

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig[®])

ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Modul 4 B

*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.*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 01.08.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	44
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	47
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt > – RCT.....	48
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	51
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	51
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	52

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	52
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt XXX> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	59
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	61
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	63
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	65
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	73
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.3.1	Endpunkte-weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	133
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	133
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	133
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	134
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	134
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	143
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	143
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	143
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	143
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	144
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	145
4.7	Referenzliste.....	145
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		152
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		153

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	154
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	154
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	155
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – AP24534-10-201 (PACE Studie), eine einarmige Studie	157
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	188

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	15
Tabelle 4-2: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib.....	18
Tabelle 4-3: Kohorten-spezifische prä-spezifizierte Effektgrößen und erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe	18
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für die Studienbewertung	23
Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	29
Tabelle 4-6: Progressionskriterien der Ph+ ALL	33
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt XXX>	49
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt XXX> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt XXX> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	53
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt XXX>	54
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt XXX> in RCT für indirekte Vergleiche	54

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt XXX> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	57
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt XXX>	57
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt XXX> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-30: Studienpool mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	64
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-35: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib.....	73
Tabelle 4-36: Kohorten-spezifische Effektgrößen	73
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte Studien.....	74
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Mortalität.....	75
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität.....	78
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Ansprechens in Abhängigkeit der Krankheitsstadien	79
Tabelle 4-43: Operationalisierung der Progression in Abhängigkeit der Krankheitsstadien...	80
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das hämatologische Ansprechen in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Ph+ ALL, hämatologisches Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das zytogenetische Ansprechen in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Ph+ ALL, gutes zytogenetisches Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das molekulare Ansprechen in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Ph+ ALL, molekulares Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Dauer des Ansprechens in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Ph+ ALL, Dauer des Ansprechens, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Ansprechen, in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Ph+ ALL, Zeit bis zum Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das progressionsfreie Überleben in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der UE.....	95
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Ph+ ALL, behandlungspflichtige UE nach MedDRA <i>Preferred Term</i> , Auftreten bei >10 % der Studienteilnehmer oder mit Grad ≥ 3 bei mehr als einem Studienteilnehmer, n = 32, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	96
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Ph+ ALL, behandlungspflichtige SUE nach MedDRA <i>Preferred Term</i> , Auftreten bei >1 % der Studienteilnehmer oder mit Schweregrad 5, n = 32, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten: <i>Safety</i> -Population (n=449 [*]).....	105
Tabelle 4-60: UE von besonderem Interesse.....	106
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Abbruch der Ponatinib-Behandlung, <i>Safety</i> -Population (n=449 [*])	107
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse Vortherapie mit TKI [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorte E und F), Subgruppenanalyse Resistenz- oder Intoleranz-Status, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	110
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorte E und F), Subgruppenanalyse nach BCR-ABL Mutations-Status [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Alter [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Geschlecht [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorte E und F), Subgruppenanalyse nach Zeit seit Diagnose [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach geographischer Region [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Herkunft [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Ethnizität [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-72: Kohorten-spezifische Effektgrößen und erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe.....	127
Tabelle 4-73: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib.....	127
Tabelle 4-74: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib in der Zweitlinie und Drittlinie	128
Tabelle 4-75: Vergleich ausgesuchter behandlungspflichtiger UE von TKI der zweiten Generation	130
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	134
Tabelle 4-77: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib.....	139
Tabelle 4-78: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib, in der Zweitlinie und Drittlinie	139
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	142
Tabelle 4-80 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov	153
Tabelle 4-81 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	154
Tabelle 4-82 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-10-201, PACE Studie nach TREND (Ergänzende Informationen: Studienprotokoll AP24534-10-201, Studienbericht AP24534-10-201)	157
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-10-201 (PACE-Studie).	188

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Interventions- und Beobachtungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Abbildung 4-3: Zuordnungsschema zu den Kohorten A-F	70
Abbildung 4-4: Ergebnisse für Ph+ ALL, OS, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Abbildung 4-5: Ergebnisse für Ph+ ALL, PFS, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
Abs.	Absatz
AE	unerwünschte(s) Ereignis(se) (<i>adverse event(s)</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Akzelerierte Phase (<i>accelerated phase</i>)
ASZT	Allogene Stammzelltransplantation
BCR-ABL	Fusionsprotein der <i>Breakpoint Cluster Region</i> und der <i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
BP	Blastenkrise (<i>blast phase</i>)
CCyR	vollständiges zytogenetisches Ansprechen (<i>Complete Cytogenetic Response</i>)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHR	vollständiges hämatologisches Ansprechen (<i>Complete Hematologic Response</i>)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CP	Chronische Phase (<i>chronic phase</i>)
CR	vollständige Remission (<i>Complete Remission</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CyR	zytogenetisches Ansprechen (<i>Cytogenetic Response</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	Europäisches Leukämienetzwerk (<i>European Leukemia Network</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
et al.	und andere (et alii)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
Halbs.	Halbsatz
HR	hämatologisches Ansprechen (<i>Hematologic Response</i>)
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	<i>International Randomized Study of Interferon and STI571</i>
J.	Jahr
KI	Konfidenzintervall
m	männlich
M	Monat
MaHR	gutes hämatologisches Ansprechen (<i>Major Hematologic Response</i>)
max	Maximum
MCyR	gutes zytogenetisches Ansprechen (<i>Major Cytogenetic Response</i>)
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
min	Minimum
mind.	mindestens
MMR	gutes molekulares Ansprechen (<i>Major Molecular Response</i>)
MR	molekulares Ansprechen (<i>Molecular Response</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N/A	nicht verfügbar
N/R	nicht erreicht
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI- CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
n d	nicht detektiert
NEL	keine Anzeichen für Leukämie (<i>No Evidence of Leukemia</i>)

Abkürzung	Bedeutung
o. A.	ohne Angabe
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
p	p-Wert
PACE	<i>Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation</i>
PCyR	partielles zytogenetisches Ansprechen (<i>Partial Cytogenetic Response</i>)
PFS	progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie
PTs	bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Terms</i>)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
R/I	resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte(s) Ereignis(se)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Für Arzneimittel, die 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 zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [16]

Es soll der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bewertet werden. Ponatinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver 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. Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung von Ponatinib festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).

Es wird jedoch eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens vorgenommen und ggf. Patientengruppen mit einem bedeutsamen therapeutischen Zusatznutzen identifiziert und auch für diese der Zusatznutzen quantifiziert.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studien [25;26] mit den patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität*, sowie *unerwünschte Ereignisse*.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von *Ariad Pharmaceuticals Inc.* Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die durch eine Suche in dem Studienregister *clinicaltrials.gov* ergänzt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie AP24534-10-201. Aus dieser leitet sich die zugelassene Indikation und somit die Einschlusskriterien für die Studienbewertung ab (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien		Details
E1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver Leukämie, 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.
E2	Intervention	Ponatinib in der zugelassenen Dosierung 45 mg, oral, einmal täglich
E3	Vergleichstherapie	keine Einschränkung
E4	Endpunkte	Mortalität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität
E5	Studientyp	Interventionsstudie
E6	Studiendauer	nicht anwendbar

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

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [16]Daher ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, nur Abschnitt 4.4.4 auszufüllen und eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nicht durchzuführen. Um dennoch die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen, erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotenzials anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht der der Zulassung zugrunde liegenden Studie.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise:

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie AP24534-10-201 erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-G). In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erschien und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als *niedrig* eingestuft, wenn keine

Anhaltspunkte für Verzerrungen vorliegen, bei deren Behebung die Aussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des *TREND-Statements* 2004 (Items 2 bis 21) beschrieben und der Patientenfluss in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-F). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Bewertungsgrundlage bildet neben dem Studienbericht das Studienprotokoll der Studie.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der der Bewertung zugrunde liegenden Studie wurden dargestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Lebensqualität, Morbidität) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer einzigen klinischen Studie erfolgt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib bei der Ph+ ALL-Erkrankung ist die pivotale Studie AP24534-10-201 (PACE Studie). Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *unerwünschte Ereignisse*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Der Zusatznutzen von Arzneimitteln für seltene Leiden gilt gemäß 5 § 12 Nr. 1 Verfo auf Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen laut § 35a, Abs. 1 SGB V nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudie und der zur Zulassung vorgelegten Daten bewertet.

Mortalität

Die Nutzendimension *Mortalität* wurde anhand des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) operationalisiert. Es wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten. In der Zulassungsstudie AP24534-10-201 (PACE Studie, Daten cut-off 27.04.2012) sind über einen Studienzeitraum von 18 Monaten die Studienteilnehmer median 9,9 Monate nachbeobachtet worden. 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 (Abschnitt 4.3.2.3.3, Abbildung 4-4) als in

bisherigen Studien zum Gesamtüberleben von Ph+ ALL-Patienten nach Identifikation einer T315I-Mutation unter Imatinib-, oder Dasatinib-Therapie (4,9 Monate). [40] Das mediane Gesamtüberleben der kombinierten Ph+ ALL-Kohorte betrug zehn Monate (Abschnitt 4.3.2.3.3, Abbildung 4-4).

Ponatinib übt einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben aus. Dieses ist zunächst darauf zurückzuführen, dass mit Ponatinib bei ansonsten austherapierten Patienten eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht. Die hohen Raten des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens übertreffen die Raten des besten Ansprechens der Vortherapie nach Dasatinib deutlich und sprechen somit für den lebensverlängernden Effekt von Ponatinib (Tabelle 4-2).

Morbidität

Die Morbidität wurde durch das hämatologische, zytogenetische und molekulare Ansprechen (vollständiges hämatologisches Ansprechen, *Complete Hematologic Response*, CHR; gutes hämatologisches Ansprechen, *Major Hematologic Response*, MaHR; gutes zytogenetisches Ansprechen, *Major Cytogenetic Response*, MCyR; bzw. gutes molekulares Ansprechen, *Major Molecular Response*, MMR), die Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR), die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR) und das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) beschrieben. Es wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten.

Ansprechen, DOR, TTR

Das Erreichen eines guten hämatologischen Ansprechens bzw. der Erhalt dessen, ist von maßgeblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf der Ph+ ALL-Patienten. Jegliche Verschlechterung des hämatologischen Status ist mit einer höheren Krankheitslast, wie beispielsweise ausgeprägter Fatigue sowie erhöhter Infektions- und Blutungsneigung, assoziiert.

Ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung der Ph+ ALL ist daher die rasche Verminderung der Krankheitslast, die Wiederherstellung der normalen Hämatopoese und die Eradikation des Tumors. Auch in klinischen Leitlinien spielen die Ansprechraten eine zentrale Rolle bei der Abschätzung der Prognose und der Verlaufskontrolle der jeweils gewählten Behandlung (Abschnitt 4.2.5.2). [2]

Nach Ponatinib-Gabe waren die Ansprechraten nicht nur hoch (MaHR und MCyR, Tabelle 4-2) und überstiegen deutlich sowohl die Raten des besten Ansprechens der letzten Vortherapie mit Dasatinib (Tabelle 4-2) als auch die prä-spezifizierten statistischen Grenzen (Tabelle 4-2), sondern auch die Dauer des Ansprechens gegenüber den bisher veröffentlichten Daten war verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für Ph+ ALL-Studienteilnehmer, nach sechs Monaten in einem MCyR zu verbleiben, betrug 23,1 %. Die Wahrscheinlichkeit, nach sechs Monaten in einem MaHR zu verbleiben, betrug bei Ph+ ALL-Studienteilnehmern 35,9 %. Die Ph+ ALL-Studienteilnehmer sprachen früh auf die Behandlung an. Das MaHR, MCyR und MMR wurde

bei Therapieansprechern der Ph+ ALL-Kohorten nach 20,0 Tagen (11,0-168,0 Tage), nach 30,0 Tagen (27,0-112,0 Tage) bzw. 56,0 Tagen (56,0-59,0 Tage) erreicht.

Tabelle 4-2: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib

Kohorte*	Beste Ansprechrate der letzten Vortherapie mit einem Dasatinib enthaltenden Regime**	Erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe***
Ph+ ALL		
Ph+ ALL gesamt MCyR	10 % (3/30)	46,9 % (15/32)
Ph+ ALL gesamt MaHR	16,7 % (5/30)	40,6 % (13/32)
Ph+ ALL R/I MaHR	30,0 % (3/10)	50,0 % (5/10)
Ph+ ALL T315I MaHR	10,0 % (2/20)	36,4 % (8/22)
<p>*Die Studie AP24534-10-201 wurde so geplant und durchgeführt, dass BP-CML-Patienten und Ph+ ALL-Patienten den gleichen Kohorten zugeteilt wurden. Für die hier durchgeführte Auswertung der Ergebnisse sind diese Patienten aber analog der Anwendungsgebiete separat dargestellt und beschrieben.</p> <p>**Beste Ansprechraten zu vorheriger Dasatinib-Therapie, Nenner enthält nur Patienten, die Dasatinib in der Vortherapie erhalten haben, Quelle: CSR AP-24534-10-201, Tabellen 11-10, 11-11, 11-29, Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.1.4.1.1, 14.1.4.1, Datenstand: 27.04.2012 [7;9]</p> <p>***Quelle CSR AP24534-10-201 Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.2.4.1.2 und 14.2.7.1.2, Datenstand: 27.04.2012 [7;9], medianer Beobachtungszeitraum 9,9 Monate, Nenner enthält alle Patienten unabhängig von der TKI-Vortherapie mit Ausnahme der R/I-Kohorten. MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib</p>		

Tabelle 4-3: Kohorten-spezifische prä-spezifizierte Effektgrößen und erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe

Kohorte	Erkrankung	Einschlusskriterium	Primärer Endpunkt	Mindestansprechrate	Alternative Ansprechrate	Erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe**
E*	Ph+ ALL	R/I	MaHR	10,0 %	30,0 %	50,0 % (5/10)
F*	Ph+ ALL	T315I	MaHR	10,0 %	30,0 %	36,4 % (8/22)
<p>*Die Studie 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 sind diese Patienten aber analog der Anwendungsgebiete separat dargestellt und beschrieben.</p> <p>**Quelle CSR AP24534-10-201, Datenstand: 27.04.2012 [7;9], mediane Beobachtungsdauer 9,9 Monate. MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.</p>						

PFS

In den Ph+ ALL-Kohorten wurde zum Zeitpunkt der Datenanalyse (27.04.2012) der Median des PFS nach 14,0 Wochen (0,1-46,1 Wochen) erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines PFS nach sechs Monaten wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik auf 24,8 % geschätzt.

