 MCyR: 81,3 % vs. TKI=3 MCyR: 46,1 %;  $p=0,0086$ ) beobachtet. Trotz geringer Fallzahlen zeigte der Fisher-Exact-Test bei Patienten der AP-CML einen vergleichbaren Einfluss der TKI-Vortherapie auf das MCyR und einen Trend eines schlechteren hämatologischen Ansprechens nach Vorbehandlung mit mehreren TKI.

Je nach **Resistenz- oder Intoleranzstatus** zeigte sich ein Unterschied in der CP-CML-Population ausschließlich für Patienten mit Intoleranz gegenüber Patienten der T315I-Kohorte, für die keine anderweitig spezifizierte Resistenz oder Intoleranz festgestellt worden war.

Signifikant bessere Ansprechraten wurden für Patienten der CP-CML mit der **T315I-Mutation** (T315I und MCyR: 74% vs. keine Mutation und MCyR: 46,2 %;  $p < 0,001$ ) beobachtet. In der AP-CML wurde kein Einfluss der T315I-Mutation auf das Erreichen des MCyR beobachtet, für die kombinierte BK-CML- und Ph+ ALL-Population zeigte sich ein Trend eines besseren MCyR in der T315I-Kohorte. Die Ergebnisse der AP-CML und der kombinierten BK-CML und Ph+ ALL müssen, wie bereits angemerkt, aufgrund der sehr geringen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden.

Signifikant bessere Ansprechraten wurden für **jüngere Studienteilnehmer** in der CP-CML-Population (18-44 Jahre MCyR: 72,7 % und 45-64 Jahre MCyR: 58,9 % vs.  $\geq 65$  Jahre MCyR: 38%;  $p < 0,001$ ;  $p=0,0026$ ; 18-44 Jahre MMR: 41,8 % und 45-64 Jahre MMR: 35,7 % vs.  $\geq 65$  Jahre MMR: 16 %;  $p < 0,001$ ;  $p=0,0017$ ), aber nicht in der AP-CML- und der kombinierten BK-CML- und Ph+ ALL-Population beobachtet.

Patienten der CP-CML mit einer kürzeren **Zeit seit CML-Diagnose** erreichten ein signifikant besseres Ansprechen als Patienten, bei denen die CML vor längerer Zeit diagnostiziert worden war ( $\leq 3,29$  Jahre MCyR: 58,9 % vs.  $> 9,09$  Jahre MCyR: 41,4 %;  $p=0,0306$ ). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde ebenfalls für das MMR nachgewiesen. Für die AP-CML-Population wurde bezüglich des zytogenetischen Ansprechens ebenfalls ein Trend zugunsten der Patienten mit kürzerer Zeit seit CML-Diagnose beobachtet aber ein umgekehrter Trend für das hämatologische Ansprechen und in der kombinierten BK-CML und Ph+ ALL-Population zeigte sich kein Unterschied.

Bezüglich des Geschlechts, des ECOG-Performance-Status, Region, Herkunft und Ethnie zeigten sich keine Unterschiede in der Subgruppenanalyse.

Der pU präsentierte zudem Ergebnisse aus einer im Studienbericht angegebenen post-hoc Multivariat-Analyse, in der der prädiktive Einfluss einzelner Variablen auf das Erreichen des MCyR in der CP-CML analysiert wurde. Das Modell lässt keine Aussagen über die Wirksamkeit zu, sondern ermittelt, welche Einflussfaktoren ein Ansprechen möglicherweise begünstigen. Baselinevariablen, die bei der Stratifizierung verwandt wurden, waren: Anzahl der TKI in Vortherapie, Zeit seit Diagnose, Alter und der T315I-Mutationsstatus. Darüber hinaus wurde die Anzahl an Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten, das Körpergewicht bei Einschluss in die Studie und die Dosisintensität von Ponatinib untersucht. Die Baselinevariablen wurden mittels einer schrittweise logistischen Regression reduziert. In die finale reduzierte multiple Regressionsanalyse wurden die Einflussvariablen Dosisintensität, Alter, Anzahl TKI und Zeit seit Diagnose untersucht. Obwohl in der Subgruppenanalyse für die T315I-Kohorten teilweise bessere Ansprechraten erzielt worden waren, war der T315I-Status in der finalen reduzierten Auswertung der Multivariat-Analyse nicht enthalten, da sich der T315I-Status nach Adjustierung

bezüglich der anderen Einflussfaktoren nicht als signifikanter Einflussfaktor für das MCyR herausgestellt hatte. Aus der Auswertung der CP-CML-Population ging hervor, dass ein jüngeres Alter ( $p=0,0458$ ) und eine höhere Dosierung ( $p < 0,0001$ ) prädiktive Faktoren für einen signifikant höheren Anteil des MCyR waren. Nicht signifikant hingegen war die vorherige Anzahl an TKI und die Zeit seit Diagnose der Erkrankung. Der Hersteller argumentiert, dass trotz des in den Subgruppenanalysen gezeigten stärkeren Ansprechens der T315I-Kohorten, keine Evidenz dafür vorläge, dass eine T315I-Mutation prädiktiv für ein verbessertes Ansprechen auf Ponatinib sei, da die T315I-Kohorten jünger waren und höhere Dosierungen Ponatinib vertrugen als die R/I-Kohorten.

### Unerwünschte Ereignisse (CML und Ph+ ALL)

Auswertungen der Daten sicherheitsrelevanter Endpunkte wurden in der Studie AP24534-10-201 auf der Basis der Safety-Population durchgeführt. In Tabelle 16, Tabelle 17, und Tabelle 18 sind die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen zusammen gefasst.

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE und Exposition

Zusammenfassung der UE Safety-Population n=449	Gesamt CML+ Ph+ALL	CP-CML		AP-CML		BK-CML <sup>1)</sup>	Ph+ ALL <sup>1)</sup>
		R/I n=203	T315I n=64	R/I n=65	T315I n=18	n=62	n=32
UE in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation, n (%)	446 (99,3)	202 (99,5)	63 (98,4)	65 (100)	17 (94,4)	62 (100,0) <sup>2)</sup>	32 (100,0) <sup>3)</sup>
UE assoziiert mit der Studienmedikation, n (%)	414 (92,2)	198 (97,5)	59 (92,2)	61 (93,8)	17 (94,4)	49 (79,0)	25 (78,1)
SUE in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation, n (%)	227 (50,6)	84 (41,4)	23 (35,9)	36 (55,4)	9 (50,0)	51 (82,3) <sup>4)</sup>	23 (71,9) <sup>5)</sup>
SUE assoziiert mit der Studienmedikation, n (%)	99 (22,0)	42 (20,7)	14 (21,9)	14 (21,5)	4 (22,2)	16 (25,8)	8 (25,0)
UE, die zu Dosierungsverzögerung, Dosisreduktion oder Einnahmeabbruch geführt haben, n (%)	338 (75,3)	171 (84,2)	46 (71,9)	50 (76,9)	11 (61,1)	k.A.	k.A.
Dauer der Ponatinib-Exposition (Tage, min-max) <sup>6)</sup>	264 (1-559)	286 (3-504)	274 (27-502)	296 (16-559)	255 (66-542)	89 (1-449)	81 (3-348)
Mediane Dosisintensität (mg/Tag, min-max)	37,2 (5-52)	30,4 (5-45)	39,2 (13-45)	30,7 (5-45)	41,2 (8-45)	43,0 (15-47)	45 (16-52)

Datenstand: 27. April 2012. Unerwünschte Ereignisse sind nach dem MedDRA, Version 13.0 kodiert und es wurden nur UE berichtet, die nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten.

Abkürzungen: n: Anzahl Ereignisse, AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, CML: chronische myeloische Leukämie, CP: chronische Phase, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute Lymphoblastenleukämie, UE: unerwünschtes Ereignis, R/I: resistent/intolerant, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<sup>1)</sup> Für die BK-CML und die Ph+ ALL liegen Großteils keine aggregierten Angaben getrennt nach R/I oder T315I-Mutation vor

<sup>2)</sup> 38 (100) für R/I-Patienten, 24 (100) für T315I-Patienten

<sup>3)</sup> 10 (100) für R/I-Patienten, 22 (100) für T315I-Patienten

<sup>4)</sup> 31 (81,6) für R/I-Patienten, 20 (83,3) für T315I-Patienten

<sup>5)</sup> 7 (70,0) für R/I-Patienten, 16 (72,7) für T315I-Patienten

<sup>6)</sup> Basiert auf der Treated-Population

### Mortalität

Bezogen auf die gesamte Treated-Population traten insgesamt 89 Todesfälle im Studienverlauf bis zum Datenstand am 27. April 2012 auf, wovon fünf Todesfälle als möglicherweise studienmedikationsassoziiert eingestuft wurden. Die Todesursache dieser fünf Fälle waren: eine Pneumonie, eine durch Pilzinfektion induzierte Pneumonie, ein akuter Herzinfarkt, ein Herzstillstand und eine hämorrhagische Gastritis. Insgesamt 29 Todesfälle, die nicht mit einer Krankheitsprogression assoziiert waren, traten innerhalb von 30 Tagen nach Abbruch der Studienmedikation auf. Todesfälle, die außerhalb der 30 Tage-Spanne lagen, wurden nicht als behandlungsassoziiert eingestuft.

### Unerwünschte Ereignisse

Bei den 270 Patienten der CP-CML waren die am häufigsten berichteten UE (Preferred Terms) jeden Schweregrads Thrombozytopenie (42,2 %), Hautausschlag (40,7 %), Abdominale Schmerzen (38,1 %), Trockenheit der Haut (37,4 %) und Kopfschmerzen (36,7 %). Bei den 85 Patienten der AP-CML waren die am häufigsten berichteten UE (Preferred Terms) Thrombozytopenie (47,1 %), Neutropenie (31,8 %), Abdominale Schmerzen (30,6 %), Arthralgie (30,6 %) und Pyrexie (29,4 %). Die häufigsten UE der 62 Patienten der BK-CML (Preferred Terms) waren Hautausschlag (33,9 %), Thrombozytopenie (33,9 %), Neutropenie (33,9 %), Anämie (33,9 %), Abdominale Schmerzen (32,3 %) und Pyrexie (32,3 %). Bei den 32 Patienten mit Ph+ ALL waren die am häufigsten berichteten UE (Preferred Terms) Obstipation (46,9 %), Abdominale Schmerzen (31,3 %), Fatigue (25 %), Pyrexie (25 %), Trockenheit der Haut (25 %), Neutropenie (25 %), Anämie (25 %) und febrile Neutropenie (25 %).

Die meisten UE traten mit ähnlicher Häufigkeit in den Krankheitsphasen und zwischen den R/I- und den T315I-Kohorten auf. Thrombozytopenie und erhöhte Lipasewerte waren seltener in den T315I-Kohorten als in den R/I-Kohorten (T315I: 21,9 %, R/I: 47,5 %). Neutropenie trat bei einem niedrigeren Prozentsatz von Patienten mit CP-CML auf (17,8 %) als bei Patienten in den fortgeschrittenen Phasen der CML und der Ph+ ALL (AP-CML: 31,8 %, kombinierte BK-CML- und Ph+ ALL-Population: 30,9 %). Die Häufigkeit der febrilen Neutropenie stieg mit steigender Schwere der Erkrankungsphase (CP-CML: 0,7 %, AP-CML: 3,5 %, kombinierte BK-CML- und Ph+ ALL-Population: 16%).