Unerwünschte Ereignisse

Aus der Pathophysiologie der Erkrankung und dem Wirkungsmechanismus des Arzneistoffes leiten sich in jedem Krankheitsstadium die hämatologischen unerwünschten Ereignisse ab, die sich als Thrombozytopenie ($\geq 20\%$), Neutropenie ($\geq 20\%$) und Anämie manifestieren. Fast alle Studienteilnehmer hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (99 %, wovon 92 % als Studienmedikations-assoziiert eingestuft wurden). Zu den am häufigsten vorkommenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) gehören Hautreaktionen, wie ein Hautausschlag oder trockene Haut, Kopfschmerzen, Obstipation, Fatigue, Pyrexie, Gelenkschmerzen und Übelkeit, die aber gut kontrollierbar sind und keine Dosisanpassung von Ponatinib oder ein Absetzen der Medikation verursachten. Auch Abdominale Schmerzen wurden in mehr als 20 % aller Studienteilnehmer beobachtet. 50,6 % der gesamten Studienpopulation hatten mindestens ein SUE. 22 % der Studienteilnehmer wiesen ein Studienmedikations-assoziiertes SUE auf, das häufigste war eine Pankreatitis (5,1 %). Insgesamt starben 29 Studienteilnehmer innerhalb von 30 Tagen nach Medikationsabbruch. Fünf dieser Todesfälle wurden als möglicherweise Studienmedikations-assoziiert eingestuft. Durch die Schwere des Krankheitsbildes bedingt ist eine hohe Anzahl Ph+ ALL-Studienteilnehmer im Verlauf der PACE-Studie verstorben (17 von 32 Studienteilnehmern).

Da Ponatinib ein Wirkstoff aus der Klasse der TKI ist, sind die UE von besonderem Interesse, die auch bei TKI der ersten und zweiten Generation auftreten und somit einen Klasseneffekt darstellen. Diese sind Thrombozytopenie, Neutropenie, Pleura- und Perikardergüsse, Pankreatitis, Flüssigkeitsretention, pulmonale arterielle Hypertonie und QT-Zeit-Verlängerung. Der überwiegende Teil dieser UE wurde nach Ponatinib-Gabe nur in sehr geringen Raten beobachtet (Tabelle 4-60). Diese Raten sind vergleichbar mit den Häufigkeiten unter Dasatinib-Therapie. [13]

Die Beobachtungen zu den unerwünschten Wirkungen reflektieren die Demographie der Studienpopulation: das fortgeschrittene Alter, die starke Vorbehandlung, die lange Zeitspanne seit der Leukämie-Diagnose und die vorangegangene Resistenz oder Intoleranz gegenüber früheren Therapien. Generell sind die durch Ponatinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum der anderen zugelassenen TKI. Dies ist vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Ponatinib-Studienpopulation als positiv zu bewerten. Da die Studie zu Ponatinib nicht-kontrolliert war, ist eine Aussage zu einem direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe nicht möglich.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten, die resistent gegenüber Dasatinib sind, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, stehen, ausgenommen von der optimalen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*), der Chemotherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT), keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Die Ph+ ALL ist durch Chemotherapie allein nur in seltenen Fällen heilbar, und auch das Langzeit-Gesamtüberleben ist mit 10 bis 20 % gering. [21] Für die potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation sind in der Literatur Zehnjahres-Überlebensraten von 54 % bei Patienten in erster kompletter Remission (CR) bei HLA-kompatiblen Geschwisterspendern beschrieben. [37] Diese ist jedoch einerseits abhängig vom Vorhandensein eines geeigneten Spenders, und andererseits limitieren Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität aufgrund der Toxizität dieser Behandlungsoption die Anzahl an Patienten, welche dieses Verfahren erhalten können. [22] Diese therapeutische Option ist daher nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar. Gerade für diese Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf zur effektiven Behandlung ihrer Erkrankung. Das Gleiche gilt für Patienten mit Intoleranz gegenüber Dasatinib und Patienten für die die Behandlung mit Imatinib keine geeignete Therapieoption darstellt.

Über die oben erwähnten Optionen hinaus gibt es derzeit auf dem deutschen Markt kein für dieses spezielle Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel.

Ponatinib wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuten 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, zugelassen. Dadurch steht in dieser Indikation mit Ponatinib eine medikamentöse Therapieoption mit einer bisher nicht erreichten Wirksamkeit und einem mit Dasatinib vergleichbaren Sicherheitsprofil zur Verfügung.

Aufgrund der Stärke des Effektes von Ponatinib hinsichtlich des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens als prädiktive Faktoren des Gesamtüberlebens, der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese, sowie der überwiegenden Konsistenz der Ergebnisse über die Subgruppen hinweg, der Plausibilität der Ergebnisse und des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses [15], 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). [33]

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Ponatinib für 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, *erheblich*.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [16]

Es soll der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bewertet werden. Ponatinib ist zugelassen in 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. Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung von Ponatinib festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).

Es wird jedoch eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens vorgenommen und ggf. Patientengruppen mit einem bedeutsamen therapeutischen Zusatznutzen identifiziert und auch für diese der Zusatznutzen quantifiziert.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studien [25;26] mit den patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* sowie *unerwünschte Ereignisse*.

Mortalität wird als Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) operationalisiert.

Die Nutzendimension *Morbidität* ist durch das zytogenetische Ansprechen (*Cytogenetic Response*, CyR), das hämatologische Ansprechen (*Hematologic Response*, HR), das molekulare Ansprechen (*Molecular Response*, MR), das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), die Dauer bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR) operationalisiert. Daten zur *Lebensqualität* wurden in der pivotalen Studie nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse werden nach Häufigkeit und Schwere sowie nach solchen von besonderem Interesse (*AE of Special Interest*) dargestellt.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden Studie AP24534-10-201. Es handelt sich um eine einarmige, nicht-kontrollierte klinische Phase-II-Studie. Die Wahl des Studiendesigns erfolgte in Absprache mit den Zulassungsbehörden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

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

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie AP24534-10-201. Aus dieser leitet sich das Label und somit die Einschlusskriterien für die Studienbewertung ab (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphblastenleukämie (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.	konsistent mit der Fachinformation Iclusig®[8]
Intervention	Behandlung mit Ponatinib in der zugelassenen Dosierung 45 mg, oral, einmal täglich	Zulassungsstatus
Vergleichstherapie	keine Einschränkung	Zulassungsstudie von Ponatinib war nicht-kontrolliert
Endpunkt(e)	Mortalität Morbidität Unerwünschte Wirkungen Lebensqualität	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5, Absatz 2 VerfO
Studientyp	Interventionsstudien	Bewertung von Orphan Drugs anhand der Zulassungsstudie [25;26]
Studiendauer	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Eine solche ist nicht zielführend und entspricht nicht der wissenschaftlichen Methodologie. Im Gegensatz zu einer prospektiv geplanten Datenerhebung ist zum Zeitpunkt der Planung eines Nutzendossiers nicht bekannt, welche Messinstrumente in den zu einem späteren Zeitpunkt aufzufindenden Studien verwendet werden. Von Relevanz ist vielmehr die Frage, wie die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* in der der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie operationalisiert werden (Tabelle 4-39, Tabelle 4-41, Tabelle 4-42, Tabelle 4-43).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens zwölf Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [16] Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, nur Abschnitt 4.4.4 und, wo notwendig, weitere Abschnitte des Modul 4 auszufüllen.

Die Zulassung von Ponatinib (Iclusig®) erfolgte weder in Deutschland noch inner- bzw. außerhalb Europas zu einem Zeitpunkt, der mehr als zwölf Monate vor dem Datum der Dossiereinreichung lag (Zulassung durch die FDA am 14.12.2012). [54] Es wurde daher keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [25;26] Daher ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, nur Abschnitt 4.4.4 und, wo notwendig, weitere Abschnitte des Modul 4 auszufüllen. Um eine Vollständigkeit der zur Bewertung von Ponatinib hinzugezogenen Studien zu gewährleisten, wurde dennoch eine Suche in Studienregistern durchgeführt.

Da es sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende einarmige Studie handelt, die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht bestimmt werden kann, wurde bei der Suche in den Studienregistern keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden das Studienregister *clinicaltrials.gov*, nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Eine systematische Suche ist in *clinicaltrials.gov* nicht möglich. Aus diesem Grund wurde ohne Einschränkungen mit den Stichworten „Ponatinib“ bzw. „Iclusig“ und der Substanzbezeichnung AP24534 gesucht. Die Treffer wurden nach MS-Excel exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken. Die Studienstrategie ist in Anhang 4-B aufgeführt.

Zur Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens für Ponatinib wurde die der Zulassung zugrunde liegende einarmige, offene, nichtrandomisierte Studie AP24534-10-201 herangezogen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche:

Die Zulassung von Ponatinib (Iclusig[®]) erfolgte weder in Deutschland noch inner- bzw. außerhalb Europas zu einem Zeitpunkt, der mehr als zwölf Monate vor dem Datum der Dossiereinreichung lag (Zulassung durch die FDA am 14.12.2012). [54] Es wurde daher keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammen gestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-4) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

In *clinicaltrials.gov* mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: *ponatinib* oder *AP-24534* oder *iclusig* [Search Terms].

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [25;26] Daher ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, nur Abschnitt 4.4.4 auszufüllen und eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nicht durchzuführen. Um dennoch die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen, erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotenzials anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht der der Zulassung zugrunde liegenden Studie.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Es wird bei einarmigen, unkontrollierten Studien gemäß dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 jeweils von einem hohen Verzerrungspotenzial sowohl bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- als auch Endpunktebene ausgegangen. [33]

Die Bewertung des Verzerrungspotentials ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Zulassungsstudie AP24534-10-201 methodologisch nur eingeschränkt möglich. Dennoch wird die Bewertung soweit wie möglich nach folgenden Aspekten durchgeführt.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene (Anhang 4-G).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll und im Studienbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution,

Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und -Durchführung der Methodik und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG ableiten zu können.

Wenn mehrere Studien für eine Fragestellung vorlagen, wurde geprüft, ob eine Konsistenz der Ergebnisse durch gleichgerichtete Effekte vorlag. Die Effekte wurden dann als gleichgerichtet angesehen, falls eine quantitative Zusammenfassung in einer Meta-Analyse aufgrund einer geringen Heterogenität als sinnvoll erachtet und durchgeführt wurde und die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Gesamteffekt aufwies. Falls eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar war, wurden die Effekte dann als gleichgerichtet eingestuft, wenn in einer qualitativen Zusammenfassung die Effektrichtung des Großteils der Studien (Gesamtgewicht in einer Meta-Analyse von mind. 80 %) dieselbe war und die Effekte dieser Studien mehrheitlich (mind. 50 % Gesamtgewicht) statistisch signifikant waren.

Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

Aussage	Anforderung		
	Anzahl Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	≥2	mehrheitlich hoch	gleichgerichtet
Hinweis	≥2	mehrheitlich mäßig	gleichgerichtet
	1	hoch	statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥2	mehrheitlich gering	gleichgerichtet
	1	mäßig	statistisch signifikant

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Evidenzlage von AP24534-10-201 wurde anhand der Items 2 bis 21 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-F beschrieben. [19] Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel und der Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahlberechnung, Verblindung, statistische Methoden) anhand der Items 2 bis 11 des TREND Statements dargelegt. Die Beschreibung des Patientenflusses erfolgte mittels Item 12 des TREND Statements. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-31, Tabelle 4-32, Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie AP24534-10-201 finden sich in Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34 sowie eine graphische Darstellung zu den Studienpopulationen im Anhang 4-F.

Patientenrelevanz:

Um das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der patientenrelevanten Zielkriterien zu bewerten, wird nachfolgend die Patientenrelevanz der einzelnen Effektparameter der Zulassungsstudie AP-24534-10-201 erläutert.

Mortalität

Zur Operationalisierung der Mortalität wurde der Endpunkt Gesamtüberleben erhoben. Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und primäres Ziel der ärztlichen Therapie. In der Studie mit Ponatinib wird das Gesamtüberleben als zeitliches Intervall von der ersten Anwendung Ponatinib bis zum Eintreten des Todes des Patienten, unabhängig vom Grund des Versterbens, dargestellt.

Eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist ein harter und patientenrelevanter Endpunkt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht als Zielkriterium evaluiert.

Morbidität

Die Bewertung des Effektes von Ponatinib auf die Morbidität wurde anhand der Anteile Patienten (jeweils an der Kohortenpopulation) mit

- zytogenetischem Ansprechen (gut, zusammengesetzt aus: partiell und vollständig)
- hämatologischem Ansprechen (gut) und
- molekularem Ansprechen (gut)

sowie

- einem progressionsfreien Überleben,
- der Dauer des Ansprechens (zytogenetisch, hämatologisch, molekular),

- der Zeit bis zum Ansprechen (zytogenetisch, hämatologisch, molekular) und
- unerwünschten Ereignissen

durchgeführt.

Ansprechraten, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen

Die hämatologischen, zytogenetischen, und molekularen Ansprechraten sind definiert als der Anteil der behandelten Patienten an der ITT-Studienpopulation, der nach Studienbeginn und während des Beobachtungszeitraumes ein entsprechendes Ansprechen aufwies.

Die Ph+ ALL gehört wie 95 % der CML-Erkrankungen [17;31] zu den Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämien. Die Therapie der Patienten mit Ph+ ALL unterscheidet sich maßgeblich von der Therapie Ph- ALL-Patienten. Patienten mit positivem BCR-ABL-Nachweis erhalten von Therapiebeginn an einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) in Kombination mit oder ohne Chemotherapie. Durch den Einsatz der TKI hat sich die Prognose der Ph+ ALL verbessert. [22;45]

Aufgrund des akuten Verlaufs der Ph+ ALL ist es primäres Therapieziel eine komplette hämatologische Remission (*Complete Remission*, CR) bzw. ein vollständiges hämatologisches Ansprechen zu induzieren, um die Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT) zuführen zu können. [22] Patienten mit Ph+ ALL sind meist älter als 60 Jahre [28] und bei diesen ist eine ASZT aufgrund der mit dieser Therapieoption einhergehenden Komplikationen häufig nicht anwendbar. [46] Ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung der Ph+ ALL ist daher die rasche Verminderung der Krankheitslast, die Wiederherstellung der normalen Hämatopoese, die Eradikation des Tumors und ein damit einhergehend verbessertes Gesamtüberleben.

Die Wahl des hämatologischen Ansprechens als primärer klinischer Endpunkt ist dabei kongruent mit entsprechenden Empfehlungen in den klinischen Leitlinien des NCCN und der DGHO. [2;29] Das Ausmaß des Ansprechens beeinflusst die Therapieentscheidungen des Arztes und ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Aus den dargestellten Gründen ist eine Remission bei der Ph+ ALL, abgesehen von der bedeutenden Rolle, die dieses bei Therapieentscheidungen spielt, aus klinischer Sicht ein nicht ausreichend validierter Surrogatparameter für das Gesamtüberleben. Es ist jedoch vor diesem Hintergrund zu berücksichtigen, dass eine Validierung, die den entsprechenden Kriterien zur Beurteilung der Validität von Surrogatparametern in der Onkologie entspricht [34], aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen aus epidemiologischen und methodischen Gründen nicht möglich ist. Dass sich ein gutes Ansprechen prognostisch für ein relativ längeres Überleben erweist, erscheint jedoch hinreichend plausibel, da eine höhere Remissionsrate mehr Patienten ermöglicht einer ASZT zugeführt zu werden. [22] Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine höhere CR nach Gabe des TKI Imatinib auch ohne darauffolgende ASZT das Gesamtüberleben von Ph+ ALL-Patienten verbessert. Patienten

ohne Imatinib wiesen in der Induktionsphase eine CR-Rate von 67 % auf, das Fünfjahres-Gesamtüberleben ohne ASZT betrug 19 %. Patienten mit Imatinib erreichten in der Induktionsphase eine CR-Rate von 80 % und das Fünfjahres-Gesamtüberleben betrug 28 %. [23] Es somit höchst wahrscheinlich, dass eine frühe und dauerhafte CR als prognostischer Faktor für ein verlängertes Gesamtüberleben von Ph+ ALL-Patienten angesehen werden kann.