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach MedDRA (CML und Ph+ ALL)

Organklasse MedDRA, Preferred Term <sup>1)</sup> , n (%)	CP-CML		AP-CML		BK-CML		Ph+ ALL	
	R/I N=203 (%)	T315I N=64 (%)	R/I N=65 (%)	T315I N=18 (%)	R/I N=38 (%)	T315I N=24 (%)	R/I N=10 (%)	T315I N=22 (%)
<b>Patienten mit ≥ 1 UE</b>	<b>202 (99,5)</b>	<b>63 (98,4)</b>	<b>65 (100)</b>	<b>17 (94,4)</b>	<b>38 (100)</b>	<b>24 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>22 (100)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>153 (75,4)</b>	<b>53 (82,8)</b>	<b>47 (72,3)</b>	<b>13 (72,2)</b>	<b>25 (65,8)</b>	<b>18 (75)</b>	<b>6 (60,0)</b>	<b>13 (59,1)</b>
Hautausschlag	82 (40,4)	27 (42,2)	19 (29,2)	6 (33,3)	14 (36,8)	7 (29,2)	3 (30,0)	4 (18,2)
Trockenheit der Haut	75 (36,9)	24 (37,5)	17 (26,2)	4 (22,2)	10 (26,3)	5 (20,8)	4 (40,0)	4 (18,2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<b>163 (80,3)</b>	<b>41 (64,1)</b>	<b>47 (72,3)</b>	<b>14 (77,3)</b>	<b>29 (76,3)</b>	<b>18 (75)</b>	<b>8 (80,0)</b>	<b>19 (86,4)</b>
Abdominale Schmerzen	80 (39,4)	22 (34,4)	20 (30,8)	6 (33,3)	11 (28,9)	9 (37,5)	2 (20,0)	8 (36,4)
Obstipation	76 (37,4)	18 (28,1)	15 (23,1)	4 (22,2)	11 (28,9)	4 (16,7)	2 (20,0)	7 (31,8)
Übelkeit	40 (19,7)	18 (28,1)	17 (26,2)	3 (16,7)	10 (26,3)	9 (37,5)	4 (40,0)	3 (13,6)
Durchfall	35 (17,2)	7 (10,9)	13 (20,0)	7 (38,9)	8 (21,1)	3 (12,5)	2 (20,0)	1 (4,5)
Erbrechen	28 (13,8)	8 (12,5)	15 (23,1)	5 (27,8)	7 (18,4)	7 (29,3)	3 (30,0)	3 (13,6)
<b>Diagnostik</b>	<b>150 (73,9)</b>	<b>38 (59,4)</b>	<b>51 (78,5)</b>	<b>11 (61,1)</b>	<b>24 (63,2)</b>	<b>15 (62,5)</b>	<b>8 (80,0)</b>	<b>10 (45,5)</b>
Thrombozytopenie	98 (48,3)	16 (25,0)	35 (53,8)	4 (22,2)	14 (36,8)	7 (29,2)	3 (30,0)	1 (4,5)
Erhöhte Lipasewerte	47 (23,2)	10 (15,6)	10 (15,4)	1 (5,6)	6 (15,8)	2 (8,3)	2 (20,0)	1 (4,5)
Neutropenie	44 (21,7)	4 (6,3)	21 (32,2)	6 (33,3)	15 (39,5)	6 (25)	3 (30,0)	5 (22,7)
erhöhte Alaninaminotransferase	26 (12,8)	7 (10,9)	6 (9,2)	2 (11,1)	4 (10,5)	3 (12,5)	2 (20,0)	1 (4,5)
erhöhte Aspartataminotransferase	21 (10,3)	6 (9,4)	3 (4,6)	2 (11,1)	5 (13,2)	4 (16,7)	1 (10,0)	1 (4,5)
verminderte Ejektionsfraktion	5 (2,5)	1 (1,6)	1 (1,5)	0	4 (10,5)	1 (4,2)	0	0
Leukopenie	10 (4,9)	0	6 (9,2)	2 (11,1)	0	1 (2,2)	0	0
Erhöhte Bilirubinwerte	4 (2,0)	0	5 (7,7)	1 (5,6)	0	3 (12,5)	0	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>145 (71,4)</b>	<b>36 (36,3)</b>	<b>43 (66,2)</b>	<b>13 (66,7)</b>	<b>21 (55,3)</b>	<b>14 (58,3)</b>	<b>7 (70,0)</b>	<b>12 (54,5)</b>
Arthralgie	57 (28,1)	12 (18,8)	20 (30,8)	5 (27,8)	8 (21,1)	3 (12,5)	1 (10,0)	3 (13,6)
Myalgie	41 (20,2)	17 (26,6)	13 (20,0)	4 (22,2)	7 (18,4)	1 (4,2)	1 (10,0)	1 (4,5)
Gliederschmerzen	35 (17,2)	7 (10,9)	8 (12,3)	3 (16,7)	5 (13,2)	3 (12,5)	1 (10,0)	2 (9,1)
Rückenschmerzen	32 (15,8)	6 (9,4)	5 (7,7)	3 (16,7)	6 (15,8)	4 (16,7)	0	4 (18,2)
Muskelspasmen	26 (12,8)	5 (7,8)	2 (3,1)	0	1 (2,6)	2 (8,3)	2 (20,0)	2 (9,1)
Knochenschmerzen	27 (13,3)	4 (6,3)	7 (10,8)	3 (16,7)	5 (13,2)	1 (4,2)	2 (20,0)	3 (13,6)
Muskel- und Skelettschmerzen	19 (9,4)	1 (1,6)	3 (4,6)	2 (11,1)	3 (7,9)	2 (8,3)	0	2 (9,1)

Organklasse MedDRA, Preferred Term <sup>1)</sup> , n (%)	CP-CML		AP-CML		BK-CML		Ph+ ALL	
	R/I N=203 (%)	T315I N=64 (%)	R/I N=65 (%)	T315I N=18 (%)	R/I N=38 (%)	T315I N=24 (%)	R/I N=10 (%)	T315I N=22 (%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>136 (67,0)</b>	<b>33 (51,6)</b>	<b>45 (69,2)</b>	<b>14 (77,8)</b>	<b>27 (71,1)</b>	<b>17 (70,8)</b>	<b>8 (80,0)</b>	<b>14 (63,6)</b>
Fatigue	53 (26,1)	19 (29,7)	16 (24,6)	6 (33,3)	10 (26,3)	4 (16,7)	4 (40,0)	4 (18,2)
Pyrexie	48 (23,6)	10 (15,6)	17 (26,2)	8 (44,4)	12 (31,6)	8 (33,3)	2 (20,0)	6 (27,3)
Asthenie	32 (15,8)	5 (7,8)	4 (6,2)	4 (22,2)	2 (5,3)	6 (25)	0	2 (9,1)
Periphere Ödeme	21 (10,3)	5 (7,8)	8 (12,3)	3 (16,7)	6 (15,8)	1 (4,2)	4 (40,0)	3 (13,6)
Schmerzen	16 (7,9)	7 (10,9)	8 (12,3)	1 (5,6)	7 (18,4)	3 (12,5)	1 (10,0)	1 (4,5)
Schüttelfrost	15 (7,4)	4 (6,3)	5 (7,7)	3 (16,7)	7 (18,4)	1 (4,2)	2 (20,0)	1 (4,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>118 (58,1)</b>	<b>33 (51,6)</b>	<b>30 (46,2)</b>	<b>8 (44,4)</b>	<b>17 (44,7)</b>	<b>12 (50)</b>	<b>6 (60,0)</b>	<b>7 (31,8)</b>
Benommenheit	22 (10,8)	5 (7,8)	3 (4,6)	1 (5,6)	3 (7,9)	0	1 (10,0)	0
Kopfschmerzen	75 (36,9)	23 (35,9)	15 (23,1)	7 (38,9)	11 (28,9)	8 (33,3)	4 (40,0)	4 (18,2)
<b>Infektionen u. parasitäre Erkrankungen</b>	<b>93 (45,5)</b>	<b>29 (45,3)</b>	<b>35 (53,8)</b>	<b>12 (66,7)</b>	<b>19 (50,0)</b>	<b>11 (45,8)</b>	<b>8 (80,0)</b>	<b>15 (68,2)</b>
Infektionen der oberen Atemwege	15 (7,4)	14 (21,9)	3 (4,6)	1 (5,6)	6 (15,8)	1 (4,2)	0	0
Pneumonie	5 (2,5)	3 (4,7)	6 (9,2)	2 (11,1)	4 (10,5)	4 (16,7)	1 (10,0)	2 (9,1)
Harnwegsinfektionen	13 (6,4)	4 (6,3)	8 (12,3)	2 (11,1)	0	0	2 (20,0)	1 (4,5)
Nasopharyngitis	17 (8,4)	5 (7,8)	6 (9,2)	2 (11,1)	0	2 (8,3)	1 (10,0)	0
Sepsis	1 (0,5)	2 (3,1)	1 (1,5)	0	1 (2,6)	1 (4,2)	1 (10,0)	4 (18,2)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>77 (37,9)</b>	<b>22 (34,4)</b>	<b>28 (43,1)</b>	<b>7 (38,9)</b>	<b>29 (76,3)</b>	<b>14 (58,3)</b>	<b>7 (70,0)</b>	<b>8 (36,4)</b>
Husten	24 (11,8)	7 (10,9)	10 (15,4)	2 (11,1)	6 (26,3)	5 (20,8)	1 (10,0)	1 (4,5)
Dyspnoe	19 (9,4)	4 (6,3)	8 (12,3)	3 (16,7)	10 (26,3)	3 (12,5)	2 (20,0)	1 (4,5)
Pleuraerguss	6 (3,0)	1 (1,6)	5 (7,7)	2 (11,1)	6 (15,8)	2 (8,3)	3 (30,0)	3 (13,6)
<b>Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen</b>	<b>65 (32,0)</b>	<b>18 (28,1)</b>	<b>20 (30,8)</b>	<b>8 (44,4)</b>	<b>17 (44,7)</b>	<b>9 (37,5)</b>	<b>6 (60,0)</b>	<b>11 (50,0)</b>
Hypokaliämie	10 (4,9)	2 (3,1)	2 (3,1)	2 (11,1)	6 (15,8)	3 (12,5)	2 (20,0)	2 (9,1)
Hyponatriämie	9 (4,4)	0	3 (4,6)	2 (11,1)	1 (2,6)	1 (4,2)	1 (10,0)	0
Hypokalzämie	5 (2,5)	0	8 (12,3)	1 (5,6)	4 (10,5)	3 (12,5)	1 (10,0)	2 (9,1)
Appetitverlust	19 (9,4)	3 (4,7)	7 (10,8)	2 (11,1)	4 (10,5)	1 (4,2)	3 (30,0)	7 (31,8)
Hypophosphatämie	6 (3,0)	3 (4,7)	0	2 (11,1)	4 (10,5)	1 (4,2)	1 (10,0)	0