Die Ansprechraten des hämatologischen Ansprechens (HR), des zytogenetischen Ansprechens (CyR) und des molekularen Ansprechens (MR) werden daher in der Literatur auch als *Early Surrogate Markers of Survival* bezeichnet [11] und routinemäßig bei klinischen Studien der Ph+ ALL [46], auch mit TKI der zweiten Generation [12;52], als klinische Endpunkte zur Messung der Effekte eingesetzt.

Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Intervall vom ersten Entsprechen der Anforderungskriterien für die Ansprechrate bis zur Progression der Erkrankung, zensiert wurde am letzten Zeitpunkt für den noch alle Kriterien der jeweiligen Ansprechrate erfüllt waren.

Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Intervall von der ersten Dosis Ponatinib bis zum Zeitpunkt, an dem die Kriterien des Ansprechens das erste Mal erfüllt waren; zensiert wurde bei der letzten Analyse der entsprechenden Kriterien.

Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)

Das PFS ist ein kombinierter klinischer Endpunkt aus dem Gesamtüberleben und der Progression der Erkrankung. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens bemisst sich aus dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis zu der ersten Dokumentation der Progression der Erkrankung oder des Todeseintritts. Die Progressionskriterien sind in Tabelle 4-6 dargestellt. Aus methodischer Sicht lassen sich aus dem PFS verzerrungsfrei Informationen über das Nutzen-Risikoverhältnis ableiten, da es sowohl die klinische Aktivität als auch Morbidität beinhaltet.

Tabelle 4-6: Progressionskriterien der Ph+ ALL

Krankheitsstadium	Progressionskriterien
Ph+ ALL	<ul style="list-style-type: none"> • Tod • Ansteigende Anzahl von Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine 4-wöchige Zeitspanne
Quelle: [7;52]	

Unerwünschte Ereignisse

Neben den erwünschten therapierelevanten Wirkungen üben Arzneimittel auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte

Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Abweichungen von Laborparametern, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen hingegen nicht notwendigerweise ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Mit Blick auf die Bewertung des medizinischen Nutzens sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (*Adverse Events*, AE) aus zwei Gründen patientenrelevant. Zum einen kann ihr Auftreten zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Aus gesellschaftlicher Sicht sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. deren Behandlung darüber hinaus mit einem erheblichen Ressourcenmehrverbrauch verbunden. Zum anderen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen die *Compliance* vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen aber auch speziell im Hinblick auf Chemotherapeutika können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden, während mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und einer Progression der Grunderkrankungen auftreten können.

Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ponatinib wird in hämatologische und nicht-hämatologische UE unterschieden. Aus der Genese der Erkrankung und dem Wirkungsmechanismus von Ponatinib leiten sich die hämatologischen unerwünschten Wirkungen ab, die sich als Thrombozytopenie ($\geq 20\%$ =Anteil Studienteilnehmer der gesamten Studienpopulation, n=449, Datenstand 27.04.2012 mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 9,9 Monaten), Neutropenie und Anämie manifestieren. Zu den üblichen und am häufigsten vorkommenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) gehören Hautreaktionen, wie ein *Rash* oder trockene Haut, die aber gut kontrollierbar sind und keine Dosisanpassung von Ponatinib oder ein Absetzen der Medikation verursachen. Auch abdominale Schmerzen wurden in mehr als 20 % der Studienteilnehmer beobachtet.

Die insgesamt häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen ($\geq 1\%$), waren Pankreatitis (5,1 %), Thrombozytopenie (1,8 %), erhöhte Lipasewerte (1,3 %), Anämie (1,3 %), Diarrhöe (1,1 %), Neutropenie (1,1 %), Panzytopenie (1,1 %), febrile Neutropenie (1,1 %) und Fieber (1,1 %). Dosisanpassungen wurden nur bei Pankreatitis und Myelosuppression vorgenommen. [7] Im Allgemeinen sind die durch Ponatinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum von schon zugelassenen TKI, was vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Ponatinib-Studienpopulation als positiv bewertet werden kann. Da die Studie zu Ponatinib nicht-vergleichend war, ist eine Aussage zu einem direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe nicht möglich.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [16] Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1, Satz 1, nur Abschnitt 4.4.4 und, wo notwendig, weitere Abschnitte des Modul 4 auszufüllen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer einzigen klinischen Studie erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden).[16] Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, nur Abschnitt 4.4.4 und, wo notwendig, weitere Abschnitte des Modul 4 auszufüllen.

Da die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens auf der Zulassungsstudie und damit auf einer einzigen Studie basiert [25;26], ist die Durchführung von Sensitivitätsanalysen, die methodische Einflussfaktoren zwischen mehreren Studien hinsichtlich der Robustheit der Ergebnisse identifizieren soll, methodisch nicht möglich.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden

Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Interaktionstests sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich. Bei einer ein-armigen Interventionsstudie ist eine Differenzierung zwischen einer potentiellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prädiktiven Faktor oder unterschiedlicher Basisrisiken nicht möglich. Aus diesem Grund sind die im Ergebnisteil präsentierten Subgruppenresultate vorsichtig zu interpretieren.

Vergleiche der geplanten Subgruppen wurden mittels *Fisher's Exact Test* durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist. Die Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte zytogenetisches, hämatologisches und molekulares Ansprechen und die Zeit bis zum Ansprechen geplant und durchgeführt.

Eine Konstanz der Resultate hinsichtlich prädiktiver Faktoren über Subgruppen hinweg ist als positiv zu werten (Abschnitt 4.3)

Im Studienprotokoll wurden folgende Stratifizierung der Subgruppen und Trennpunkte für die Altersklassen festgelegt:

- Alter (18-44 Jahre, 45-65 Jahre und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Herkunft (USA/Kanada, Europa/Australien, Asien)
- Ethnizität (hispanisch, nicht-hispanisch)
- ECOG-Performance-Status (0, 1, 2)
- 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)
- Resistenz- und Intoleranz-Status (resistent gegen Dasatinib oder Nilotinib, intolerant gegen Dasatinib oder Nilotinib)
- BCR-ABL-Mutations-Status (keine Mutation, T315I-Mutation, T315I plus zusätzliche Mutation(en), Mutation aber nicht T315I-Mutation)
- Zeitspanne seit Diagnosestellung ($\leq 3,29$ Jahre, 3,29 - 9,09 Jahre, $> 9,09$ Jahre)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Das Studiendesign der pivotalen Studie AP24534-10-201 ist nicht-kontrolliert und macht dadurch keinen adjustierten indirekten Vergleich möglich (Evidenzstufe 4). Deshalb wurden indirekte Vergleiche nicht durchgeführt.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [16] Daher ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, ist nur Abschnitt 4.4.4 und, wo notwendig, weitere Abschnitte des Modul 4 auszufüllen.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib erfolgt auf Grundlage der pivotalen Studie AP24534-10-201 mit einem einarmigen, offenen, nichtrandomisierten Studiendesign.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib wird in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben und in Abschnitt 4.4.4 bewertet.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im

Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	Abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

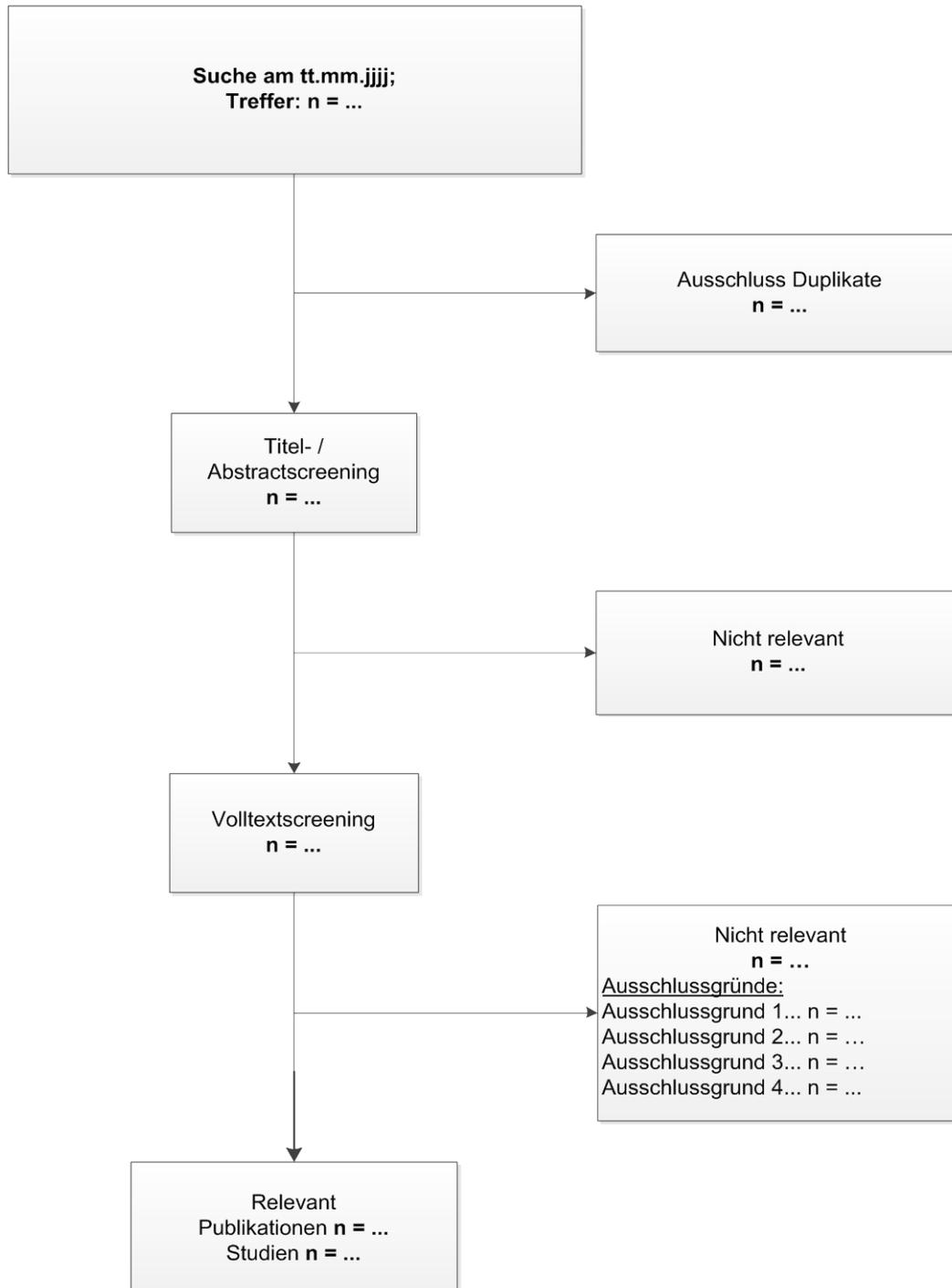


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [Zitate], clinicalstudyresults.org [Zitate]	ja	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Ergebnisse der Recherche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Bei den Rechercheergebnissen handelt es sich nicht um RCTs.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
nicht zutreffend			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter	Geschlecht	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
Gruppe		(Jahre)	w /m (%)	
nicht zutreffend				

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

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt XXX>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt XXX> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt XXX> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend (Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib im Anwendungsgebiet erfolgt nicht auf Grundlage von RCT).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe

durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt XXX> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt XXX>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt XXX> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend				>		

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt XXX> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend	

Es wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib hinzugezogen, deshalb nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Es wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib hinzugezogen, deshalb nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Studien aus der Suche in Studienregistern

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
nicht zutreffend						

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt XXX>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt XXX> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
nicht zutreffend				

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II

herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie in einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [14]

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer*	Therapiearme
AP-24534-10-201 (NCT01207440)	ja	laufend	120 Monate	Ponatinib
AP24534-07-101 (NCT00660920)	ja	laufend	120 Monate	Ponatinib
2012-0669 (NCT01746836)	nein	laufend	72 Monate	Ponatinib
AP24534-11-106 (NCT01667133)	nein	laufend	72 Monate	Ponatinib
2012-0074 (NCT01570868)	nein	laufend	48 Monate	Ponatinib
2011-0030 (NCT01424982)	nein	laufend	48 Monate	Ponatinib
AP24534-12-301 (NCT01650805)	nein	laufend	108 Monate	Ponatinib, Imatinib
Quelle: <i>clinicaltrials.gov</i> (Suchzeitpunkt: 10.06.2013) *erwartete Studiendauer, da die Studien laufend sind.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus Tabelle 4-27 beziehen sich auf den Stand vom 10.06.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AP24534-07-101 (NCT00660920)	Es handelt sich um eine Phase-I-Dosisfindungsstudie. Die Studienpopulation entspricht nicht der betrachteten Patientenpopulation.*
2012-0669 (NCT01746836)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei <i>Orphan Drugs</i> auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.*
AP24534-11-106 (NCT01667133)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei <i>Orphan Drugs</i> auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.*
2012-0074 (NCT01570868)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei <i>Orphan Drugs</i> auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.*
2011-0030 (NCT01424982)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei <i>Orphan Drugs</i> auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.*
AP24534-12-301 (NCT01650805)	Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei <i>Orphan Drugs</i> auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.*
Quelle: <i>clinicaltrials.gov</i> (Suchzeitpunkt: 10.06.2013) * [25;26]	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu

indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

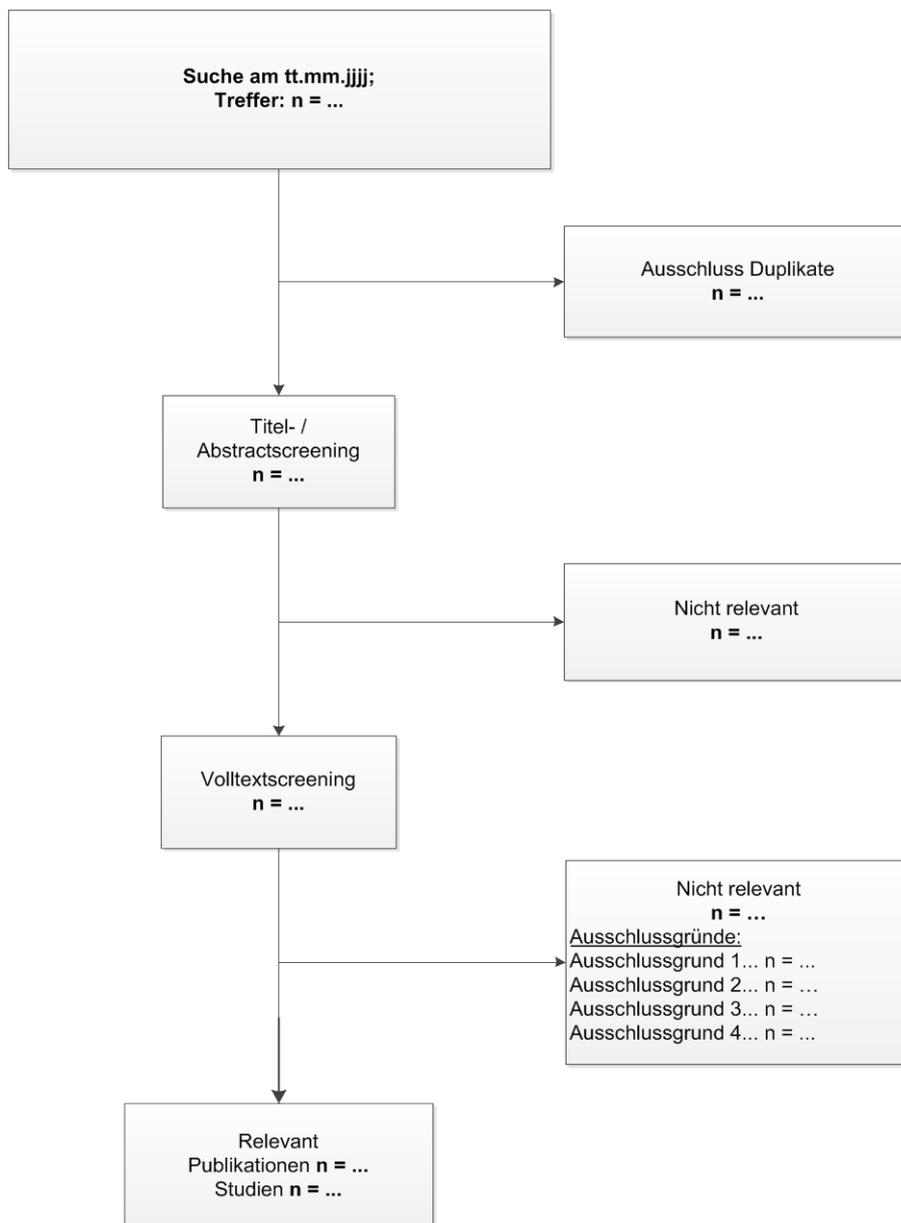


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Interventions- und Beobachtungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend, da Ponatinib weder in Deutschland noch innerhalb oder außerhalb von Europa länger als zwölf Monate zugelassen ist (die Erstzulassung in den USA erfolgte am 14.12.2012). [54]

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (Tabelle 4-27) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
A pivotal phase 2 trial of ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia (CML) and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL).	clinicaltrials.gov [NCT01207440 (clinicaltrials.gov) [1]	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ist bei *Orphan Drugs* ausschließlich auf Grundlage der Zulassungsstudien durchzuführen. [25;26] Grundlage der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib im Anwendungsgebiet ist die Studie AP24534-10-201.

Die Suche in Studienregistern ergab über die Zulassungsstudie hinaus keine weitere Publikation bzw. keine Studie mit Ergebnissen mit Relevanz für die Nutzenbewertung.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für

das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-30: Studienpool mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
Zulassungsstudie						
AP24534-10-201	ja	ja	nein	ja [7]	ja [clinicaltrials.gov (NCT01207440)]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ist bei *Orphan Drugs* ausschließlich auf Grundlage der Zulassungsstudien durchzuführen. [25;26] Grundlage der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib im Anwendungsgebiet ist die Studie AP24534-10-201.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AP24534-10-201	Einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II	Patienten ab 18 Jahren, die an Ph+ ALL leiden, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib sind, oder diese Wirkstoffe nicht vertragen oder bei welchen eine T315I-Mutation vorliegt.	Ponatinib 45 mg, einmal täglich oral in Tablettenform Gesamtstudienpopulation n=449*, Ph+ ALL n=32	Bis zum Datenstand am 27.04.2012: 18 Monate Geplantes Studienende: 2020 Nachbeobachtung: Kontrolle des Patienten alle 12 Wochen ± 2 Wochen bis zum Behandlungsende oder Tod des Patienten.	68 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Kanada, Frankreich, Italien, Südkorea, Großbritannien, USA, Niederlande, Spanien und Schweden. Studienbeginn: 21.09.2010	Primäre Endpunkte (gutes hämatologisches Ansprechen) Sekundäre Endpunkte: Gutes molekulares Ansprechen bestätigtes zytogenetisches Ansprechen vollständiges hämatologisches Ansprechen (Kohorte A, B) Dauer des Ansprechens Zeit bis zum Ansprechen PFS OS Sicherheitsvariablen: unerwünschte Ereignisse Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
<p>Quelle: Studienbericht AP24534-10-201, Appendix, Abschnitt 14, Tabelle 14.1.4.1.1, Datenstand 27.04.2012 [7] *Gesamtstudienpopulation, 5 (1,1 %) zusätzliche Studien-teilnehmer in CP-CML (3) und AP-CML (2) wurden keiner Kohorte zugeordnet, aber behandelt und in die Auswertung der Sicherheitsvariablen der Gesamtpopulation (449) mit eingeschlossen, nicht aber in die Kohortenauswertung (Abbildung 4-3). CML: Chronische Myeloische Leukämie, OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben), PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)</p>						

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
AP24534-10-201	45 mg Ponatinib, einmal täglich, oral als Filmtablette	nicht zutreffend
Quelle: Studienbericht AP24534-10-201 [7]		

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n	Stadium n (%)	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Gewicht (kg) MW (SD)	Körpergröße (cm) MW (SD)	ethnische Gruppe n (%)
AP24534-10-201 Ponatinib	449*	Ph+ ALL: 32 (7,1 %) Ph+ ALL R/I (Kohorte E): 10 (2,2) Ph+ ALL T315I (Kohorte F): 22 (4,9)	55,8 (15,73)* Median: 59,0* Spanne: 18-94* Ph+ ALL R/I: 49,2 (20,41) Median: 53,5 Spanne: 20-74 Ph+ ALL T315I: 54,8 (18,78) Median: 63,0 Spanne: 23-80	weiblich: 211 (47,0)* männlich: 238 (53,0)* Ph+ ALL R/I: weiblich: 4(40,0) männlich: 6 (60,0) Ph+ ALL T315I: weiblich: 8 (36,4) männlich: 14 (63,6)	77,2 (18,91)* Median: 74,7* Spanne: 40-175* Ph+ ALL R/I: 75,0 (15,02) Median: 75,4 Spanne: 53-96,4 Ph+ ALL T315I: 71,5 (18,72) Median: 68,0 Spanne: 47,2-112	169,3 (10,04)* Median: 169* Spanne: 145-200* Ph+ ALL R/I: 168,4 (10,57) Median: 168,8 Spanne: 153,6-189 Ph+ ALL T315I: 170,7 (9,98) Median: 171,5 Spanne: 154-189,2	amerikanisch/ alaskisch: 2 (0,4)* asiatisch: 59 (13,1)* afroamerikanisch: 25 (5,6)* weiß: 352 (78,4)* unbekannt: 8 (1,8)* andere: 3 (0,7)* Ph+ ALL R/I: amerikanisch/ alaskisch: 0 (0,0) asiatisch: 0 (0,0) afroamerikanisch: 0 (0,0) weiß: 10 (100,0) unbekannt: 0 (0,0) andere: 0 (0,0) Ph+ ALL T315I: amerikanisch/ alaskisch: 0 asiatisch: 1 (4,5) afroamerikanisch: 0 (0,0)

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

Studie Gruppe	n	Stadium n (%)	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Gewicht (kg) MW (SD)	Körpergröße (cm) MW (SD)	ethnische Gruppe n (%)
							weiß:21 (95,5) unbekannt:0 (0,0) andere:0 (0,0)
<p>Quelle: Studienbericht AP24534-10-201, Appendix, Abschnitt 14, Tabellen 14.1.4 und 14.1.4.1, Datenstand vom 27.04.2012 [7] *Gesamtstudienpopulation, 5 (1,1 %) zusätzliche Studienteilnehmer in CP-CML (3) und AP-CML (2) wurden keiner Kohorte zugeordnet, aber behandelt und in die Auswertung der Sicherheitsvariablen der Gesamtpopulation (449) mit eingeschlossen, nicht aber in die Kohortenauswertung (Abbildung 4-3). MW: Mittelwert, n: Anzahl der Studienteilnehmer der Studienpopulation, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, SD: Standardabweichung, T315I: Studienteilnehmer mit T315I-Mutation</p>							

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n	ECOG-Performance-Status n (%)	Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (Jahre)	BCR-ABL-Mutation bei Aufnahme festgestellt n (%)	Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib n (%)	Vortherapie mit TKI n (%)	In der Vortherapie eingesetzte TKI n (%)
AP24534-10-201 Ponatinib	449*	0: 267 (59,5)* 1: 147 (32,7)* 2: 34 (7,6)* fehlend: 1 (0,2) Ph+ ALL R/I: 0: 3 (30,0) 1: 6 (60,0) 2: 1 (10,0) Ph+ ALL T315I: 0: 8 (36,4) 1: 11 (50,0) 2: 3 (13,6)	Median: 6,019* Spanne:0,33-28,47* Ph+ ALL R/I: Median: 1,93 Spanne:1,02-7,81 Ph+ ALL T315I: Median: 1,36 Spanne:0,53-6,60	keine: 198 (44)* 1: 192 (43)* ≥2: 54 (12)* Ph+ ALL R/I: keine: 3 (30,0) ≥1:7 (70,0) Ph+ ALL T315I: keine: 0 (0,0) T315I: 22 (100,0%)	Resistenz: 374/427 (88)* Unverträglichkeit: 50/427 (12)* Ph+ ALL R/I: Resistenz: 7/10 (70,0) Unverträglichkeit: 0/10(0,0) Ph+ ALL T315I: Resistenz: 15/22 (68,2%) Unverträglichkeit: 2 (9,1)	1 TKI: 32 (7,1)* 2 TKI: 155 (34,5)* ≥3 TKI: 262 (58)* Ph+ ALL R/I: 1 TKI: 1 (10,0) 2 TKI: 3 (30,0) ≥3 TKI: 6 (60,0) Ph+ ALL T315I: 1 TKI: 5 (22,7) 2 TKI: 10 (45,5) ≥3 TKI: 7 (31,8)	Kein TKI: 1 (0,2)* 1 TKI: Imatinib: 21 (4,7)* Dasatinib: 11 (2,4)* Nilotinib: 2 (0,4)* 2 TKI: Imatinib + Dasatinib: 122 (27,2)* Imatinib + Nilotinib: 50 (11,1)* Dasatinib + Nilotinib: 5 (1,1)* 3TKI: Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 237 (52,8)* Ph+ ALL R/I: Kein TKI: 0 (0,0)

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

Studie Gruppe	n	ECOG-Performance-Status n (%)	Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (Jahre)	BCR-ABL-Mutation bei Aufnahme festgestellt n (%)	Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib n (%)	Vortherapie mit TKI n (%)	In der Vortherapie eingesetzte TKI n (%)
							1 TKI: Imatinib: 0 (0,0) Dasatinib: 1 (10,0) Nilotinib: 0 (0,0) 2 TKI: Imatinib + Dasatinib: 3 (30,0) Imatinib + Nilotinib: 0 (0,0) Dasatinib + Nilotinib: 0 (0,0) 3 TKI: Imatinib + Dasatinib + Nilotinib: 6 (60,0) PH+ ALL T315I: Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI Imatinib: 2 (9,1) Dasatinib: 3 (13,6) Nilotinib: 0 (0,0) 2 TKI: Imatinib + Dasatinib: 10 (45,5) Imatinib + Nilotinib: 0 (0,0) Dasatinib + Nilotinib: 1 (4,5) 3 TKI: Imatinib + Dasatinib + Nilotinib: 6 (27,3)
Quelle: Studienbericht AP24534-10-201, Appendix, Abschnitt 14, Tabellen 14.1.4.1.1, Datenstand vom 27.04.2012, Fachinformation Iclusig® [7;8] *Gesamtpopulation, 5 (1,1 %) zusätzliche Studienteilnehmer in CP-CML (3) und AP-CML (2) wurden keiner Kohorte zugeordnet, aber behandelt und in die Auswertung der Sicherheitsvariablen der Gesamtpopulation (449) mit eingeschlossen, nicht aber in die Kohortenauswertung (Abbildung 4-3). BCR-ABL: Fusionsprotein der <i>Breakpoint Cluster Region</i> und der <i>Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1(ABL)</i> -Kinase. MW: Mittelwert, n: Anzahl der Studienteilnehmer der Studienpopulation, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib, SD: Standardabweichung, T315I: Studienteilnehmer mit T315I-Mutation , TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor							

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurde eine offene, einarmige, multizentrische Zulassungsstudie AP24534-10-201 der Phase II herangezogen. Da bisher für die in der Studie untersuchten Indikation noch keine Wirkstoffe sowohl in den USA (FDA) oder Kanada (*Health Canada*), noch in Europa (EMA) zum Zeitpunkt der Studieninitiation zugelassen waren und der Einsatz eines Placebos in der zu einem hohen Anteil therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde diese Studie ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Auf der Basis der Rationales, die von Ariad Pharmaceuticals Inc. im EMA *Scientific Advice Package* beschrieben wurde, wurde dieses Studiendesign vom CHMP anerkannt. [6;14]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib bei Ph+ ALL-Studienteilnehmern, die resistent oder intolerant gegenüber einer vorhergehenden TKI-Therapie waren oder eine T315I-Mutation im BCR-ABL-Protein aufwiesen, wurden in einer einarmigen, offenen, internationalen Multicenterstudie untersucht (AP24534-10-201). Alle Studienteilnehmer erhielten 45 mg Ponatinib einmal täglich mit der Möglichkeit von Dosisanpassung und einem Aussetzen der Behandlung mit anschließender Wiederaufnahme der Behandlung und erneuten Dosisanpassungen. Die Studienteilnehmer wurden in Abhängigkeit von Resistenz oder Unverträglichkeit (R/I) gegenüber Dasatinib und dem Vorliegen einer T315I-Mutation, einer von zwei Kohorten (E-F) zugeteilt (Abbildung 4-3). Die Studie ist laufend.