Organklasse MedDRA, Preferred Term <sup>1)</sup> , n (%)	CP-CML		AP-CML		BK-CML		Ph+ ALL	
	R/I N=203 (%)	T315I N=64 (%)	R/I N=65 (%)	T315I N=18 (%)	R/I N=38 (%)	T315I N=24 (%)	R/I N=10 (%)	T315I N=22 (%)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>62 (30,5)</b>	<b>12 (18,8)</b>	<b>15 (23,1)</b>	<b>7 (38,9)</b>	<b>13 (34,2)</b>	<b>6 (25)</b>	<b>3 (30,0)</b>	<b>8 (36,4)</b>
Hypertonie	43 (21,2)	7 (10,9)	6 (9,2)	5 (27,8)	8 (21,1)	3 (12,5)	3 (30,0)	5 (22,7)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>33 (16,3)</b>	<b>13 (20,3)</b>	<b>11 (16,9)</b>	<b>3 (16,7)</b>	<b>12 (31,6)</b>	<b>6 (25)</b>	<b>3 (30,0)</b>	<b>7 (31,8)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>39 (19,2)</b>	<b>5 (7,8)</b>	<b>21 (32,2)</b>	<b>6 (33,3)</b>	<b>18 (47,4)</b>	<b>11 (45,8)</b>	<b>6 (60,0)</b>	<b>11 (50,0)</b>
Anämie	32 (15,8)	3 (4,7)	17 (26,2)	6 (33,3)	14 (36,8)	7 (29,2)	2 (20,0)	6 (27,3)
Febrile Neutropenie	2 (1,0)	0	2 (3,1)	1 (5,6)	3 (7,9)	4 (16,7)	4 (40,0)	4 (18,2)
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	<b>33 (16,3)</b>	<b>5 (7,8)</b>	<b>12 (18,5)</b>	<b>7 (38,9)</b>	<b>7 (18,4)</b>	<b>1 (4,2)</b>	<b>1 (10,0)</b>	<b>1 (4,5)</b>
<b>Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen</b>	<b>11 (5,4)</b>	<b>2 (3,1)</b>	<b>10 (15,4)</b>	<b>5 (27,8)</b>	<b>15 (39,5)</b>	<b>9 (37,5)</b>	<b>3 (30,0)</b>	<b>5 (22,7)</b>
Progressive Neoplasie	4 (2,0)	1 (1,6)	4 (6,2)	3 (16,7)	12 (31,6)	6 (25)	2 (20,0)	2 (9,1)
<b>Erkrankungen des Nieren- und Harnwegstraktes</b>	<b>23 (11,3)</b>	<b>5 (7,8)</b>	<b>10 (15,4)</b>	<b>3 (16,7)</b>	<b>11 (28,9)</b>	<b>2 (8,3)</b>	<b>2 (20,0)</b>	<b>3 (13,6)</b>
Akutes Nierenversagen	2 (1,0)	2 (3,1)	0	0	5 (13,2)	0	0	0

Fett: MedDRA Organklasse, nicht fett: Preferred Term

Abkürzungen: AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, CML: Chronische myeloische Leukämie, CP: chronische Phase, MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, R/I: resistent/intolerant, UE: Unerwünschte Ereignisse

<sup>1)</sup> Es wurden alle Organklassen und Preferred Terms benannt, in denen in mindestens einer Kohorte mehr als 10 % der Probanden ein Ereignis aufwiesen

### Unerwünschte Ereignisse vom Grad $\geq 3$

Die häufigsten UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$  in der CP-CML-Population waren: Thrombozytopenie (33 %), Neutropenie (15,7 %), erhöhte Lipasewerte (11,2 %), Abdominale Schmerzen (8,6 %) und Pankreatitis (6,4 %). Die häufigsten UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$  in der AP-CML-Population waren: Thrombozytopenie (38,6 %), Neutropenie (32,5 %), Anämie (14,5 %), erhöhte Lipasewerte (12 %), Pneumonie (8,4 %) und Abdominale Schmerzen (8,4 %). Die häufigsten UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$  in der BP-CML-Population waren: Thrombozytopenie (32,3 %), Anämie (32,3 %), Neutropenie (27,4 %), erhöhte Lipasewerte (11,3 %) und Pneumonie (11,3 %). In der Ph+ ALL-Population waren die häufigsten UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$ : febrile Neutropenie (25 %), Neutropenie (21,9 %), Anämie (18,8 %), Sepsis (15,6 %) und Thrombozytopenie (12,5 %).

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten SUE in der R/I-Kohorte der CP-CML waren: Pankreatitis (5,9 %), Abdominale Schmerzen (3,4 %) und Hypertonie (3 %). Grad 5-SUE erlitten in dieser Kohorte insgesamt sieben Patienten: Pneumonie und progressive Neoplasie in jeweils zwei Fällen, eine Pneumocystis jirovecii Pneumonie in einem Fall sowie ein akutes Koronarsyndrom und einen Herzstillstand. Die am häufigsten auftretenden SUE waren in der T315I-Kohorte der CP-CML Pankreatitis (7,8 %), Myokardinfarkt (4,7 %), Pneumonie (4,7 %) und Pyrexie (4,7 %). Grad 5-SUE traten bei vier Studienteilnehmer der T315I-Kohorte auf und waren: eine kardiale Stauungsinsuffizienz, ein Herzstillstand, eine progressive Neoplasie und ein hämorrhagischer Schlaganfall. Die häufigsten SUE in der R/I-Kohorte der AP-CML waren: Pneumonie (7,7 %), Thrombozytopenie (7,7 %) und Pankreatitis (6,2 %). Insgesamt traten bei sechs Patienten SUE Grad 5 auf, drei Studienteilnehmer mit progressiver Neoplasie, und je einer mit einem septischen Schock, Pyrexie und Lungenversagen. Die am häufigsten auftretenden SUE in der T315I-Kohorte der AP-CML waren: progressive Neoplasie (16,7 %), Pyrexie (11,1 %) und akutes Koronarsyndrom (11,1 %). Grad 5-SUE traten bei vier Studienteilnehmer der T315I-Kohorte auf und waren: eine Pilzpneumonie und Hirnmetastasen in einem Fall und progressive Neoplasie in zwei Fällen. Die häufigsten SUE in der R/I-Kohorte der BK-CML waren: progressive Neoplasien (23,7 %), Herzversagen (10,5 %), Abdominale Schmerzen (7,9 %) und Pneumonie (7,9 %). Grad 5-SUE traten bei 19 Studienteilnehmern auf: 9 progressive Neoplasien und jeweils eine Blastenkrise in der myeloischen Leukämie, hämorrhagische Gastritis, infektiöse Enterokolitis, Sepsis, Herzversagen, kardiale Stauungsinsuffizienz, Hyperviskositätsyndrom, Multiorganversagen, Dehydration und intrakranielle Blutung. Die häufigsten SUE in der T315I-Kohorte der BK-CML waren: progressive Neoplasie (25 %), Pneumonie (16,7 %) und Anämie (12,5 %). Grad 5-SUE traten bei 10 Studienteilnehmern auf: 5 progressive Neoplasien und jeweils eine Sepsis, Blastenkrise in der myeloischen Leukämie, Hirnödem, intrakranielle Blutung und Multiorganversagen. In der R/I-Kohorte der Ph+ ALL-Population waren die häufigsten SUE: febrile Neutropenie (30 %), progressive Neoplasie (20 %), Sepsis (10 %), Hämorrhagische Gastritis (10 %), Vorhofflimmern (10 %), Thrombozytopenie (10 %) und Dehydration (10 %). Insgesamt trat bei einem Studienteilnehmer dieser Kohorte ein SUE Grad 5 auf: progressive Neoplasie. Die am häufigsten auftretenden schweren unerwünschten Ereignisse waren in der T315I-Kohorte: febrile Neutropenie (18,2 %) und progressive Neoplasie (9,1 %). Grad 5-SUE traten bei sieben Patienten der T315I-Kohorte auf und waren: progressive Neoplasie (9,1 %), septischer Schock (9,1 %), Herzversagen (4,5 %), Kardiopulmonales Versagen (4,5 %) und Ischämie (4,5 %).

Basierend auf der klinischen Erfahrung mit Ponatinib und anderen TKI wurden vom pU weitere UE von besonderem Interesse gesondert ausgewertet (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: UE von besonderem Interesse

Ereignisse	UE (alle Grade) n (%)	UE (alle Grade) Behandlungs- assoziiert, n (%)	SUE (alle Grade) n (%)
Thrombozytopenie	179 (39,9)	158 (35,2)	13 (2,9)
Neutropenie	104 (23,2)	82 (18,3)	6 (1,3)
Pleuraerguss	29 (6,5)	14 (3,1)	3 (0,7)
Perikarderguss	13 (2,9)	8 (1,8)	4 (0,9)
Pankreatitis	27 (6,0)	27 (6,0)	23 (5,1)
Flüssigkeitsretention	5 (1,1)	4 (0,9)	1 (0,2)
QT-Zeit-Verlängerung	6 (1,3)	4 (0,9)	n.v.
Pulmonale arterielle Hypertonie	4 (0,9)	3 (0,7)	1 (0,2)

Datenstand: 27. April 2012. Safety-Population (n=449)

Abkürzungen: n, Anzahl Ereignisse, n.v.: keine Daten verfügbar, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse

## 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Gesamtpopulation der Studie AP24534-10-201 einen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

### CML

*„Unter TKI-Therapie erworbene, sowohl primäre als auch sekundäre, d. h. Resistenzen, stellen ein klinisches Problem dar. So erhalten trotz hoher initialer Ansprechraten von mehr als 80 % (MCyR 85,2 %, (O'Brian et al. 2003) nach acht Jahren nur 55 % der Studienteilnehmer der Zulassungsstudie von Imatinib (IRIS-Studie, International Randomized Study of Interferon and ST571) noch immer Imatinib. [...]*

*Bei der Ausbildung von Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation ist das Auftreten von Punktmutationen des BCR-ABL-Proteins, speziell einer T315I-Mutation, der bedeutendste Resistenzmechanismus bei CML-Patienten. Die T315I-Mutation tritt in ungefähr 15 %-20 % der therapierefraktären CML-Patienten auf. (O'Hare et al. 2007) Die TKI der ersten und zweiten Generation besitzen in vitro keine inhibitorische Wirkung gegenüber der T315I-Mutation (O'Hare et al. 2009, redaelli et al. 2009), und auch bei Patienten wurde keine Aktivität von Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib gegen die BCR-ABL-Kinase mit T315I-Mutation beobachtet. [Garg et al. 2009, Quintas-Cardama et al. 2008, Zhou et al. 2011) Deswegen wird bei Vorliegen einer T315I-Mutation empfohlen, auf ein alternatives Therapie-Regime ohne TKIs zu wechseln, dennoch ist die Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens sehr hoch. (Sovereni et al. 2006) In den klinischen Leitlinien des Europäischen Leukämie-Netztes (European LeukemiaNet, ELN) wird das zeitunabhängige Auftreten einer T315I-Mutation als Therapieversagen bei allen bisher zugelassenen TKI eingestuft. (Baccarani et al. 2009).*

*Für Patienten, die resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib sind, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, stehen, ausgenommen von der optimalen symptomatischen Therapie (Best Supportive Care), der Therapie mit Interferon-alpha, Hydroxycarbamid oder Busulfan und einer*

*allogenen Stammzelltransplantation (ASZT), keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Jedoch stellen die genannten medikamentösen Therapien aufgrund ihrer geringen Ansprechrate bzw. starker Nebenwirkungen keine wirkliche Alternative dar. [...]*

*Die Überwindung einer Resistenz bei andernfalls austherapierten Patienten, die Erweiterung der therapeutischen Optionen bei einer Intoleranz gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sowie ein dramatischer Effekt (gem. IQWiG Methodenpapier Version 4.0) (IQWiG 2011) in Bezug auf das Ansprechen lassen trotz fehlender vergleichender Evidenz eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens mit erheblich gerechtfertigt erscheinen.*

*Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen erscheint auch vor dem Hintergrund eines erheblichen medizinischen Bedarfs im Anwendungsgebiet zulässig, da bei vorliegenden T315I-Mutationen außer mit Ponatinib, abgesehen von einer ASZT (allogene Stammzelltransplantation), keine wirklichen kausalen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen. [...]*

*Das Sicherheitsprofil von Ponatinib entspricht jenem bereits zugelassener TKI zur Behandlung der CML. Alle aufgetretenen und dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren gut klinisch beherrschbar. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse sind ebenfalls in klinischen Studien von TKI der ersten und zweiten Generation beschrieben worden. Diese sind Thrombozytopenie, Neutropenie, Pleura- und Perikardergüsse, Pankreatitis, Flüssigkeitsretention, pulmonale arterielle Hypertonie und eine QT-Zeit-Verlängerung [...]. Diese UE traten nach Gabe von Ponatinib selten und in einer Häufigkeit auf, die sich von TKI der zweiten Generation nicht unterschied. (Pfizer 2013, Bristol-Myers Squibb 2012, Novartis 2013) [...]*