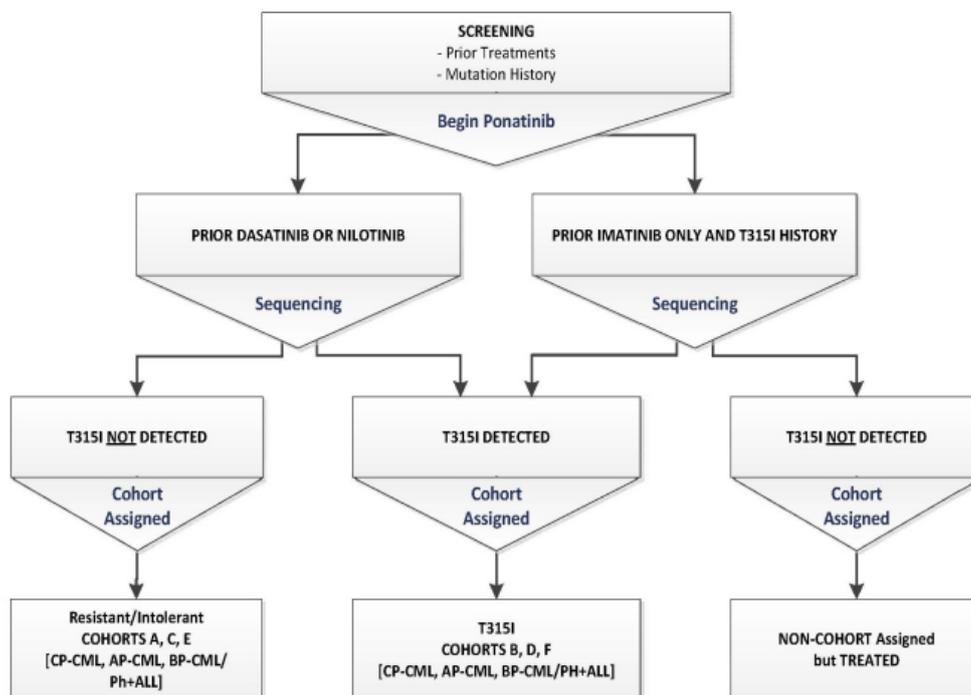


Abbildung 4-3: Zuordnungsschema zu den Kohorten A-F

Die Studie wurde an 68 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Kanada, Frankreich, Italien, Südkorea, Großbritannien, USA, den Niederlanden, Spanien und Schweden durchgeführt. In Deutschland waren fünf Studienzentren an der Studie beteiligt. In diesen wurden insgesamt, inklusive der ebenfalls in dieser Studie untersuchten CML-Patienten, 38 Studienteilnehmer mit Ponatinib behandelt (Anzahl der Studienteilnehmer pro Studienzentrum: n=1 bis n=19). In die Studie wurden Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen, die den Einschlusskriterien (Anhang 4-F) entsprachen. Insgesamt wurden 449 Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen, von denen 444 den Kohorten A-F zugeteilt wurden: 267 CP-CML-Studienteilnehmer (R/I-Kohorte A: n=203, T315I-Kohorte B: n=64), 83 AP-CML-Studienteilnehmer (R/I-Kohorte C: n=65, T315I-Kohorte D: n=18), 62 BP-CML (R/I-Kohorte E: n=38, T315I-Kohorte F: n=24) sowie 32 Ph+ ALL-Studienteilnehmer (R/I-Kohorte E: n=10, T315I-Kohorte F: n=22).

Bei fünf Studienteilnehmern konnte trotz dokumentierter positiver T315I-Historie bei Studieneinschluss keine T315I-Mutation detektiert werden; diese wurden keiner Kohorte zugeordnet (Abbildung 4-3). Sie wurden dennoch in die Studie aufgenommen und ihre Daten bei der Auswertung der *Safety*-Population eingeschlossen. Die klinischen Endpunkte mit Bezug auf die klinische Wirksamkeit werden für die *Treated*-Population dargestellt.

Das mediane Alter der in die Studie eingeschlossenen Studienteilnehmer betrug 59 Jahre (18-94 Jahre). Die Studienteilnehmer mit T315I-Mutation waren im Fall der Ph+ ALL älter als jene der R/I-Kohorten, Ph+ ALL R/I: 53,5 Jahre und Ph+ ALL T315I: 63 Jahre. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer war männlich (53,0 %) und eine Mehrheit weißer Hautfarbe (78,0 %). Die meisten Studienteilnehmer waren mit drei oder mehr TKI (58,0 %) vorbehandelt, wobei 40,6 % der Studienteilnehmer der Ph+ ALL-Kohorten mindestens drei TKI in der Vortherapie erhielten. Bei allen Studienteilnehmern wurde innerhalb von maximal 42 Tagen vor Studienbeginn eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt und der Mutationsstatus bestimmt.

55,0 % der Studienteilnehmer wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme eine oder mehr Mutationen der BCR-ABL-Kinase auf (u. a. T315I: 29,0 %, F317L: 8,0 %, E255K: 4,0 %, E359V: 4,0 %). Bei 9,4 % der Studienteilnehmer mit Ph+ ALL wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine Mutationen festgestellt. Eine Resistenz zu einer vorherigen Therapie gegenüber Nilotinib und/oder Dasatinib wurde bei 374 Studienteilnehmern (88,0 %) festgestellt. Im Fall der Ph+ ALL-Patienten bezieht sich diese Angabe nur auf Dasatinib. Ein hoher Anteil von Resistenzen war sowohl in der R/I-Kohorte, als auch der T315I-Kohorte der Ph+ ALL-Patienten zu beobachten (R/I: 70,0 % und T315I: 68,2 % (Tabelle 4-34).

Das Studienprotokoll sieht eine Nachverfolgung von 96 Monaten vor. Die Beurteilung des Überlebensstatus wurde zwölf Wochen nach Gabe der letzten Dosierung Ponatinib oder nach Abbruch der Studienbehandlung durch die Studienteilnehmer oder den Prüfarzt, initiiert. Die Studienteilnehmer wurden darauf folgend in einem Zwölf-Wochen-Rhythmus nach ihrem gesundheitlichen Befinden befragt. Dieses Gespräch musste nicht notwendigerweise während einer Visite stattfinden, sondern konnte auch telefonisch erfolgen. Eine *Follow-up*-Visite wurde 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt, um die

Vitalparameter, den *ECOG-Performance Status*, ein Differentialblutbild und weitere Laborwerte zu untersuchen, sowie unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren. Eine Echokardiografie wurde nur durchgeführt, falls sich während der Studie kardiale Auffälligkeiten entwickelt hatten. Die Gründe für einen Studienabbruch vor Studienende wurden elektronisch dokumentiert. Ziel ist es, die Studienteilnehmer bis zum Studienende (2020) oder bis zu ihrem Tod nachzubeobachten.

Die Ansprechraten, welche in der zugrunde liegenden Studie als primäre und sekundäre Endpunkte definiert wurden, wurden anhand von historischen Daten der TKI der zweiten Generation, Dasatinib und Nilotinib, Kohorten-zugehörig spezifiziert (SAP AP24534-10-201, Seite 7, Tabelle 4-36). In den drei dazu vorliegenden Studien, in denen die Studienteilnehmer therapierefraktär gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren, wurde von den Patienten eine gute zytogenetische Ansprechrate (MCyR-Rate) von 30 % erreicht [24;27;48], welche aber nicht dauerhaft war. Keiner der Studienteilnehmer hatte in der Vortherapie mehr als zwei TKI erhalten, wie es hingegen bei der AP24534-10-201 Studie der Fall war. Die Ponatinib-Patientenpopulation ist also stärker vorbehandelt und daraus resultierend wurde in der AP24532-10-201 Studie festgelegt, dass eine Ansprechrate von weniger als 10,0 % für die CML-Patienten in der Blastenkrise und Ph+ ALL-Patienten als nicht klinisch relevant angesehen wird (Mindestansprechrates). Die alternative hämatologische Ansprechrate wurde für CML-Patienten der Blastenkrise und Ph+ ALL-Patienten auf 30,0 % festgelegt. Vor dem Hintergrund der historischen Studien-Daten impliziert die alternative Ansprechrate einen klinisch relevanten Zusatznutzen für den Patienten. Da es sich um eine nicht-vergleichende Studie handelt, wird durch die alternative Ansprechrate eine Effektgröße festgelegt, die es ermöglicht eine Aussage über die Stärke des Effektes zu treffen (dramatischer Effekt nach IQWiG Methodenpapier Version 4.0). [33] Um eine Kontrolle des Ausmaßes der Ansprechraten innerhalb der Studie zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse der Ph+ ALL-Kohorten mit den besten Ansprechraten nach einer Vortherapie mit Dasatinib verglichen und beurteilt (Tabelle 4-35). Dieser Ansatz wurde vom CHMP anerkannt. [14]

Trotz der indirekten Methodik des Vergleiches zu historischen TKI-Daten, ist aufgrund der Stärke des Effekt-Ausmaßes bei Überschreiten der alternativen Ansprechrate die Wahrscheinlichkeit hoch, auch im direkten Vergleich zu anderen TKI einen signifikanten Effekt zu erreichen (Tabelle 4-36).

Die für die Ph+ ALL Kohorten definierten Ansprechraten sind Tabelle 4-36 zu entnehmen (Studienprotokoll und CSR AP-24534-10-201).

Tabelle 4-35: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib

Kohorte	Krankheitsstadium	Einschlusskriterium	Ansprechrate (primärer Endpunkt)	Beste Ansprechrate der letzten Vortherapie mit einem Dasatinib enthaltenden Regime**	Erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe***
E*	Ph+ ALL	R/I	MaHR	30,0 % (3/10)	50,0 % (5/10)
F*	Ph+ ALL	T315I	MaHR	10,0 % (2/20)	36,4 % (8/22)

*Die Studie 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 sind diese Patienten aber analog der Anwendungsgebiete separat dargestellt und beschrieben.

**Beste Ansprechraten zu vorheriger Dasatinib-Therapie, Nenner enthält nur Patienten, die Dasatinib in der Vortherapie erhalten haben, Quelle CSR AP-24534-10-201, Tabellen 11-10, 11-11, 11-29, Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.1.4.1.1, 14.1.4.1, Datenstand: 27.04.2012 [7;9]

***Quelle CSR AP24534-10-201, Datenstand: 27.04.2012 [7;9], medianer Beobachtungszeitraum 9,9 Monate, Nenner enthält alle Patienten abhängig von der TKI-Vortherapie mit Ausnahme der T315I-Kohorte. MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.

Tabelle 4-36: Kohorten-spezifische Effektgrößen

Kohorte	Krankheitsstadium	Einschlusskriterium	Ansprechrate (primärer Endpunkt)	Mindestansprechrate	Alternative Ansprechrate	Erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe**
E*	Ph+ ALL	R/I	MaHR	10,0 %	30,0 %	50,0 % (5/10)
F*	Ph+ ALL	T315I	MaHR	10,0 %	30,0 %	36,4 % (8/22)

*Die Studie 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 sind diese Patienten aber analog der Anwendungsgebiete separat dargestellt und beschrieben.

**Quelle CSR AP24534-10-201, Datenstand: 27.04.2012 [7;9], mediane Beobachtungsdauer 9,9 Monate. MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte Studien

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
AP 24534-10-201	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	hoch*
*siehe nachfolgende Begründung							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt. Um dennoch eine Abschätzung des Ausmaßes der Ansprechraten innerhalb der Studie zu ermöglichen, dienten die besten Ansprechraten der letzter Vortherapie (Dasatinib) als interne Kontrolle (Tabelle 4-35), welche den Studienergebnissen gegenüber gestellt wurden.

Dennoch wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte-weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität						
	Zytogenetisches Ansprechen (CyR)	Hämatologisches Ansprechen (HR)	Molekulares Ansprechen (MR)	Dauer des Ansprechens (DOR)	Zeit bis zum Ansprechen (TOR)	PFS	Nebenwirkungen
AP24534-10-201	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Mortalität	Lebensqualität
	Gesamtüberleben	
AP24534-10-201	ja	nein

Es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die *Treated*-Population in der klinischen Studie AP24534-10-20 umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis Ponatinib 45 mg erhalten haben.

Bei fünf Studienteilnehmern mit CML konnte trotz dokumentierter positiver T315I-Historie keine T315I-Mutation detektiert werden; diese wurden keiner Kohorte zugeordnet (Abbildung 4-3). Sie wurden dennoch in die Studien aufgenommen und ihre Daten bei der Auswertung der *Safety*-Population eingeschlossen. Die klinischen Endpunkte mit Bezug auf die klinische Wirksamkeit werden für die *Treated*-Population dargestellt.

Die Darstellung und Beschreibung der Endpunkte wurde analog dem Abschnitt 4.3.1.3 durchgeführt.

Mortalität-weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
AP24534-10-201	<u>OS</u> : Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis Ponatinib bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurde zum letzten Datum an dem der Studienteilnehmer dokumentiert noch nicht verstorben war.

Anhang 4-G enthält folgende Endpunkte, deren Verzerrungspotenzial und Ergebnisse nachstehend beschrieben werde:

- Gesamtüberleben (OS)

Gesamtüberleben

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben (OS) in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	ja	nein	nein	niedrig
*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (<i>Treated-Population</i>) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Ergebnisse aus nichtrandomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. [33]

Da der Tod ein einmalig eintretendes Ereignis ist, das objektiv bewertet werden kann, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen somit die Standards der Berichterstattung.

Die Auswertung der Mortalität wurde anhand der Evaluation des Gesamtüberlebens (*Overall Survival*, OS) durchgeführt und für die Ph+ ALL-Kohorten dargestellt. Die Daten zum OS wurden zentral ausgewertet.

Das Gesamtüberleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Nachbeobachtung von 9,9 Monaten berechnet. Aufgrund der starken Progredienz der Erkrankung, wurde bis zum Zeitpunkt der Analyse (27.04.2012) sowohl für die kombinierte

Ph+ALL-Population, der R/I-Kohorte als auch für die T315I-Kohorte der Median erreicht (Abbildung 4-4). Für die kombinierte Ph+ALL-Population betrug die Überlebensrate nach sechs bzw. zwölf Monaten 55,0 % bzw. 42,3 %, das mediane Gesamtüberleben betrug 39,3 Wochen (R/I-Kohorte: 60,0 % bzw. 50,0 %, Median nicht erreicht; T315I-Kohorte: 52,6 % bzw. 39,0 %, 28,4 Wochen).