*Aufgrund der Stärke des Effektes von Ponatinib hinsichtlich des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens als prädiktive Faktoren des Gesamtüberlebens, sowie der überwiegenden Konsistenz der Ergebnisse über die Krankheitsstadien und Subgruppen hinweg, der Plausibilität der Ergebnisse und des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses (CHMP 2013), lässt sich aus der hier beschriebenen Studie AP24534-10-201 ein Nutzenbeleg auf Basis einer unkontrollierten Studie ableiten („Dramatischer Effekt“ gemäß IQWiG Methodenpapier Version 4.0). (IQWiG 2011)*

*Vor diesem Hintergrund stellt Ariad Pharmaceuticals Inc. einen erheblichen Zusatznutzen für Ponatinib fest.“*

#### **PH+ ALL**

*„Der therapeutische Bedarf in der Behandlung der Ph+ ALL ist hoch. Trotz Einführung der TKI in die Ph+ ALL-Therapie weisen an Ph+ ALL erkrankte Patienten nach wie vor eine sehr ungünstige Prognose auf, und die Erkrankung ist medikamentös nicht heilbar.*

*Die hohe Mortalität bei Patienten mit Ph+ ALL ist bedingt durch eine starke Progredienz der Erkrankung, die durch die anderen bisher zugelassenen TKI aufgrund der Ausbildung von Resistenzen nur unzureichend kontrolliert wird. Trotz eines guten hämatologischen Ansprechens zu Beginn einer TKI-Therapie sprachen Patienten nach kurzer Zeit nicht mehr auf die Therapie an und starben an ihrer Erkrankung. (Iacobucci et al. 2008, Ottmann et al. 2007) Diese Resistenzen sind auf unter der Therapie mit TKI auftretende Punktmutationen des BCR-ABL-Gens zurückzuführen, deren Häufigkeit mit zunehmendem Alter des Patienten ansteigt. Soverini et al. 2007) Insbesondere die sogenannte T315I-Mutation führt zum vollständigen Wirkverlust*

*aller anderen bisher zugelassenen TKI. (Zhou et al. 2011) Die T315I-Mutation erweist sich für Ph+ ALL-Patienten sowohl als negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben als auch als negativer prädiktiver Faktor für eine Therapie mit TKI. (Nicolini et al. 2006, Soverini et al. 2006, Soverini et al. 2007) Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Patienten mit Ph+ ALL nach Entwicklung einer T315I-Mutation 4,9 Monate. (Nicolini et al. 2009) [...]*

*Es konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben für Patienten mit Ph+ ALL mit im Median sieben Monaten bei Patienten mit T315I-Mutation deutlich höher war [...], als in bisherigen Studien zum Gesamtüberleben von Ph+ ALL-Patienten nach Identifikation einer T315I-Mutation unter Imatinib-, oder Dasatinib-Therapie (4,9 Monate). (Nicolini et al. 2009) [...]*

*Insbesondere profitierten die Patienten mit der T315I-Mutation von der Ponatinib-Therapie [...] da alle bisher zugelassenen TKI in dieser speziellen Patienten-Population nicht wirksam sind. (O'Hare et al. 2009, Zhou et al. 2011)*

*Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen erscheint auch vor dem Hintergrund eines erheblichen medizinischen Bedarfs im Anwendungsgebiet zulässig, da bei vorliegenden T315I-Mutationen außer Ponatinib, abgesehen von einer ASZT, keine wirklichen kausalen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen. Auch bei Intoleranzen gegenüber den beiden bereits zugelassenen TKI sind die ärztlichen Handlungsoptionen sehr eingeschränkt und werden mit Ponatinib erweitert. [...]*

*Das Sicherheitsprofil von Ponatinib entspricht jenem bereits zugelassener TKI zur Behandlung der Ph+ ALL. Alle aufgetretenen und dokumentierten unerwünschten Ereignisse, welche im Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen wurden, waren gut klinisch beherrschbar. Durch die Schwere des Krankheitsbildes bedingt ist dennoch eine hohe Anzahl Ph+ ALL-Studienteilnehmer im Verlauf der PACE-Studie [Studie AP24534-10-201] verstorben (17 von 32 Studienteilnehmern).*

*Aufgrund der Stärke des Effektes von Ponatinib hinsichtlich des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens als prädiktive Faktoren des Gesamtüberlebens, sowie der überwiegenden Konsistenz der Ergebnisse über die Subgruppen hinweg, der Plausibilität der Ergebnisse und des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses (CHMP 2013), lässt sich aus der hier beschriebenen Studie AP24534-10-201 ein Nutzenbeleg auf Basis einer unkontrollierten Studie ableiten („Dramatischer Effekt“ gemäß IQWiG Methodenpapier Version 4.0). (IQWiG 2011)*

*Zusammenfassend ist der Zusatznutzen für Ponatinib im Anwendungsgebiet Ph+ ALL erheblich.“*

### **3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1. Design und Methodik der Studie AP24534-10-201**

Die zulassungsbegründende Studie AP24534-10-201 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt sowie bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Der Einschluss des ersten Patienten war am 21. September 2010, der letzte Patient wurde am 4. Oktober 2011 in die Studie eingeschlossen. Die Daten die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegen, stützen sich auf die geplante Zwischenauswertung nach 18 Monaten vom 27. April 2012. Die Patienten bekamen einmal täglich oral 45 mg Ponatinib verabreicht. Die Patienten erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UEs oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Dosiserhöhungen waren nicht zulässig. Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug bis zum Datenschnitt am 27. April 2012 9,9 Monate.

Insgesamt wurden in der pivotalen Studie AP24534-10-201 417 Patienten in allen Phasen der CML und 32 Patienten in der Ph+ ALL mit Ponatinib behandelt. Der pU definierte sechs Studienkohorten, in denen die Krankheitsphase, die Resistenz oder Intoleranz gegenüber der vorherigen Medikation bzw. der T315I-Mutationsstatus berücksichtigt wurden (CP-CML resistant/intolerant (A), CP-CML T315I (B), AP-CML resistant/intolerant (C), AP-CML T315I (D), BP-CML/Ph+ ALL resistant/intolerant (E), BP-CML/Ph+ ALL T315I (F)). Die Ergebnisse für die BK-CML- und Ph+ ALL-Populationen wurden im Dossier getrennt ausgewertet und in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der primäre Endpunkt für die CP-CML-Population war das gute zytogenetische Ansprechen und für die AP- und BK-CML-Population sowie die Ph+ ALL-Population das gute hämatologische Ansprechen. Für alle Endpunkte zur Wirksamkeit basierten die Auswertungen auf der Treated-Population. Diese beinhaltete alle Patienten der Kohorten A bis F, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten (N=444 Patienten). Fünf Patienten konnten den Kohorten A bis F nicht zugeordnet werden. Bei diesen war trotz zuvor dokumentierter positiver T315I-Historie in der Studie AP24534-10-201 keine T315I-Mutation detektiert werden. Diese Patienten wurden dennoch in die Studien aufgenommen und ihre Daten bei der Auswertung der Safety-Population berücksichtigt.

Entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung und aufgrund des kurzen medianen Follow-up-Zeitraums insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial für die Studie AP24534-10-201.

## 3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit

### Gesamtüberleben

Bis zum Zeitpunkt der Analyse (27. April 2012) wurde sowohl für die kombinierten CP- und AP-CML-Populationen als auch für die jeweiligen R/I- sowie die T315I-Kohorten der CP- und AP-CML der Median des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht. In der kombinierten BK-CML-Population lag der Median des Gesamtüberlebens bei 29,9 Wochen und in der kombinierten Ph+ ALL-Population lag dieser bei 39,3 Wochen. Für die kombinierte CP-CML-Population betrug die Überlebensrate nach 12 Monaten 93,5 %. Für die kombinierte AP-CML-Population betrug die Überlebensrate nach 12 Monaten 82,1 % und in der kombinierten BK-CML-Population lag die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 29,5 %. Für die kombinierte Ph+ ALL-Population betrug die Überlebensrate nach 12 Monaten 42,3 %. Nach 12 Monaten lagen die Überlebensraten in den T315I-Kohorten unter den Überlebensraten der R/I-Kohorten.

### Hämatologisches Ansprechen

Der pU untersuchte die Rate des MaHR als primären Endpunkt für Patienten in der AP- und BK-CML sowie in der Ph+ ALL. Für Patienten mit CP-CML wurde das CHR untersucht. Die MaHR-Rate war definiert als Anteil der behandelten Studienteilnehmer, die ein CHR oder NEL nach Studienbeginn erreicht hatten. In der Auswertung wurden Patienten, die bereits zu Studienbeginn ein MaHR aufwiesen, als Non-Responder gewertet. In den Kohorten C bis F, für die das MaHR der primäre Endpunkt der Studie war, musste das MaHR innerhalb der ersten 6 Monate nach Einschluss in die Studie erreicht werden, andernfalls gingen diese Patienten als Non-Responder in die Auswertung ein.

Die CHR-Rate betrug in der CP-CML-Population 93,3 %. Die MaHR-Rate für alle AP-CML-Studienteilnehmer betrug 57,8 % und die MaHR-Rate für alle BK-CML-Studienteilnehmer lag bei 30,6 %. Die MaHR-Rate für die Ph+ ALL-Population betrug 40,6 %. Die Ansprechraten für Patienten in der R/I-Kohorte unterschieden sich nicht wesentlich von den Ansprechraten in den T315I-Kohorten.

Der pU hatte für die Fallzahlberechnung für die Patienten in der AP- und BK-CML sowie in der Ph+ ALL für das Erreichen des primären Endpunkts MaHR eine Mindestansprechrates von 10 % und eine alternative MaHR-Rate von 30 % bestimmt (zweiseitiges KI: 95 %). Die alternative Ansprechrate beruhte dabei auf Ergebnissen früherer Studien in ähnlichen Populationen. Eine Mindestansprechrates wurde zusätzlich bestimmt, da die Populationen früherer Studien weniger stark vorbehandelt waren. Die Ergebnisse der AP- und BK-CML-Kohorten erfüllten die prä-spezifizierten statistischen Kriterien.

Da die Anzahl der Studienteilnehmer der CP-CML und der AP-CML R/I-Kohorten die geplante Kohortengröße um mehr als 10 % überstieg (CP-CML R/I-Kohorte: tatsächliche Kohortengröße = 203, geplante Kohortengröße = 100; AP-CML R/I-Kohorte: tatsächliche Kohortengröße = 65, geplante Kohortengröße = 40), wurde eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf die Kohortengröße durchgeführt. Die CHR-Rate in der CP-CML R/I-Kohorte war unwesentlich höher als in der Auswertung mit der tatsächlichen Kohortengröße (94,1 % tatsächliche Kohortengröße im Vergleich zu 94% der geplanten Kohortengröße). Die MaHR-Rate in der AP-CML R/I-Kohorte war etwas höher, wenn die ursprünglich geplante Kohortengröße zugrunde gelegt

wurde (60 % tatsächliche Kohortengröße im Vergleich zu 62,5 % der ursprünglich geplanten Kohortengröße).

Obwohl die Ausschlusskriterien Patienten in der AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL umfassten wenn sie zum Baseline ein MaHR aufwiesen, hatten jeweils 17 % der Patienten in den AP-CML R/I- und T315I-Kohorten zum Studieneinschluss ein MaHR. Diese Patienten gingen in die vorliegende Berechnung als Non-Responder ein. Eine Begründung für den hohen Anteil an Protokollverletzern in den AP-CML-Kohorten konnte den Unterlagen nicht entnommen werden.

### **Zytopenetisches Ansprechen**

Das MCyR war der primäre Endpunkt für die Patienten in der CP-CML. Die MCyR-Rate war definiert als Anteil der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und die nach spätestens 12 Monaten ein CCyR oder ein PCyR erreicht hatten. Patienten mit CCyR zu Studienbeginn wurden als Non-Responder in der primären Analyse gewertet. Patienten, die ein PCyR zum Einschluss in die Studie aufwiesen, mussten ein CCyR erreichen, um als Ansprecher im Sinne des MCyR gewertet zu werden. Als sekundärer Endpunkt wurde in der Studie AP24534-10-201 auch die bestätigte MCyR-Rate untersucht. Im Gegensatz zur unbestätigten MCyR-Rate mussten die Patienten bei der bestätigten MCyR-Rate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen in nicht weniger als 28 Tagen Abstand ein MCyR aufweisen. Die Erhebung des Endpunkts zytopenetisches Ansprechen durch den pU mittels der Erhebung des prozentualen Anteils an Ph+-Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in jeder Knochenmarkprobe sowie die Definition des Endpunkts MCyR als < 35 % Metaphasen und CCyR als 0 % Metaphasen entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien.

Die MCyR-Rate für alle CP-CML-Studienteilnehmer betrug 53,9 %. Die MCyR-Rate für alle AP-CML-Studienteilnehmer lag bei 38,6 % und für die BP-CML-Studienteilnehmer betrug das MCyR 22,6 %. Die MCyR-Rate für alle Ph+ ALL-Studienteilnehmer betrug 46,9 %. Das bestätigte MCyR lag in den CP-CML R/I- und T315I-Kohorten bei 35,5 % und 59,4 %. In den AP-CML R/I- und T315I-Kohorten erreichte das bestätigte MCyR 23,1 % und 33,3 % und in den R/I- und T315I-Kohorten der BK-CML 15,8 % und 16,7 %. Das bestätigte MCyR lag bei 21,9 % in der Ph+ ALL-Population (Ph+ ALL R/I: 40 %, T315I: 13,6 %). Die Patienten mit T315I-Mutation erreichten in allen CML-Kohorten eine höhere Ansprechrate für MCyR.

Der pU hatte für die R/I-Kohorte der Patienten in der CP-CML für das Erreichen des primären Endpunkts MCyR eine Mindestansprechrates von 20 % und eine alternative zytopenetische Ansprechrate von 35 % bestimmt (zweiseitiges KI: 95 %). Für die T315I-Kohorte lag die prädefinierte Mindestansprechrates bei 10 % und die alternative Ansprechrate bei 35 %. Die Ergebnisse der CP-CML-Kohorten erfüllten die präspezifizierten statistischen Kriterien.

Da die Anzahl der Studienteilnehmer der CP-CML und der AP-CML R/I-Kohorten die geplante Kohortengröße um mehr als 10 % überstieg, wurde eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf die Kohortengröße durchgeführt. Die MCyR-Raten waren jeweils geringer als in der Auswertung der tatsächlichen Kohortengröße (MCyR in der CP-CML R/I-Kohorte: 48,8 % tatsächliche Kohortengröße im Vergleich zu 48% der ursprünglich geplanten Kohortengröße, MCyR in der AP-CML R/I-Kohorte: 33,8 % im Vergleich zu 27,5 %).

### **Molekulares Ansprechen**

Der pU untersuchte zudem die MMR-Rate. Die MMR-Rate war definiert als Anteil der behandelten Studienteilnehmer, die mindestens einmal nach Studienbeginn die Kriterien eines MMR erfüllten. Patienten, die zum Baseline die Kriterien für ein molekulares Ansprechen erfüllten, wurden in der Analyse als Non-Responder gewertet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels qRT-PCR sowie die Definition des Endpunkts als BCR-ABL  $\leq 0,1\%$  entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013; Vigil et al., 2011).

Bei der Bestimmung des molekularen Ansprechens ergab sich in der gesamten CP-CML-Population eine Ansprechrate von 29,6 %. In der gesamten AP-CML-Population ergab sich eine MMR-Rate von 10,8 % und in der BK-CML-Population erreichte die MMR-Rate 12,9 %. In der Ph+ ALL-Population wurde eine MMR-Rate von 9,4 % erreicht. In der R/I-Kohorte der CP-CML lagen die Ansprechraten unter denen der T315I-Kohorte. Für die anderen Kohorten konnte aufgrund geringer Fallzahlen kein Unterschied benannt werden.

### **Progressionsfreies Überleben**

Das PFS war definiert als Intervall von der ersten Dosis Ponatinib bis zum Tod des Patienten oder bis die Kriterien einer Progression erfüllt waren. PFS wurde unterschiedlich definiert, je nachdem ob die Patienten eine CP-CML oder AP-CML, BK-CML bzw. Ph+ ALL aufwiesen (siehe Tabelle 11).

Bis zum Datenschnitt am 27. April 2012 wurde für die kombinierte CP-CML-Population als auch für die R/I- und T315I-Kohorten der CP-CML und für die T315I-Kohorte der AP-CML der Median des PFS noch nicht erreicht. Für die R/I-Kohorte der AP-CML lag das mediane PFS bei knapp 80 Wochen, für die R/I-Kohorte der BK-CML bei 24 Wochen und für die T315I-Kohorte der BK-CML bei 21 Wochen. Für die kombinierte CP-CML-Population belief sich die Wahrscheinlichkeit, nach 6 bzw. 12 Monaten progressionsfrei zu verbleiben, auf 91% bzw. 79,6%. Für die kombinierte AP-CML-Population betrug die Wahrscheinlichkeit nach 6 bzw. 12 Monaten progressionsfrei zu verbleiben 80,1 % bzw. 56,9 %, für die kombinierte BP-CML-Population lag die Wahrscheinlichkeit bei 39,8 % bzw. 24,9 %. Für die kombinierte Ph+ ALL-Population betrug die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten progressionsfrei zu verbleiben 24,8 %, das mediane PFS betrug 14 Wochen. Nach 12 Monaten erlebten jeweils mehr CML-Patienten in den R/I-Kohorten einen Progress.

### **Dauer des Ansprechens**

Für die gesamte CP-CML-Population betrug die Wahrscheinlichkeit sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten im MCyR zu verbleiben 93,3 % und die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben 83,8 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MCyR zu verbleiben betrug für die gesamte AP-CML-Population 57,2 %, die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben lag bei 85,7 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MaHR zu verbleiben betrug für alle AP-CML-Studienteilnehmer 67,7 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MCyR zu verbleiben betrug für die gesamte BK-CML-Population 50,5 %, die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben belief sich auf 50 %. Die Wahrscheinlichkeit nach 6 Monaten im MaHR zu verbleiben

betrug für alle BK-CML-Studienteilnehmer 51,9 %. Für eine abschließende Bewertung der Dauer des Ansprechens ist der Zeitraum des Follow-up mit 9,9 Monaten im Median zu gering.

Der Anteil der Patienten der AP-CML R/I-Kohorte, der ein MaHR über 6 und 12 Monate aufrechterhalten konnte, war höher als in der T315I-Kohorte (73 % gegenüber 42 % nach 6 Monaten und 49 % gegenüber 42 % nach 12 Monaten). In der CP-CML war die Wahrscheinlichkeit im MCyR zu verbleiben nach 6 Monaten etwas höher in der T315I-Kohorte als in der R/I-Kohorte (97 % gegenüber 92 %) und die Wahrscheinlichkeit im MMR zu verbleiben nach 6 Monaten höher in der T315I-Kohorte als in der R/I-Kohorte (92 % gegenüber 79 %). Für die fortgeschrittenen Phasen der CML konnte ein Vergleich zwischen den R/I- und T315I-Kohorten für MCyR und MMR nicht gezogen werden, da hier entweder zu geringe Patientenzahlen vorlagen oder Daten nicht zur Verfügung standen.

### **3.2.1. Zusammenfassende Einschätzung zu den Wirksamkeitsendpunkten**

Aus der Literatur zur CML lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem zytogenetischen und molekularen Ansprechen mit dem Gesamtüberleben und der Transformation der Erkrankung in fortgeschrittene Phasen ableiten. Zum Zusammenhang zwischen Ansprechen und patientenrelevanten Outcomes liegen vor allem Studienergebnisse mit Patienten in der CP-CML vor. Studienergebnisse zu statistischen Zusammenhängen zwischen Ansprechen und patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität oder Morbidität mit Patienten in den fortgeschrittenen Phasen der CML oder der Ph+ ALL liegen kaum vor, da hier in der Regel sehr kleine Patientenkollektive untersucht werden. Für MaHR liegen Daten zum Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Ansprechens und patientenrelevanten Endpunkten nicht vor. Anders als für MCyR und MMR wird das MaHR in Leitlinien nicht als eigenständiger ausreichender Parameter für den Erfolg einer Therapie mit TKI angegeben.

Der pU wertete zusätzlich zu den Endpunkten zum Ansprechen das PFS aus. Es handelt sich beim PFS um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere zusammensetzt. Auswertungen zu den einzelnen Bestandteilen des Endpunktes liegen nicht vor. Die Definition des PFS in den fortgeschrittenen Phasen der CML und in der Ph+ ALL unterschied sich von der Definition der CP-CML insofern, dass der Verlust eines MCyR oder CHR in der AP-CML, der Verlust eines jeglichen Ansprechens in der BK-CML und Ph+ ALL und das Ansteigen der Anzahl weißer Blutkörperchen in der AP- und BK-CML und der Ph+ ALL nicht als Progression gewertet wurde. Für diese Definition wurde keine Rationale angegeben. Beim Verlust des CHR und CCyR zu jedem Zeitpunkt liegt nach Angaben von Leitlinien ein Therapieversagen mit Notwendigkeit der Umstellung auf ein TKI der zweiten Generation vor (Baccarani et al., 2012; NCCN, 2013). Bei einer Nichtberücksichtigung des Verlusts des Ansprechens in den fortgeschrittenen Phasen der CML und der Ph+ ALL besteht gegenüber der CP-CML die Gefahr einer Überschätzung des PFS.