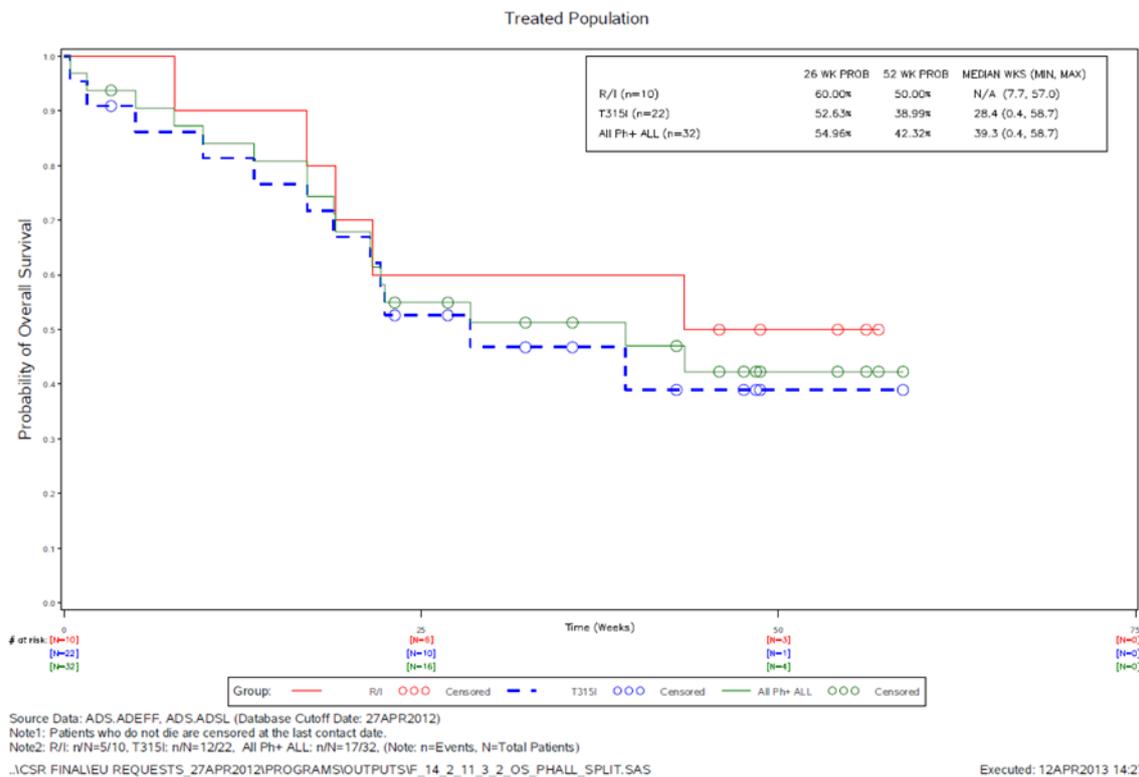


Abbildung 4-4: Ergebnisse für Ph+ ALL, OS, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Morbidität– weitere Untersuchungen

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

Die Datenanalyse erfolgt zum Data-cut off am 27.04.2012.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
AP24534-10-201	<p>CyR: Eine gute zytogenetische Ansprechrate (MCyR-Rate) ist definiert als Anteil der Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben und die während des Beobachtungszeitraums ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR) nach Studienbeginn erreicht haben (Tabelle 4-42).</p> <p>HR: Eine gute hämatologische Ansprechrate (MaHR-Rate) ist definiert als Anteil der behandelten Studienteilnehmer, die ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) oder keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (<i>No Evidence of Leukemia, NEL</i>) nach Studienbeginn erreicht haben, mit einer zusätzlichen Bewertung des Ansprechens 28 Tage nach der ersten Bewertung, bei welcher CHR oder NEL Kriterien erfüllt gewesen sind (Tabelle 4-42)</p> <p>MR: Eine gute molekulare Ansprechrate (MMR-Rate) ist definiert als Anteil der behandelten Studienteilnehmer, die mind. einmal nach Studienbeginn die Kriterien einer MMR erfüllt haben (Tabelle 4-42)</p> <p>Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Intervall vom ersten Entsprechen der Anforderungskriterien für die Ansprechrate bis zur Progression der Erkrankung, zensiert wurde am letzten Zeitpunkt für den noch alle Kriterien der jeweiligen Ansprechrate erfüllt waren.</p> <p>Zeit bis zum Ansprechen: Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Intervall von der ersten Dosis Ponatinib bis zum Zeitpunkt, an dem die Kriterien des Ansprechens das erste Mal erfüllt waren; zensiert wurde bei der letzten Analyse der entsprechenden Kriterien.</p> <p>PFS: Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Intervall von der ersten Dosis Ponatinib bis die Kriterien einer Progression erfüllt worden waren (Tabelle 4-43) oder der Tod nach jeglicher Ursache eingetreten ist. Zensiert wurde bei der letzten Analyse des Ansprechens auf die Therapie</p> <p>UE: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden anhand des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>MedDRA Preferred Terms</i>) in Systemorganklassen und bevorzugte Bezeichnung klassifiziert und anhand des <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4</i> eingestuft. UE wurden bei jeder Untersuchung erfasst.</p> <p>Anteil Studienteilnehmer an der Safety-Population mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens einem unerwünschten Ereignis • mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <p>Darüber hinaus wurden die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Rate $\geq 10\%$) berichtet und UE nach Schweregrad beschrieben</p> <p>Gesamtanzahl der Todesfälle, Todesfälle innerhalb von 30 Tagen zur letzten Behandlung mit der Studienmedikation, Todesfälle, die möglicherweise Therapie-assoziiert sind.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden anhand des MedDRA in System-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>organklassen und bevorzugte Bezeichnung klassifiziert und anhand des NCI CTCAE Version 4 eingestuft.</p> <p>Der Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens einer SUE und die häufigsten SUE (Rate ≥ 1 %) wurden berichtet und nach Schweregrad beschreiben.</p>
<p>Quelle: Studienbericht (CSR) und Studienprotokoll AP24534-10-201, 13.07.2012. [4;7] CyR: zytogenetisches Ansprechen, HR: hämatologisches Ansprechen, MR: molekulares Ansprechen, PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)</p>	

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Ansprechens in Abhängigkeit der Krankheitsstadien

Krankheitsstadium	Ansprechen			
Ph+ ALL	gutes Hämatologisches Ansprechen (MaHR)			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>vollständiges Hämatologisches Ansprechen (CHR)</th> <th>keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) absolute neutrophilen Granulozytenzahl $\geq 1 \times 10^9/L$ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut Knochenmarksblasten ≤ 5 % < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie) </td> <td> Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut Knochenmarksblasten ≤ 5 % < 5 % Myelozyten und Metamyelozyten im peripheren Blut < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie) Mindestens eine der folgenden Eigenschaften: $20 \times 10^9/L \leq$ Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$ $0.5 \times 10^9/L \leq$ absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $< 1 \times 10^9/L$ </td> </tr> </tbody> </table>	vollständiges Hämatologisches Ansprechen (CHR)	keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL)	Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) absolute neutrophilen Granulozytenzahl $\geq 1 \times 10^9/L$ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut Knochenmarksblasten ≤ 5 % < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)
vollständiges Hämatologisches Ansprechen (CHR)	keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL)			
Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) absolute neutrophilen Granulozytenzahl $\geq 1 \times 10^9/L$ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut Knochenmarksblasten ≤ 5 % < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)	Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut Knochenmarksblasten ≤ 5 % < 5 % Myelozyten und Metamyelozyten im peripheren Blut < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie) Mindestens eine der folgenden Eigenschaften: $20 \times 10^9/L \leq$ Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$ $0.5 \times 10^9/L \leq$ absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $< 1 \times 10^9/L$			
Ph+ ALL	gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)^a			
	definiert als CCyR und PCyR			
	vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR)			
	definiert als 0 % Philadelphia Chromosom-positiver Zellen ^b			
Ph+ ALL	partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)			
	definiert als 1 % bis 35 % Philadelphia Chromosom-positiver Zellen ^b			
Ph+ ALL	gutes molekulares Ansprechen (MMR)			

Krankheitsstadium	Ansprechen
	definiert als ein Verhältnis von $\leq 0,1$ % von BCR-ABL zu ABL-Transkripten auf der Internationalen Skala (IS) ^c (d.h. $\leq 0,1$ % BCR-ABL ^{IS} , Studienteilnehmer müssen b2a2 und oder b3a2 (p210)-Transkripte aufweisen), im peripheren Blut gemessen mittels quantitativer Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT PCR). ^d
<p>Quelle: [10;31;43;42;52]</p> <p>a: definiert als Summe der Anteile der Patienten, die eine CCyR oder eine PCyR erreichten</p> <p>b: mindestens 20 Zellen in der Metaphase sollte in einer Probe analysiert werden.</p> <p>c: Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach dem Internationalen Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.</p> <p>d: diese Messungen wurden in einem unabhängigen, zentralen Diagnostik-Labor durchgeführt.</p>	

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Progression in Abhängigkeit der Krankheitsstadien

Krankheitsstadium	Progressionskriterien
Ph+ ALL	Tod zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine vierwöchige Zeitspanne
Quelle: [7;52]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Anhang 4-G enthält folgende Endpunkte, deren Verzerrungspotenzial und Ergebnisse nachstehend beschrieben werden:

- zytogenetisches Ansprechen (*Cytogenetic Response, CyR*)
- hämatologisches Ansprechen (*Hematologic Response, HR*)
- molekulares Ansprechen (*Molecular Response, MR*)
- Dauer des Ansprechens (*Duration of Response, DOR*)
- Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response, TTR*)
- progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival, PFS*)
- unerwünschte Ereignisse (*Adverse Events, AE*)

Hämatologisches Ansprechen (HR)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das hämatologische Ansprechen in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	ja	nein	nein	niedrig
*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (<i>Treated-Population</i>) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Es wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

Da die Analyse des hämatologischen Ansprechens zentral und anhand standardisierter Labordiagnostik durchgeführt wurde, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen damit die Standards der Berichterstattung.

Die Auswertung der Morbidität wurde anhand der Evaluierung der hämatologischen Ansprechraten durchgeführt und für die Ph+ ALL-Kohorten zum Datenstand vom 27.04.2012 dargestellt. Die hämatologischen Ansprechraten wurden zentral ausgewertet.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Ph+ ALL, hämatologisches Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ph+ ALL		
	gesamt n=32	R/I n=10	T315I n=22
MaHR Rate, n (%) ^{a,b}	13 (40,6)	5 (50,0)	8 (36,4)
95%-KI	23,7-59,4	18,7-81,3	17,2-59,3
CHR, n (%)	11 (34,4)	4 (40,0)	7 (31,8)
NEL, n (%)	2 (6,3)	1 (10,0)	1 (4,5)

Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Abschnitt 14 Tabelle 14.2.4.1.2, Datenstand 27.04.2012. [7;9]
a: MaHR muss durch Differentialblutbild erneut bestätigt worden sein, im Abstand von mindestens 28 Tagen nach erstmaliger Erfüllung der Kriterien für ein hämatologisches Ansprechen.
b: Studienteilnehmer, die mit MaHR in die Studie eingeschlossen wurden, wurden als Therapieversager gewertet und Studienteilnehmer, bei denen keine Analyse des Blastenanteils im Knochenmark bei Studieneinschluss vorlagen, wurden als Therapieversager gewertet.
ALL=akute lymphatische Leukämie, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall
MaHR=gutes hämatologisches Ansprechen, NEL=keine nachweisbaren Zeichen für Leukämie,
Ph+=Philadelphia-Chromosomen-positiv, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.

Die Analyse des hämatologischen Ansprechens der Ph+ ALL-Studienteilnehmer der *Treated*-Population wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraumzeitraum von 9,9 Monaten durchgeführt. Die MaHR-Rate für alle Ph+ ALL-Studienteilnehmer betrug 40,6 % (95 %-KI 23,7-59,4), die CHR-Rate 34,4 %. Für Ph+ ALL-Studienteilnehmer, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib waren, ergab sich eine MaHR-Rate von 50,0 % (95 %-KI 18,7-81,3) und eine CHR-Rate von 40,0 % (T315I-Kohorte: MaHR-Rate: 36,4 %, 95 %-KI 17,2-59,3; CHR-Rate von 31,8 %).

Die Ph+ ALL-Kohorten haben die prä-spezifizierten statistischen Kriterien erfüllt, da die 95 %-Konfidenzintervalle die Grenzen der erwarteten guten hämatologischen Ansprechraten für Ph+ ALL übersteigt (Tabelle 4-36).

Zytogenetisches Ansprechen (CyR)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das zytogenetische Ansprechen in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	ja	nein	nein	niedrig
*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (<i>Treated-Population</i>) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Es wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

Da die Analyse des zytogenetischen Ansprechens anhand standardisierter Labordiagnostik durchgeführt wurde, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen die Standards der Berichterstattung.

Die Auswertung der Morbidität wurde anhand der Evaluierung der zytogenetischen Ansprechraten durchgeführt und für die Ph+ ALL-Kohorten zum Datenstand vom 27.04.2012 dargestellt. Die zytogenetischen Ansprechraten wurden zentral ausgewertet.

Ph+ ALL

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Ph+ ALL, gutes zytogenetisches Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	PH+ ALL		
	gesamt n=32	R/I n=10	T315I n=22
MCyR Rate, n (%) ^a	15 (46,9)	6 (60,0)	9 (40,9)
95%-KI	29,1–65,3	26,2–87,8	20,7–63,6
CCyR, n (%)	12 (37,5)	5 (50,0)	7 (31,8)
PCyR, n (%)	3 (9,4)	1 (10,0)	2 (9,1)

Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Abschnitt 14 Tabelle 14.2.4.1.2 Datenstand 27.04.2012. [7;9]
a: Studienteilnehmer, die mit PCyR in die Studie eingeschlossen wurden, mussten einen CCyR vorweisen, um für die Erfüllung der Kriterien für eine MCyR berücksichtigt zu werden.
ALL=akute lymphatische Leukämie, CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MCyR= gutes zytogenetisches Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+=Philadelphia-Chromosomen-positiv, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.

Die Analyse des zytogenetischen Ansprechens der Ph+ ALL-Studienteilnehmer *Treated-Population* wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 9,9 Monaten durchgeführt. Die MCyR-Rate für alle Ph+ ALL-Studienteilnehmer betrug 46,9 % (95 %-KI 29,1-65,3), die CCyR-Rate 37,5 %. Für Ph+ ALL-Studienteilnehmer, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib waren, ergab sich eine MCyR-Rate von 60,0 % (95 %-KI 26,2-87,8) und eine CCyR-Rate von 50,0 %. Studienteilnehmer, die eine T315I-Mutation aufwiesen, hatten eine MCyR-Rate von 40,9 % (95 %-KI 20,7-63,6) und eine CCyR-Rate von 31,8 %. Studienteilnehmer, die mit einer PCyR bei Studieneinschluss erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um die Kriterien eines MCyR zu erfüllen.

Molekulares Ansprechen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das molekulare Ansprechen in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	ja	nein	nein	niedrig
*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (<i>Treated-Population</i>) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Es wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

Da die Analyse des molekularen Ansprechens zentral und durch standardisierte Labordiagnostik durchgeführt wurde, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen damit die Standards der Berichterstattung.

Die Auswertung der Morbidität wurde anhand der Evaluierung der molekularen Ansprechraten durchgeführt und für die Ph+ ALL-Kohorten zum Datenstand vom 27.04.2012 dargestellt. Die zytogenetischen Ansprechraten wurden zentral ausgewertet.

Ph+ ALL

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Ph+ ALL, molekulares Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ph+ ALL		
	gesamt n=32	R/I n=10	T315I n=22
MMR ^a -Rate, n (%)	3 (9,4)	2 (20,0)	1 (4,5)
95%-KI	2,0–25,0	2,5–55,6	0,1–22,8

Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Abschnitt 14 Tabelle 14.2.7.1.2. Datenstand 27.04.2012 [7;9]
a: MMR Messung in peripherem Blut. Studienteilnehmer für die eine valide Bewertung bei Studieneinschluss fehlte oder die die Kriterien für das molekulare Ansprechen bereits zu diesem Zeitpunkt erfüllten, wurden als Therapieversager analysiert.
ALL=akute lymphatische Leukämie, KI=Konfidenzintervall, MMR=gutes molekulares Ansprechen, Ph+=Philadelphia-Chromosomen-positiv, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.