## Historischer Vergleich

Da in der Studie AP24534-10-201 keine Vergleichsgruppe untersucht wurde, stellte der pU in der Diskussion seine Ergebnisse für die Endpunkte MCyR und MaHR in Beziehung zu den Ergebnissen früherer Studien, um eine Einordnung der Ergebnisse von Ponatinib vor dem Hintergrund der Erfahrungen mit anderen TKI in der Zweit- und Drittlinien-Therapie zu ermöglichen. Die Ergebnisse von Ponatinib und anderen TKI der zweiten Generation werden in den Tabellen 19 bis 21 dargestellt. Die in den Tabellen enthaltenen Angaben entstammen dem Dossier des Herstellers. Die Vorgehensweise zur Identifikation der relevanten Literatur wurde vom pU nicht angegeben, ein systematisches Vorgehen für den historischen Vergleich wurde nicht beschrieben. Die Daten zu Dasatinib und Nilotinib für die Zweitlinientherapie nach Imatinib-Versagen entstammen zwei FDA-Publikationen, in denen die zur Zulassung eingereichten Daten zusammengefasst ausgewertet wurden (Brave et al., 2008; Hazarika et al., 2008). Welche Studientaten genau ausgewertet wurden, ist den FDA-Publikationen nicht im Detail zu entnehmen. Aus den FDA-Publikationen liegen zudem nur sehr wenige Angaben zu Baselinecharakteristika vor. Eine Gegenüberstellung der Baselinecharakteristika der Patienten aus den dem historischen Vergleich zugrunde liegenden Studien und weiteren relevanten Studienmerkmalen wie Zeitraum und Outcomedefinition mit den Merkmalen der Ponatinib-Studie, wurde im Dossier nicht durchgeführt. Dies gilt auch für die weiteren vom pU für den historischen Vergleich herangezogenen Studien von Cortes et al. (2011b), Garg et al. (2009), Giles et al. (2010) und Khoury et al. (2012). Zusätzlich zu den für den historischen Vergleich herangezogenen Publikationen nennt der pU an anderer Stelle die Publikation von Talpaz et al. (2006) zu Dasatinib. Es ist nicht klar, ob Daten dieser Studie auch in die FDA-Publikation von Brave et al. (2008) einfließen. In der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten wir zudem einen HTA-Bericht von Rogers et al. (2012) zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Dasatinib und Nilotinib nach Imatinib-Versagen. Auch hier können die Baselinecharakteristika und Outcomedefinitionen nicht im Detail mit denen der Ponatinib-Studie verglichen werden. Für die CP-CML und AP-CML-Populationen wurde für den historischen Vergleich, anders als bei anderen Auswertungen zur Wirksamkeit, die Safety-Population statt der Treated-Population gewählt. Die Rationale, die dieser Entscheidung zugrunde liegt, ist nicht angegeben. Da die Vergleichbarkeit der Ponatinib-Studienpopulation und der Populationen aus den für den historischen Vergleich herangezogenen Studien nicht beurteilbar ist und da keine Beschreibung der Methodik zur Suche der Studien für den historischen Vergleich vorliegt oder eine Evaluation der Baselinecharakteristika der Studien durchgeführt wurde, muss der historische Vergleich als hochverzerrt angesehen und mit Vorsicht interpretiert werden.

*Tabelle 19: Historischer Vergleich von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der CP- und AP- CML aus dem Dossier*

<b>CP- und AP-CML Zweitlinien-Therapie<sup>1)</sup></b>				
Krankheitsstadium	Ponatinib	Dasatinib (aus FDA-Publikation)	Nilotinib (aus FDA-Publikation)	Bosutinib
CP-CML, MCyR	16/19 (84 %) <sup>2)</sup>	84/186 (45 %)	92/232 (40 %)	140/266 (53 %) <sup>3)</sup>
AP-CML, MaHR	5/6 (83 %) <sup>2)</sup>	63/107 (59 %)	27/105 (26 %)	n.v

Abkürzungen: AP: akzelerierte Phase, CML: chronische myeloische Leukämie, CP: chronische Phase, FDA: Food and Drug Administration, MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, n.v.: nicht verfügbar

<sup>1)</sup> Quellen: Dasatinib: Brave et al. (2008), Nilotinib: Hazarika et al. (2008), Bosutinib: Cortes et al. (2011b)

<sup>2)</sup> der Wert schließt fünf Patienten ein, die nicht einer Kohorte zugeordnet waren (3CP-CML, 2 AP-CML)

<sup>3)</sup> Der pU hatte an dieser Stelle das CCyR angegeben, die Daten wurden mit den Ergebnissen für das MCyR ersetzt

MCyR- und MaHR-Raten zum Vergleich zwischen Ponatinib und Dasatinib, Nilotinib sowie Bosutinib für Patienten in der CP- und AP-CML Zweitlinien-Therapie wurden vom pU, wie Tabelle 19 zu entnehmen, dargestellt. In der Publikation zu Dasatinib in der Zweitlinien-Therapie lagen der FDA Daten von 445 Patienten aus vier einarmigen Studien vor (Brave et al., 2008). In der vom pU an anderer Stelle zitierten Studie von Talpaz et al. (2006) wurde Dasatinib für die Zweitlinien-Therapie nach Imatinib-Versagen untersucht. Die Ergebnisse sind für MCyR in der CP-CML vergleichbar mit denen der FDA-Publikation (45 % MCyR, 18/40 Patienten). In der AP-CML erreichten hingegen deutlich mehr Patienten ein MaHR als in der FDA-Publikation (9/11 (82 %)). Dieser Wert ist mit dem erreichten Ansprechen unter Ponatinib vergleichbar. In einem HTA-Bericht zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Dasatinib und Nilotinib nach Imatinib-Versagen erreichten im Schnitt 59,5 % der Patienten in der CP-CML ein MCyR (Imatinib-intolerante Patienten: 75,5 %, Imatinib-resistente Patienten: 50,9 %) (Rogers et al., 2012). In der AP-CML erreichten nach Angaben von Rogers et al. (2012) zwischen 62,5 % (Guilhot et al., 2007; Imatinib-intolerante Patienten, 8 Monate Follow-up) und 81,8 % (Talpaz et al., 2007; Imatinib-intolerante und -resistente Patienten, > 12 Monate Follow-up) ein MaHR.

In der Publikation von Hazarika et al. (2008) zu Nilotinib erreichten 40 % der Studienteilnehmer in der CP-CML ein MCyR und 26 % der Patienten in der AP-CML ein MaHR. Die Publikation basierte auf den Daten einer nichtrandomisierten Phase-I/II-Studie mit 280 Patienten in der CP-CML und 105 Patienten in der AP-CML. Im HTA-Bericht von Rogers et al. (2012) erreichten im Schnitt 52,3 % der Nilotinib-behandelten Patienten in der CP-CML ein MCyR und zwischen 9,2 % (le Coutre et al., 2008; Imatinib-resistente und -intolerante Patienten, 6 Monate Follow-up) und 42,9 % (Tojo et al., 2009; Imatinib-resistente und -intolerante Patienten, 12 Monate Follow-up) der Patienten der AP-CML ein MaHR.

Der pU berechnete das Ansprechen je nach Therapielinie aus der Safety-Population. Wird die Treated-Population herangezogen, ergibt sich für Ponatinib in der CP-CML-Zweitlinie ein MCyR von 81 % (13/16 Patienten) und in der AP-CML-Zweitlinie ein MaHR von 75 % (3/4 Patienten). Für die Drittlinien-Therapie entsprechen sich Safety- und Treated-Population.

*Tabelle 20: Historischer Vergleich von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der CP- und AP- CML Drittlinie aus dem Dossier*

<b>CP- und AP-CML Drittlinien-Therapie<sup>1)</sup></b>				
Krankheitsstadium	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
CP-CML, MCyR	65/107 (61 %) <sup>2)</sup>	4/16 (25 %)	2/9 (22 %) – 16/37 (43 %) <sup>3)</sup>	35/108 (32 %)
AP-CML, MaHR	20/33 (61 %) <sup>2)</sup>	n.v.	n.v.	n.v.

Abkürzungen: AP: akzelerierte Phase, CML: chronische myeloische Leukämie, CP: chronische Phase, MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, n.v.: nicht verfügbar

<sup>1)</sup> Quellen: Dasatinib und Nilotinib: Garg et al. (2009), Nilotinib: Giles et al. (2010), Bosutinib: Khoury et al. (2012)

<sup>2)</sup> der Wert schließt fünf Patienten ein, die nicht einer Kohorte zugeordnet waren (3CP-CML, 2 AP-CML)

<sup>3)</sup> 22 % aus Garg et al. (2009), 43 % aus Giles et al. (2010)

*Tabelle 21: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib, in der Ph+ ALL Zweitlinie und Drittlinie aus dem Dossier*

<b>Erkrankung, Ansprechrate</b>	<b>Ph+ ALL Zweitlinien-Therapie<sup>1)</sup></b>		<b>Ph+ ALL Drittlinien-Therapie</b>
	Ponatinib	Dasatinib (aus FDA- Publikation)	Ponatinib
Ph+ ALL, MCyR	5/6 (83 %)	21/36 (58 %)	36 %
Ph+ ALL, MaHR	3/6 (50 %)	15/36 (42 %)	43 %

Abkürzungen: Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute Lymphoblastenleukämie, MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen

<sup>1)</sup> Quelle: Dasatinib: Brave et al. (2008)

MCyR- und MaHR-Raten zum Vergleich zwischen Ponatinib und Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib für Patienten in der CP- und AP-CML Drittlinien-Therapie wurden vom pU, wie Tabelle 20 zu entnehmen, dargestellt. Für die CP-CML und AP-CML Drittlinien-Therapie legte der pU im Dossier Studien von Garg et al. (2009) (Dasatinib nach Imatinib- und Nilotinib-Versagen, Nilotinib nach Imatinib- und Dasatinib-Versagen) und Giles et al. (2010) (Nilotinib nach Imatinib- und Dasatinib-Versagen) sowie von Khoury et al. (2012) (Bosutinib nach Imatinib- und Dasatinib- und/oder Nilotinib-Versagen) vor. Für das Erreichen von MaHR in der AP-CML Drittlinien-Therapie werden vom pU keine weiteren Studienergebnisse berichtet. Für das MCyR in der CP-CML schwankt das berichtete Ansprechen aus anderen Studien zwischen 22 % und 43 % im Vergleich zu 61 %. Aus den bereits genannten Gründen ist ein Vergleich der Ansprechraten hochverzerrt. MCyR- und MaHR-Raten zum Vergleich zwischen Ponatinib und Dasatinib für Patienten in der Ph+ ALL Zweitlinien-Therapie wurden vom pU, wie Tabelle 21 zu entnehmen, dargestellt. Die Daten zu Dasatinib für die Zweitlinien-Therapie der Ph+ ALL nach Imatinib-Versagen entstammen einer FDA-Publikation, in der die zur Zulassung eingereichten Daten zusammengefasst ausgewertet wurden (Brave et al., 2008). Weitere Publikationen zu der entsprechenden Patientenpopulation werden im Dossier nicht benannt.

Darüber hinaus zitierte der pU zum Vergleich des Gesamtüberlebens eine Studie von Kantarjian et al. (2007). In dieser Studie wurden Patienten nach Imatinib-Versagen nachverfolgt. Von 574 eingeschlossenen Patienten waren 321 in der CP-CML, 161 in der AP-CML und 92 in der BP-CML. Die meisten Patienten (245) hatten die Imatinib-Therapie aufgrund einer Progression abgebrochen. Von 127 Patienten konnten Daten nicht detailliert nachverfolgt werden. Für 88 Patienten mit post-Imatinib Resistenz oder Rezidiv in der CP-CML ohne Transformation in eine fortgeschrittene Krankheitsphase lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 72 %. Von 130 Patienten mit Transformation von der CP-CML in die AP-CML überlebten 30 % nach 3 Jahren und von 156 Patienten mit Transformation von der CP-CML in die BK-CML überlebten 7 % nach 3 Jahren. Das geschätzte 2-Jahres-Überleben war unterschiedlich, je nachdem welche Folgetherapie gewählt wurde. Erhielten die Patienten der CP-CML ein TKI der zweiten Generation lag die Überlebensrate bei 100 %, für SZT bei 72 % und für andere Therapien bei 67 %. Das mediane Überleben lag insgesamt, unabhängig von der Art der nachfolgenden Behandlung, bei 16 Monaten in der AP-CML und bei 5 Monaten in der BK-CML. Die Methodik der Studie von Kantarjian et al. (2007), vor allem in Bezug auf die Bildung der Gruppen je nach Krankheitsphase, lässt sich nicht im Detail nachvollziehen und die Angaben zu Baselinecharakteristika sind sehr knapp. Zudem liegen nur Daten zum 2- und 3-Jahres-Überleben vor, nicht, wie für Ponatinib, zum 1-Jahres-Überleben. Daher ist ein valider Vergleich zwischen den Ergebnissen von Kantarjian et al. (2007) und den Ergebnissen zu Ponatinib nicht möglich.

Der pU zitierte eine weitere epidemiologische Fallserie von Nicolini et al. (2009) zum Überleben von Patienten mit CML und Ph+ ALL und einer T315I-Mutation. Daten von 222 Patienten in allen Phasen der CML und Ph+ ALL wurden analysiert. Nach Detektion der T315I-Mutation erhielten 56 % der Patienten ein TKI der zweiten Generation, 39 % der Patienten bekamen Hydroxyurea, 35 % erhielten Imatinib, 26 % Cytarabin und 11 % MK-0457. Das mediane Gesamtüberleben seit der Zeit der T315I-Mutation lag bei 22,4, 28,4, 4 und 4,9 Monaten für Patienten in der CP-CML, AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL. Eine Auswertung stratifiziert nach Art der Behandlung (nur TKI) liegt nicht vor.

### **Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie**

Der pU berichtete im Dossier Daten zum besten Ansprechen unter der Therapielinie vor Ponatinib und verglich diese mit den unter Ponatinib erreichten Ansprechraten für die primären Endpunkte MCyR in der CP-CML und MaHR in den fortgeschrittenen Phasen der CML und der Ph+ ALL. Der pU gab für alle Kohorten höhere Ansprechraten (MCyR und MaHR) für Ponatinib im Vergleich zu den besten erreichten Ansprechraten unter Nilotinib oder Dasatinib an. Der Vergleich ist jedoch insofern verzerrt, da für die historischen Daten jeweils nur das beste erreichte Ansprechen angegeben wurde; während für Ponatinib das erreichte Ansprechen dargestellt wurde, auch wenn zusätzlich ein besseres Ansprechen erreicht worden war, etwa zusätzlich zum MCyR auch ein CMR. Die Vergleichbarkeit der Daten ist damit nicht gegeben, da das historische Ansprechen unter Dasatinib und Nilotinib vermutlich im Vergleich zu dem Ansprechen unter Ponatinib unterschätzt wurde. Geht man davon aus, dass alle Patienten der CP-CML, die in der Vortherapie ein besseres Ansprechen erreicht hatten als MCyR, auch ein MCyR erreicht hatten, liegt die Ansprechrate weiterhin unter der mit Ponatinib erreichten Ansprechrate. Hätten alle Personen der fortgeschrittenen Phasen der CML, die in der Vorthera-

pie ein besseres Ansprechen erreicht hatten als MaHR, auch ein MaHR erreicht, wären auch hier die Ansprechraten weiterhin geringer als jene, die mit Ponatinib erreicht worden waren; die Daten nähern sich aber deutlich weiter den Ansprechraten unter Ponatinib an. Für die R/I-Kohorte der Ph+ ALL überschreitet die Ansprechraten der Vortherapie die Ansprechraten unter Ponatinib, wenn davon ausgegangen würde, dass alle Personen, die ein tieferes Ansprechen als MaHR erreicht hatten, also etwa ein MCyR oder ein MMR, auch ein MaHR erreicht hätten.

### **Powerberechnung**

Die Berechnung der Power der Studie AP24534-10-201 basierte ebenfalls auf historischen Betrachtungen. Die Berechnung der Kohortengröße orientierte sich in den Kohorten A und B an dem Ziel des Nachweises des Erreichens eines MCyR mit einer Mindestansprechraten von 20 % in Kohorte A und 10 % in Kohorte B und einer alternativen Ansprechraten von 35 % in beiden Kohorten. Bei einem 95 %-KI hätten 100 Patienten in Kohorte A eingeschlossen werden müssen, um mit einer Teststärke von 85 % zwischen der Mindestansprechraten von 20 % und der alternativen Ansprechraten von 35 % zu unterscheiden. In Kohorte B waren 60 Patienten geplant mit einer Teststärke von 98 %. In den Kohorten C bis F orientierte sich die geplante Kohortengröße jeweils an dem Ziel des Nachweises des Erreichens eines MaHR mit einer Mindestansprechraten von 10 % und einer alternativen Ansprechraten von 30 %. Bei einem Konfidenzintervall von 95 % und einer Teststärke von 89 % waren jeweils 40 Patienten pro Kohorte geplant, um zwischen der Mindestansprechraten von 10 % und der alternativen Ansprechraten zu unterscheiden.

Die Festsetzung der alternativen Ansprechraten für die Kohorte A beruhte auf Angaben aus Giles et al. (2007), Quintas-Cardama et al. (2007) und Garg et al. (2009). In diesen Studien wurde das Therapieansprechen von Patienten untersucht, die nach Versagen zweier vorheriger TKI ein drittes TKI erhielten. Der pU gab neben der alternativen Ansprechraten eine Mindestansprechraten an, da die Probanden in den drei Studien hochselektiert waren, keiner der Probanden mehr als zwei TKI bekommen hatte und die Dauer des Ansprechens in allen Studien sehr gering war. Die Vergleichbarkeit zwischen den Patientenpopulationen der angegebenen Studien und der von Ponatinib kann auch hier nicht eindeutig eingeschätzt werden. Die Studie von Giles et al. (2007) liegt nur als Abstract vor und die Outcomedefinition des MCyR ist unklar. In der Studie von Quintas-Cardama et al. (2007) waren insgesamt 23 Patienten eingeschlossen, aber nur vier waren in der CP-CML. Die Patienten der Studie von Garg et al. (2009) sind hinsichtlich der Baselinecharakteristika mit denen von Ponatinib vergleichbar und das Ansprechen in der CP-CML lag bei 24 %, allerdings war die Patientenpopulation mit n=25 Patienten in der CP-CML sehr gering. Für Kohorte B basierte die Fallzahlplanung auf den Publikationen von Garg et al. (2009) und Mueller et al. (2009). In der Studie von Garg et al. wurde der T315I-Mutationsstatus jedoch nicht getrennt ausgewertet, so dass ein Vergleich von Ansprechraten nicht mutationsspezifisch möglich ist. In der Studie von Müller et al. (2009) zur Wirksamkeit von Dasatinib bei Patienten mit BCR-ABL-Mutationen waren Patienten eingeschlossen, die mit Imatinib vorbehandelt worden waren. Erwartungsgemäß war das MCyR für die 21 Patienten mit T315I-Mutationen sehr gering. Zwei Patienten erreichten ein MCyR, wobei ein Patient bereits mit MCyR in die Studie eingeschlossen worden war. Für die Kohorten C bis F gab der pU die Studie von Garg et al. (2009) als Referenz für die Fallzahlplanung an. Ein MaHR wurde in der

Studie nicht ausgewertet. Das CHR lag in der Studie von Garg et al. bei 90 % (9/10 Patienten) in der AP-CML und bei 46 % (6/13 Patienten) in der BK-CML.

Der pU argumentierte, dass durch das häufigere Vorkommen der Intoleranz und Resistenz gegenüber Dasatinib und Nilotinib im Vergleich zu der T315I-Mutation, die R/I-Kohorten früher der geplanten Stichprobengröße entsprachen. Um nach dem Mutations-Screening zu gewährleisten, dass die T315I-Kohorten (B, D, F) den errechneten Stichprobengrößen entsprachen, bedurfte es daher einem Over-Enrollment der R/I-Kohorten (A, C, E). Der pU nahm Sensitivitätsanalysen vor, wenn die Zahl der tatsächlich eingeschlossenen Patienten je Kohorte die geplante Kohortengröße um mindestens 10 % überschritt. In der Sensitivitätsanalyse wurden jeweils die ersten Patienten bis zur geplanten Kohortengröße ausgewertet. Die Sensitivitätsanalysen ergaben für das MCyR etwas geringere Raten für das Ansprechen als die Auswertungen mit den tatsächlichen Kohortengrößen.

### **Subgruppenanalyse**

Der pU präsentierte für einige ausgewählte Patientenmerkmale Subgruppenanalysen. Signifikant bessere Ansprechraten wurden für Patienten der CP-CML mit der T315I-Mutation (T315I+ MCyR: 74% vs. keine Mutation MCyR: 46,2 %;  $p < 0,001$ ) beobachtet. In der AP-CML wurde kein Einfluss der T315I-Mutation auf das Erreichen des MCyR beobachtet, für die kombinierte BK-CML und Ph+ ALL-Population zeigte sich ein Trend eines besseren MCyR in der T315I-Kohorte. Eine post-hoc durchgeführte Multivariat-Analyse, in der der prädiktive Einfluss einzelner Variablen auf das Erreichen des MCyR in der CP-CML analysiert wurde, zeigte, dass dieser Effekt vermutlich vor allem auf ein jüngeres Alter und eine höhere Dosisintensität in den T315I-Kohorten zurückgeführt werden kann. Aus der Auswertung der CP-CML-Population ging hervor, dass ein jüngeres Alter ( $p=0,0458$ ) und eine höhere Dosierung ( $p < 0,0001$ ) von Ponatinib prädiktive Faktoren für einen signifikant höheren Anteil des MCyR waren.

### **3.3. Unerwünschte Ereignisse**

Die häufigsten unter Ponatinib-Therapie aufgetretenen UE waren Hautausschlag, verschiedene konstitutionelle Symptome, Myelosuppression und Pankreasanomalien. Myelosuppression ist ein häufiges Merkmal der Leukämie. Eine verminderte Thrombozytenzahl wurde bei 39,9 % der Patienten beobachtet und mit Schweregrad 3 oder 4 bei 32,5 % der Patienten. Grad 3 oder 4 Neutropenie wurde bei 21 %, Grad 3 oder 4 Anämie bei 13 % der Patienten und febrile Neutropenie der Grade 3 oder 4 bei 4 % der Patienten beobachtet. Nach der Krankheitsprogression war der häufigste Grund für den Abbruch der Studie die Thrombozytopenie. Hautausschlag wurde bei 36 % der Patienten beobachtet und 4 % der Fälle waren vom Schweregrad 3 oder 4. In Verbindung mit Hautausschlag trat häufig trockene Haut (33 %) auf. Der Hautausschlag konnte in den meisten Fällen lokal behandelt werden und war keine wesentliche Ursache für das Absetzen von Ponatinib. Konstitutionelle Symptome umfassten vor allem Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Gelenkschmerzen, Übelkeit, Muskelschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Extremitäten- oder Rückenschmerzen, Husten, Schwäche und Schmerzen des Bewegungsapparates. Konstitutionelle Symptome wurden in der Regel mit Analgetika und unterstützender Therapie behandelt. Pankreasanomalien umfassten verschiedene Befunde, einschließlich

erhöhter Lipase oder Amylase, Bauchschmerzen und Pankreatitis. Die Häufigkeit der Pankreatitis betrug etwa 6 %, konsistent über alle Krankheitsphasen. 4,9 % der Patienten erlebten eine Pankreatitis des Schweregrads 3 oder 4. Pankreatitis war das häufigste nicht direkt mit der Erkrankung im Zusammenhang stehende SUE (5,1 % der Patienten).

Der pU berichtete weitere UE von besonderem Interesse, die häufig in Zusammenhang mit TKI beobachtet wurden. Dazu zählten Pleura- und Perikardergüsse, Flüssigkeitsretention, pulmonale arterielle Hypertonie und QT-Zeit-Verlängerung. Insgesamt wurde bei 30 Patienten (6,5 %) ein Pleuraerguss berichtet. Bei 14 Patienten (3,1 %) wurde der Pleuraerguss auf die Gabe von Ponatinib zurückgeführt und drei Patienten (0,7 %) erlebten einen schweren Pleuraerguss. 13 Patienten (2,9 %) erlebten einen Perikarderguss. Bei acht Patienten (1,8 %) wurde der Perikarderguss auf die Gabe von Ponatinib zurückgeführt und vier Patienten (0,9 %) erlebten einen schweren Perikarderguss. Pulmonale Hypertonie wurde bei vier Patienten beobachtet, davon bei einem Patienten als schweres UE. QT-Zeit-Verlängerungen wurden nur in sehr geringem Maße beobachtet (6 Patienten, 1,3 %). Im assessment report des CHMP wird jedoch darauf aufmerksam gemacht, dass es aufgrund unzureichender Datenerhebungsmethoden nicht vollständig möglich ist, einen Effekt von Ponatinib auf die QT-Zeit-Verlängerung auszuschießen.