Die Analyse des molekularen Ansprechens der Ph+ ALL-Studienteilnehmer der *Treated*-Population wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 9,9 Monaten durchgeführt. Ponatinib führt in der gesamten Ph+ ALL-Population zu einer MMR-Rate von 9,4 % (95 %-KI 2,0-25,0) (R/I-Kohorte: 20,0%, 95 %-KI 2,5-55,6; T315I-Kohorte: 4,5 %, 95 %-KI 0,1-22,8).

Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Dauer des Ansprechens in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	ja	nein	nein	niedrig

*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (*Treated*-Population) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Es wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

Da die Analyse der Dauer des Ansprechens zentral durchgeführt wurde, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen damit die Standards der Berichterstattung.

Des Weiteren wurde die Auswertung der Morbidität anhand der Evaluierung der Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR) durchgeführt und für die Ph+ ALL-Kohorten zum Datenstand vom 27.04.2012 dargestellt. Die DOR ist für das hämatologische, das zytogenetische sowie für das molekulare Ansprechen analysiert worden. Die DOR wurde zentral ausgewertet.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Ph+ ALL, Dauer des Ansprechens, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ph+ ALL		
	gesamt n=32	R/I n=10	T315I n=22
hämatologisches Ansprechen			
Dauer des MaHR			
n	13	5	8
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (76,9)	4 (80,0)	6 (75,0)
Patienten zensiert, n (%)	3 (23,1)	1 (20,0)	2 (25,0)
Median, Tage (95 %-KI)	131,0 (67,0-224,0)	196,0 (54,0-224,0)	114,5 (56,0-N/A)
Spanne, Tage (min-max)	54-268	54-224	56-268
Wahrscheinlichkeit in MaHR zu verbleiben, nach 6 Monaten, (%)	35,9	60,0	25,0
Wahrscheinlichkeit in MaHR zu verbleiben, nach 12 Monaten, (%)	N/A	N/A	N/A
zytogenetisches Ansprechen			
Dauer des MCyR			
n	15	6	9
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (80,0)	4 (66,7)	8 (88,9)
Patienten zensiert, n (%)	3 (20,0)	2 (33,3)	1 (11,1)
Median, Tage (95 %-KI)	55,0 (28,0-182,0)	194,0 (55,0-194,0)	29,0 (21,0-130,0)
Spanne, Tage (min-max)	21-194	27-194	21-167
Wahrscheinlichkeit in MCyR zu verbleiben, nach 6 Monaten, (%)	23,1	53,3	N/A
Wahrscheinlichkeit im MCyR zu verbleiben, nach 12 Monaten, (%)	N/A	N/A	N/A
molekulares Ansprechen			
Dauer des MMR			
n	3	2	1
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (66,7)	1 (50,0)	1 (100,0)
Patienten zensiert, n (%)	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)
Median, Tage (95 %-KI)	72 (32,0-112,0)	112,0 (N/A-N/A)	32,0 (N/A-N/A)
Spanne, Tage (min-max)	1,0-112,0	1,0-112,0	1,0-32,0
Wahrscheinlichkeit in MMR zu verbleiben, nach 6 Monaten, (%)	N/A	N/A	N/A
Wahrscheinlichkeit in MMR zu verbleiben, nach 12 Monaten, (%)	N/A	N/A	N/A

Datenquelle: CSR Abschnitt 14 Tabelle 14.2.5.1.1, Tabelle 14.2.5.1.3, Tabelle 14.2.5.1.2. Datenstand: 27.04.2012 [7;9]

Anmerkung: Der Median von der Dauer des Ansprechens und das 95 % Konfidenzintervall wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Patienten, die keine Progression oder Verminderung des Ansprechens zeigten, wurden bei dem letzten Beurteilungszeitpunkt des Ansprechens zensiert.

KI=Konfidenzintervall, MaHR=gutes hämatologisches Ansprechen, max=Maximum, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, min=Minimum, MMR=gutes molekulares Ansprechen, N/A=nicht verfügbar, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib

Die Dauer des Ansprechens wurde zum Datenstand vom 27.04.2012 mittels der Kaplan-Meier-Methodik geschätzt und als Median berechnet. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse war dieser für alle Kohorten verfügbar. Die mediane Dauer in einem MaHR zu verbleiben belief sich dabei auf 131,0 Tage, in einem MCyR zu verbleiben auf 55,0 Tage und in einem MMR zu verbleiben auf 72,0 Tage für die Gesamtkohorte. Unter Ponatinib-Therapie beträgt die Wahrscheinlichkeit, nach sechs Monaten in einem MaHR zu verbleiben, für die gesamte Ph+ ALL-Population 35,9 %, die Wahrscheinlichkeit in einer MCyR zu verbleiben, beläuft sich auf 23,1 %. In den einzelnen Kohorten konnte die Wahrscheinlichkeit nach sechs Monaten nur für das Verbleiben in einem MaHR und für das MCyR bestimmt werden. Für die R/I-Kohorte betrug die Wahrscheinlichkeit nach sechs Monaten in einem MaHR bzw. MCyR zu verbleiben 60 bzw. 53,3 %, für die T315I-Kohorte 25,0 % (MaHR).

Zeit bis zum Ansprechen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Ansprechen, in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	ja	nein	nein	niedrig

*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (*Treated-Population*) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Es wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

Da die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen zentral durchgeführt wurde, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen damit die Standards der Berichterstattung.

Auch wurde die Auswertung der Morbidität anhand der Evaluierung der Zeit bis zum Ansprechen (*Time To Response*, TTR) durchgeführt und für die Ph+ ALL-Kohorten zum Datenstand vom 27.04.2012 dargestellt. Die Zeit bis zum Ansprechen ist für das hämatologische, das zytogenetische, sowie für das molekulare Ansprechen analysiert worden. Die TTR wurde zentral ausgewertet.

Ph+ ALL

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Ph+ ALL, Zeit bis zum Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ph+ ALL, n (%)		
	gesamt n=32	R/I n=10	T315I n=22
hämatologisches Ansprechen			
MaHR Rate, n (%) ^{a,b}	13 (40,6)	5 (50,0)	8 (36,4)
mediane Zeit bis MaHR in Tagen (min-max) ^c	20,0 (11–168)	15,0 (14–168)	22,0 (11–56)
zytogenetisches Ansprechen			
MCyR, n (%) ^d	15 (46,9)	6 (60,0)	9 (40,9)
mediane Zeit bis MCyR in Tagen (min-max) ^c	30,0 (27–112)	29,0 (28–58)	32,0 (27–112)
molekulares Ansprechen			
MMR, n (%) ^e	3 (9,4)	2 (30,0)	1 (4,5)
mediane Zeit bis MMR in Tagen (min-max) ^c	56,0 (56–59)	56,0 (56–56)	59,0 (59–59)

	Ph+ ALL, n (%)		
	gesamt n=32	R/I n=10	T315I n=22
<p>Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Abschnitt 14 Tabelle 14.2.4.1.2 und Tabelle 14.2.7.1.2 Datenstand 27.04.2012 [7;9]</p> <p>a: Die MaHR musste durch ein zweites Differentialblutbild im zeitlichen Abstand von mindestens 28 Tagen nach erstmaliger Erfüllung der Kriterien für ein hämatologisches Ansprechen bestätigt worden sein.</p> <p>b: Studienteilnehmer, die mit MaHR in die Studie eingeschlossen wurden, wurden als Therapieversager gewertet, und Studienteilnehmer mit fehlender Analyse des Anteils von Blasten im Knochenmark bei Studieneintritt sind ebenfalls als Therapieversager gezählt worden.</p> <p>c: mediane Zeit bis zum Ansprechen nur für Therapieansprecher.</p> <p>d Studienteilnehmer, die mit PCyR in den Versuch einbezogen wurden, mussten eine CCyR vorweisen, um für die Erfüllung der Kriterien MCyR berücksichtigt zu werden.</p> <p>e: Gemessen in peripherem Blut. Studienteilnehmer für die eine entsprechende Analyse bei Studieneinschluss fehlte oder die die Kriterien für die MMR bereits bei diesem Zeitpunkt erfüllten, wurden als Therapieversager analysiert.</p> <p>ALL=akute lymphatische Leukämie, MaHR= gutes hämatologisches Ansprechen, max=Maximum, MCyR= gutes zytogenetisches Ansprechen, min=Minimum, MMR=gutes molekulares Ansprechen, Ph+=Philadelphia-Chromosomen-positiv, R/I=resistent oder intolerant.</p>			

Die Zeit bis zum Ansprechen wurde entsprechend der Kaplan-Meier-Methodik für alle Studienteilnehmer und nur für Therapieansprecher kalkuliert. Die Daten der TTR sind abhängig von der Dauer des Beobachtungszeitraumes. Der mediane Beobachtungszeitraum belief sich auf 9,9 Monate. Für diesen Beobachtungszeitraum betrug für die gesamte Ph+ ALL-Population unter Ponatinib-Einnahme die mediane Zeit bis zu einer MCyR 30,0 Tage (MMR: 56,0 Tage, CHR: 20,0 Tage). Innerhalb der R/I-Kohorte unterschied sich die mediane Zeit bis zum Ansprechen hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens dahingehend, dass diese früher eine MaHR erreichte als die T315I-Kohorte (15,0 Tage im Vergleich zu 22,0 Tagen). Die T315I-Population erreichte sowohl die MCyR als auch die MMR später als die R/I-Kohorte (32,0 Tage bzw. 59,0 Tage vs. 29,0 bzw. 56,0 Tagen).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das progressionsfreie Überleben in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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	ja	nein	nein	niedrig
*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (<i>Treated-Population</i>) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Es wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

Da die Analyse des PFS zentral und anhand standardisierter Progressionskriterien durchgeführt wurde, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen damit die Standards der Berichterstattung.

Das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) wird für die Ph+ ALL-Kohorten zum Datenstand vom 27.04.2012 dargestellt. Das PFS wurde zentral ausgewertet.

Ph+ ALL

Das PFS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 9,9 Monaten berechnet. Aufgrund der schnellen Progression der Ph+ ALL wurden bis zum Zeitpunkt der Analyse die Mediane des PFS in allen untersuchten Kohorten erreicht (Abbildung 4-5). In der gesamten Ph+ ALL Studienpopulation waren zum Zeitpunkt des Datenstandes vom 27.04.2012 17 Studienteilnehmer verstorben (CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.1.1.1.2), d. h. 15 Studienteilnehmer waren noch am Leben, davon vier progressionsfrei (Anhang 4-F). Für die kombinierte Ph+ ALL-Population betrug die Wahrscheinlichkeit nach sechs Monaten progressionsfrei zu verbleiben 24,8 %, das mediane PFS betrug 14,0 Wochen (R/I-Kohorte: 46,7 % und 17,0 Wochen; T315I-Kohorte: 16,7 % und 12,4 Wochen) (Abbildung 4-5).

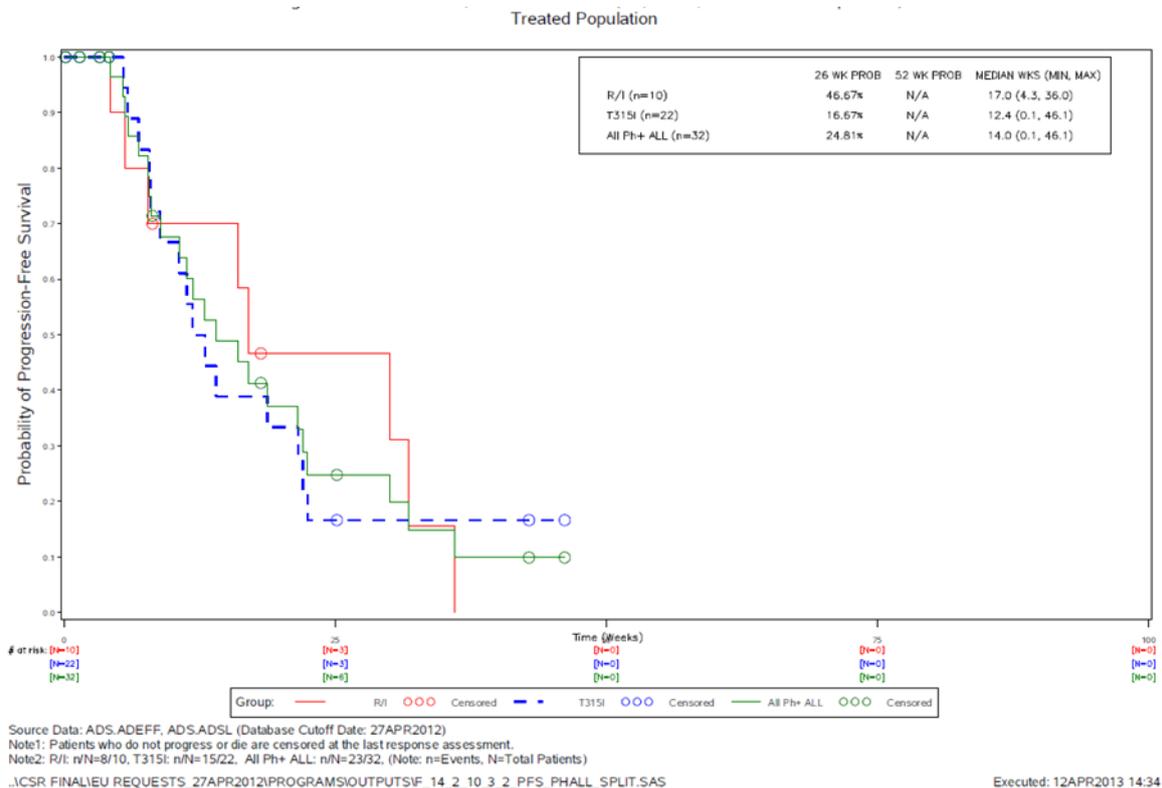


Abbildung 4-5: Ergebnisse für Ph+ ALL, PFS, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT*-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AP 24534-10-201	hoch	nein	ja	nein	nein	niedrig
*Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Phase-II-Studie, es wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer in der Auswertung berücksichtigt (<i>Treated-Population</i>) und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.						

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei AP24534-10-201 um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Es wird gem. dem Methodenpapier des IQWiG Version 4.0 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. [33]

Da die Analyse der unerwünschten Wirkungen zentral und nach standardisierten Verfahren durchgeführt wurde, wird in dieser Studie dennoch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht AP24534-10-201 nach der Leitlinie E3 des ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 1995 und *Structure and Content of Clinical Study Reports*, E3, 1996) dargestellt und erfüllen damit die Standards der Berichterstattung.