Im assessment report des CHMP wurden darüber hinaus noch weitere UE von besonderem Interesse genannt: Infektionen, Blutungsereignisse und hepatische Ereignisse. Infektionen traten bei der Hälfte der Studienpopulation auf. Sie sind, wie auch Myelosuppression, ein typisches Merkmal des natürlichen Verlaufs der Leukämie. Die meisten Infektionen unter Ponatinib waren nicht-schwerwiegende Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, und Infektionen der Harnwege. Bei 15 % der Safety-Population der Studie AP24534-10-201 traten schwerwiegende Infektionen auf, vor allem Pneumonie (4,7 %). 10 Patienten (2,2 %) verstarben an Infektionen (zwei Patienten mit Pneumonie, zwei Patienten mit Sepsis, drei Patienten mit septischem Schock, jeweils ein Patient mit infektiöser Enterokolitis, Pneumocystis jirovecii und Pilzpneumonie). Im assessment report des CHMP wurden Blutungsereignisse zusammenfassend über die Studie AP24534-10-201 und die supportive Phase-I-Studie AP24534-07-101 ausgewertet. In dieser 530 Patienten umfassenden Population wurde für 25 % der Patienten mindestens ein Blutungsereignis berichtet. Bei den meisten Patienten wurden diese Ereignisse als Schweregrad 1 oder 2 klassifiziert. Die am häufigsten berichteten preferred terms waren Nasenbluten (6,6 % der Patienten), Petechien (4,2 % der Patienten), und Ekchymosen (2,8 % der Patienten). Schwerwiegende Blutungen wurden in 4,9 % der Patienten berichtet. Die Inzidenz schwerer Blutungen war höher bei Patienten mit AP-CML (8,5 %) und BP-CML sowie Ph+ ALL (10,3 %) im Vergleich zu denen mit CP-CML (1,3 %). Hirnblutungen und gastrointestinale Blutungen waren die am häufigsten berichteten schweren Blutungen sowie die am häufigsten berichteten tödlichen Blutungen. Fatale Blutungen wurden bei 1,3 % der Patienten berichtet. Von den 530 Patienten der Studie AP24534-10-201 und der supportiven Phase-I-Studie AP24534-07-101 hatten 138 Patienten (26%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis für Hepatotoxizität. 55 Patienten (10,4 %) hatten hepatotoxische Ereignisse des Schweregrads 3 oder 4.

Bezogen auf die gesamte Treated-Population der Studie AP24534-10-201 traten insgesamt 89 Todesfälle im Studienverlauf bis zum Datenschnitt am 27. April 2012 auf, wovon fünf Todes-

fälle als möglicherweise Studienmedikations-assoziiert eingestuft wurden. Die Todesursache dieser fünf Fälle waren: eine Pneumonie, eine durch Pilzinfektion induzierte Pneumonie, ein akuter Herzinfarkt, ein Herzstillstand und eine hämorrhagische Gastritis. Fatale SUE (Grad 5) umfassten infektionsbezogene Ereignisse (Pneumonie, Sepsis, septischer Schock und Fieber), kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt, Herzstillstand), Dehydration und Blutungen (intrakranielle Blutungen, hämorrhagische Gastritis, hämorrhagischer Hirninfarkt).

Im assessment report des CHMP wurde darauf hingewiesen, dass sich das Sicherheitsprofil von Ponatinib nicht wesentlich von dem anderer TKI unterscheidet. Allein Pankreatitis trat häufiger als bei anderen TKI auf, führte jedoch nur selten zu Therapieabbrüchen.

## **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Seitens der EMA werden im EPAR Myelosuppression und mit Myelosuppression assoziierte Ereignisse (wie Infektionen oder Blutungen), Pankreatitis, Hepatotoxizität, kardiale Ereignisse, vaskuläre Ereignisse, Ödeme und Flüssigkeitsretention sowie Störungen des Haut- und des Unterhautzellgewebes als unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der Behandlung mit Ponatinib oder mit anderen TKI adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten, um diese unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und/oder einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Leukämiepatienten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

## Referenzen

**Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al.** European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35): 6041-51.

**Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al.** Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii72-7.

**Brave M, Goodman V, Kaminskas E, Farrell A, Timmer W, Pope S et al.** Sprycel for Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (2): 352-359.

**Bristol-Myers Squibb.** Fachinformation SPRYCEL® 0mg/50mg/70mg/80mg/100mg/140mg Filmtabletten. 2012.

**Committee for Medical Products for Human Use (CHMP).** European Public Assessment Report (EPAR), Iclusig, Ponatinib. Stand März 2013. London EMA 2013.

**Cortes J, Hochhaus A, Hughes T, Kantarjian H.** Front-line and salvage therapies with tyrosine kinase inhibitors and other treatments in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011b; 29 (5): 524-31.

**Cortes J, Quintas-Cardama A, Jabbour E, O'Brien S, Verstovsek S, Borthakur G, et al.** The clinical significance of achieving different levels of cytogenetic response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after failure to front-line therapy: is complete cytogenetic response the only desirable endpoint? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011a; 11 (5): 421-6.

**Cortes J.** Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30 (3): 223-4.

**de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al.** Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): 3358-63.

**Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al.** International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114 (22): 1126.

**Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al.** Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 7; 355 (23): 2408-17.

**Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS et al.** Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 118 (25): 6521-8.

**Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al.** The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009; 114 (20): 4361-8.

**Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al.** Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and Dasatinib therapy. *Leukemia* 2010; 24 (7): 1299-301.

**Gökbuget N, Hauswirth AW, Kneba M, Schanz U, Ottmann O.** DGHO-Leitlinie: Akute lymphatische Leukämie (ALL) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Februar 2012. Berlin: DGHO, 2012.

**Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ et al.** Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007; 109 (10): 4143-50.

**Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius et al.** Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26 (9): 2096-102.

**Hazarika M, Jiang X, Liu Q, Lee SL, Ramchandani R, Garnett C, et al.** Tassigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (17): 5325-31.

**Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al.** Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29 (12): 1634-42.

**Hehlmann R.** How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012; 120 (4): 737-47.

**Higgins JPT, Green S (editors).** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

**Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Dölken G, et al.** DGHO-Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Oktober 2012. Berlin: DGHO, 2012.

**Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Dölken G, et al.** DGHO-Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2013. Berlin: DGHO, 2013.

**Iacobucci I, Lonetti A, Messa F, Cilloni D, Arruga F, Ottaviani E et al.** Expression of spliced oncogenic Ikaros isoforms in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: implications for a new mechanism of resistance. *Blood* 2008; 112 (9): 3847-3855

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** IQWiG Methodenpapier Version 4.0: Allgemeine Methoden. Stand September 2011. Köln: IQWiG, 2011.

**Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG, Pierce S, Cardenas-Turanzas M, Verstovsek S, Borthakur G, Ravandi F, Quintás-Cardama A, Cortes J.** Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood* 2013; 121 (24): 4867-74.

**Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al.** Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362 (24): 2260-70.

**Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S et al.** Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer* 2007; 109 (8): 1556-60.

**Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW et al.** Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012; 119 (15): 3403-12.

**le Coutre CP, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, et al.** Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008; 111: 1834-9.

**Leitner AA, Hehlmann R.** Moderne Therapie der chronischen myeloischen Leukämie. Ein Beispiel für den Paradigmenwechsel in der Hämatonkologie. *Internist* 2011; 52 (2): 209-217.

**Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F.** Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. *Curr Oncol Rep* 2012; 14 (5): 387-94.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute lymphoblastic Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Stand Januar 2012. Fort Washington: NCCN, 2012.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Stand Februar 2013. Fort Washington: NCCN, 2013.

**Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim DW, Soverini S, Müller MC et al.** Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood* 2009; 114 (26):5271-8.

**Nicolini FE, Corm S, Le QH, Sorel N, Hayette S, Bories D et al.** Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006; 20 (6): 1061-1066.

**Novartis Pharmaceuticals Corporation.** Fachinformation Tasigna® 200mg Hartkapseln. 2013.

**O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al.** Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348 (11): 994-1004.

**O'Hare T, Eide CA, Deininger M.** Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110 (2242): 2249.

**O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu, X, Eide CA, Rivera VM, Wang F et al.** AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Res* 2009; 16: 401-412.

**Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA et al.** Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007; 110 (7): 2309-15.

**Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Duhrsen U et al.** Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007; 109 (10): 2068-76.

**Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al.** The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica* 2009; 94 (2): 205-12.

**Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al.** Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica* 2008; 93 (12): 1792-6.

**Pfizer.** Fachinformation Bosulif® 100mg/500mg Fimtablettten. 2013.

**Quintas-Cardama A, Kantarijan H, Jones D, Shan J, Borthakur G, Thomas D, et al.** Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113 (25): 6315-21.

**Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F et al.** Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood* 2007; 109 (2): 497-9.

**Quintas-Cardama A, Cortes J.** Therapeutic options against BCR-ABL1 T315I-positive chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (14): 4392-9.

**Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistroni V, Perini P, Marega M et al.** Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 469-71.

**Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, et al.** Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012; 16 (22): 1-410.

**Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, et al.** Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006; 108 (5): 1478-84.

**Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al.** Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362 (24): 2251-9.

**Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al.** Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99 (10): 3530-9.

**Sawyers CL.** Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340 (17): 1330-40.

**Schrover RJ, Adena MA, Lourenco RD, Prince HM, Seymour JF, Wonder MJ.** Development of a predictive population survival model according to the cytogenetic response rate for patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (6): 1069-81.

**Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Castagnetti F, Rosti G, Bosi C et al.** Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007; 92 (3): 401-4.

**Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio et al.** Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (24): 7374-9.

**Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al.** Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006; 354 (24): 2531-41.

**Tojo A, Usuki K, Urabe A, Maeda Y, Kobayashi Y, Jinnai I, et al.** A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL. *Int J Hematol* 2009; 89: 679-88.

**Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M.** Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. *Blood reviews* 2011; 25 (3): 139-46.

**Zhou T, Commodore L, Huang WS, Wang Y, Thomas M, Keats J et al.** Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem.Biol.Drug Des* 2011; 77 (1): 1-11.

## Anhang

### Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:

#### Gesamtüberleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AP24534-10-201	Hoch	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch

#### Hämatologisches Ansprechen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AP24534-10-201	Hoch	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch

#### Molekulares Ansprechen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AP24534-10-201	Hoch	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch

## Zytogenetisches Ansprechen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AP24534-10-201	Hoch	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch

## Progressionsfreies Überleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AP24534-10-201	Hoch	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch

## Dauer des Ansprechens

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AP24534-10-201	Hoch	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Nein	Ja <sup>3)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Treated-Population (N=444): Die Treated-Population beinhaltet alle Patienten der Kohorten A bis F, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten. Die Treated-Population wurde für die Wirksamkeitsanalyse der primären als auch der sekundären und explorativen Endpunkte herangezogen. Nicht berücksichtigt wurden fünf Patienten, die Ponatinib erhielten, aber nicht den Kohorten A bis F zugeteilt werden konnten.

<sup>2)</sup> Es handelt sich um einen kombinierten klinischen Endpunkt von Krankheitsprogression und Gesamtüberleben. Die Bestandteile des Endpunkts sind nicht separat berichtet.

<sup>3)</sup> Unreife Daten aufgrund kurzer durchschnittlicher Beobachtungsdauer.