Zusammenfassung UE aus Studie AP24534-10-201

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der UE

	Safety-Population n=449*
UE in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation n (%)	446 (99,3)
UE assoziiert mit der Studienmedikation n (%)	414 (92,2)
SUE in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation n (%)	227 (50,6)
SUE assoziiert mit der Studienmedikation n (%)	99 (22,0)
Todesfälle n (%)	89 (19,8)
UE, die zu einer Dosierungsverzögerung, einer Dosisreduktion oder zum Einnahmeabbruch geführt haben n (%)	338 (75,3)
Behandlungsabbruch	
UE n (%)	50 (11,1)
Tod n (%)	18 (4,0)
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14.3.1.1 und Tabelle 14.1.1.1. Datenstand:27.04.2012 [7] Unerwünschte Ereignisse sind nach dem MedDRA, Version 13.0 kodiert und es wurden nur UE berichtet, die nach der ersten Einnahme der Studienmedikation auftraten. *Die <i>Safety</i> -Population besteht aus allen Studienteilnehmern, die mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten haben, inklusive fünf Studienteilnehmer mit CML, die nicht einer Kohorte zugeordnet worden sind, da diese trotz positiver T315I-Historie keine T315I-Mutation bei der Eingangsuntersuchung aufwiesen (3 CP- und 2 AP-CML-Patienten) AP: akzelerierte Phase, CML: chronische myeloische Leukämie, CP: chronische Phase, n: Anzahl der Studien-teilnehmer, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Im Folgenden werden die behandlungspflichtigen UE und SUE getrennt in Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58 nach Krankheitsstadien und Kohorten dargestellt und beschrieben, da in der *Safety*-Population (n=449) fünf Studienteilnehmer mit CML mit ausgewertet worden sind, die nicht einer Kohorte zugeordnet waren (Kohortenpopulation n=444) und somit den Einschlusskriterien der Studie nicht entsprachen (Anhang 4-F).

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

UE Ph+ ALL

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Ph+ ALL, behandlungspflichtige UE nach MedDRA *Preferred Term*, Auftreten bei >10 % der Studienteilnehmer oder mit Grad ≥ 3 bei mehr als einem Studienteilnehmer, n = 32, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Organklasse MedDRA <i>Preferred Term</i>	alle Grade n (%)		Grad 3 n (%)		Grad 4 n (%)		Grad 5 n (%)	
	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE*	10 (100,0)	22 (100,0)	1 (10,0)	9 (40,9)	7 (70,0)	3 (13,6)	1 (10,0)	7 (31,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (80,0)	19 (86,4)	1 (10,0)	4 (18,2)	0	1 (4,5)	0	0
abdominale Schmerzen	2 (20,0)	8 (36,4)	0	2 (9,1)	0	0	0	0
Übelkeit	4 (40,0)	3 (13,6)	0	0	0	0	0	0
Erbrechen	3 (30,0)	3 (13,6)	0	0	0	0	0	0
Obstipation	8 (80,0)	7 (31,8)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Durchfall	2 (20,0)	1 (4,5)	0	0	0	1 (4,5)	0	0
Pankreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
gastrointestinale Blutung	1 (10,0)	1 (4,5)	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (80,0)	14 (63,6)	0	0	0	0	0	0
Pyrexie	2 (20,0)	6 (27,3)	0	0	0	0	0	0
Fatigue	4 (40,0)	4 (18,2)	0	0	0	0	0	0
Peripheres Ödem	4 (40,0)	3 (13,6)	0	0	0	0	0	0
Schmerzen	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0
Schüttelfrost	2 (20,0)	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0
Asthenie	0	2 (9,1)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Multi-Organ-Versagen	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (60)	13 (59,1)	1 (10)	1 (4,5)	0	0	0	0
Hautausschlag	3 (30,0)	4 (18,2)	1 (10,0)	0	0	0	0	0
Trockenheit der Haut	4 (40,0)	4 (18,2)	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	7 (70,0)	8 (36,4)	2 (20,0)	2 (9,1)	0	0	0	0

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

Organklasse MedDRA Preferred Term	alle Grade n (%)		Grad 3 n (%)		Grad 4 n (%)		Grad 5 n (%)	
	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22
Mediastinums								
Dyspnoe	2 (20,0)	0	0	0	0	0	0	0
Pleuraerguss	3 (30,0)	3 (13,6)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Husten	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0
Lungenembolie	0	0	0	0	0	0	0	0
Lungenversagen	0	0	0	0	0	0	0	0
Diagnostik	8 (80,0)	10 (45,5)	0	4 (18,2)	7 (70,0)	2 (9,1)	0	0
Neutropenie	3 (30,0)	5 (22,7)	0	2 (9,1)	3 (30,0)	2 (9,1)	0	0
Thrombozytopenie	3 (30,0)	1 (4,5)	0	0	3 (30,0)	1 (4,5)	0	0
erhöhte Aspartataminotransferase	1 (10)	1 (4,5)	1 (10)	1 (4,5)	0	0	0	0
erhöhte Lipasewerte	2 (20,0)	1 (4,5)	0	1 (4,5)	1 (10,0)	0	0	0
erhöhte Amylasewerte im Blut	1 (10,0)	0	0	0	0	0	0	0
verminderte Ejektionsfraktion	0	0	0	0	0	0	0	0
erhöhte Bilirubinwerte	0	0	0	0	0	0	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (70,0)	12 (54,5)	1 (10,0)	0	0	0	0	0
Arthralgie	1 (10,0)	3 (13,6)	0	0	0	0	0	0
Rückenschmerzen	0	4 (18,2)	0	0	0	0	0	0
Knochenschmerzen	2 (20,0)	3 (13,6)	1 (10,0)	0	0	0	0	0
Gliederschmerzen	1 (10,0)	2 (9,1)	0	0	0	0	0	0
Myalgie	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (80)	15 (68,2)	4 (40)	6 (27,3)	1 (10,0)	1 (4,5)	0	2 (9,1)
Pneumonie	1 (10,0)	2 (9,1)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Bakteriämie	1 (10,0)	1 (4,5)	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	0
Follikulitis	0	2 (9,1)	0	0	0	0	0	0
Sepsis	1 (10,0)	4 (18,2)	0	2 (9,1)	1 (10,0)	2 (9,1)	0	0
Septischer Schock	0	2 (9,1)	0	0	0	0	0	2 (9,1)
Klebsiellen-Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Organklasse MedDRA Preferred Term	alle Grade n (%)		Grad 3 n (%)		Grad 4 n (%)		Grad 5 n (%)	
	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (60,0)	11 (50,0)	5 (50,0)	7 (31,8)	1 (10,0)	0	0	0
Anämie	2 (20,0)	6 (27,3)	2 (20,0)	4 (18,2)	0	0	0	0
febrile Neutropenie	4 (40,0)	4 (18,2)	3 (30,0)	4 (18,2)	1 (10,0)	0	0	0
Panzytopenie	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukozytose	0	0	0	0	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (60,0)	11 (50,0)	3 (30,0)	2 (9,1)	0	2 (9,1)	0	0
Appetitsverlust	3 (30,0)	7 (31,8)	0	0	0	0	0	0
Hypokaliämie	2 (20,0)	2 (9,1)	1 (10,0)	0	0	0	0	0
Hypokalzämie	1 (10,0)	2 (9,1)	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	0
Hypophosphatemie	1 (10,0)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglykämie	1 (10,0)	0	0	0	0	0	0	0
Eisenüberladung	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperurikämie	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	1 (4,5)	0	0
Dehydration	1 (10,0)	1 (4,5)	1 (10,0)	0	0	1 (4,5)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	6 (60,0)	7 (31,8)	1 (10,0)	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	4 (40,0)	4 (18,2)	0	0	0	0	0	0
intrakranielle Blutung	0	0	0	0	0	0	0	0
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	3 (30,0)	5 (22,7)	0	1 (4,5)	1 (10,0)	0	1 (10,0)	2 (9,1)

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

Organklasse MedDRA Preferred Term	alle Grade n (%)		Grad 3 n (%)		Grad 4 n (%)		Grad 5 n (%)	
	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22	R/I n=10	T315I n=22
progressive Neoplasie	2 (20,0)	2 (9,1)	0	0	1 (10,0)	0	1 (10,0)	2 (9,1)
Blastenkrise bei myelogener Leukämie	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäßerkrankungen	3 (30)	8 (36,4)	1 (10,0)	3 (13,6)	0	0	0	1 (4,5)
Hypertonie	3 (30)	5 (22,7)	1 (10,0)	2 (9,1)	0	0	0	0
Hypotonie	0	0	0	0	0	0	0	0
tiefe Venenthrombose	0	2 (9,1)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Herzerkrankungen	3 (30)	7 (31,8)	0	1 (4,5)	0	0	0	2 (9,1)
Vorhofflimmern	1 (10,0)	2 (9,1)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Herzversagen	0	1 (4,5)	0	0	0	0	0	1 (4,5)
Perikarderguss	1 (10,0)	2 (9,1)	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Nieren- und Harnwegstraktes	2 (20)	3 (13,6)	0	0	0	0	0	0
akutes Nierenversagen	0	0	0	0	0	0	0	0

Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.3.1.7.1.10.1. Datenstand: 27.04.2012 [7;9]

*Der höchste aufgetretene NCI-CTCAE-Grad je Patient ist gelistet.

Anmerkung: Unerwünschte Ereignisse wurden mit Hilfe des MedDRA Version 13.0 kodiert. Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Kohorte. Berichtet wurden nur behandlungsassoziierte UE, die mit dem Start oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Wenn Studienteilnehmer dasselbe kodierte Ereignis mehr als einmal erfahren haben, ist bei jeder Zusammenfassung nur der höchste NCI-CTCAE-Grad berichtet. Die Angabe der bevorzugten Bezeichnung (*Preferred Terms*, PTs) und der System-Organ-Klasse (*System Organ Class*, SOC) ist konsistent mit den Vorgaben der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE v 4.0) Klassifikation.

Grad-Definition: 1=mild, 2=moderate, 3=schwerwiegend, 4=lebensbedrohlich und 5=Tod

Bei zehn Studienteilnehmern der Ph+ ALL R/I-Kohorte (100 %) und bei 22 Studienteilnehmern der T315I-Kohorte (100 %) trat mindestens eine UE auf, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*). UE dieser Art, welche sowohl in der R/I-Kohorte als auch in der T315I-Kohorte (Tabelle 4-57) bei mehr als 10 % der Studienteilnehmer auftraten, waren: Obstipation (80,0 % und 31,8 %), Trockenheit der Haut (40,0 % und 18,2 %), febrile Neutropenie (40,0 % und 18,2 %), Kopfschmerzen (40,0 % und 18,2 %), Fatigue (40,0 % und 18,2 %), periphere Ödeme (40,0 % und 13,6 %), Übelkeit (40 % und 13,6 %), Appetitverlust (30,0 % und 31,8 %), Neutropenie (30,0 % und 22,7 %), Hautausschlag (30,0 % und 18,2 %), Pleuraerguss (30,0 % und 13,6 %), Erbrechen (30,0 % und 13,6 %), Abdominale Schmerzen (20,0 % und 36,4 %), Pyrexie (20,0 % und 27,3 %), Anämie (20,0 % und 27,3 %), Knochenschmerzen (20,0 % und 13,6 %), Sepsis (10,0 % und 18,2 %) und Arthralgie (10,0 % und 13,6 %).

UE mit einem Schweregrad ≥ 3 , welche bei mehr als 10 % der Ph+ ALL-Studienteilnehmer der R/I-Kohorte auftraten, waren: Anämie (20,0 %), febrile Neutropenie (Grad 3 20,0 % und Grad 4 10,0 %), Gastrointestinale Blutungen (10,0 %), Hautausschlag (10,0 %), erhöhte Aspartataminotransferase-Werte (10,0 %), Knochenschmerzen (10,0 %), Bakteriämie (10,0 %), Hypokaliämie (10,0 %), Hypokalzämie (10,0 %), Dehydration (10,0 %) und Hypertonie (10,0 %).

UE mit einem Schweregrad ≥ 3 , welche bei mehr als 10 % der Ph+ ALL-Studienteilnehmer der T315I-Kohorte auftraten, waren: Anämie (18,2 %) und febrile Neutropenie (18,2 %).

Grad 4-Ereignisse traten bei zehn von 32 Ph+ ALL-Studienteilnehmern auf. Die häufigsten Grad 4-Ereignisse in der R/I-Kohorte waren: Thrombozytopenie (30,0 %) und Neutropenie (30,0 %). In der T315I-Kohorte trat am häufigsten die Thrombozytopenie (9,1 %) auf. Acht Studienteilnehmer der kombinierten Ph+ ALL-Population wiesen ein Grad 5-Ereignis auf.

Insgesamt sind UE bei 25 Patienten der Ph+ ALL-Kohorten durch den Prüfarzt auf die Studienmedikation zurückgeführt worden (CSR AP-24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.3.1.8.1.10.2).

Die Ponatinib-Therapie wurde bei einem Ph+ ALL-Studienteilnehmer aufgrund von UE abgebrochen (CSR, Appendix, Abschnitt 14, Tabelle 14.1.1.1.2).

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

SUE Ph+ ALL

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Ph+ ALL, behandlungspflichtige SUE nach MedDRA *Preferred Term*, Auftreten bei >1 % der Studienteilnehmer oder mit Schweregrad 5, n = 32, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Organklasse MedDRA <i>Preferred Term</i>	Alle Grade n (%)		Grad 3 n (%)		Grad 4 n (%)		Grad 5 n (%)	
	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE*	7 (70,0)	16 (72,7)	2 (20,0)	5 (22,7)	3 (30,0)	2 (9,1)	1 (10,0)	7 (31,8)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	2 (20,0)	3 (13,6)	0	1 (4,5)	1 (10,0)	0	1 (10,0)	2 (9,1)
Progressive Neoplasie	2 (20,0)	2 (9,1)	0	0	1 (10,0)	0	1 (10,0)	2 (9,1)
Blastenkrise bei myelogener Leukämie	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (40,0)	6 (27,3)	3 (30,0)	2 (9,1)	1 (10,0)	1 (4,5)	0	2 (9,1)
Pneumonie	0	1 (4,5)		1 (4,5)	0	0	0	0
Bakteriämie	0	0	0	0	0	0	0	0
Follikulitis	0	0	0	0	0	0	0	0
Klebsiellen-Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0
Sepsis	1 (10,0)	2 (9,1)	0	0	1 (10,0)	2 (9,1)	0	0
Septischer Schock	0	2 (9,1)	0	0	0	2 (9,1)	0	2 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	1 (10,0)	4 (18,2)	1 (10,0)	3 (13,6)	0	1 (4,5)	0	0
Abdominale Schmerzen	0	1 (4,5)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Durchfall	0	1 (4,5)	0	0	0	1 (4,5)	0	0
Hämorrhagische Gastritis	1 (10,0)	1 (4,5)	1 (10)	1 (4,5)	0	0	0	0
Gastrointestinale Blutung	0	1 (4,5)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (30,0)	4 (18,2)	2 (20,0)	0	1 (10,0)	0	0	0
Anämie	0	0	0	0	0	0	0	0
Febrile Neutropenie	3 (30,0)	4 (18,2)	2 (20,0)	0	1 (10,0)	0	0	0
Panzytopenie	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperviskositätssyndrom	0	0	0	0	0	0	0	0
Herzerkrankungen	1 (10,0)	4 (18,2)	0	1 (4,5)	0	0	0	2 (9,1)
Herzversagen	0	1 (4,5)	0	0	0	0	0	1 (4,5)

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

Organklasse MedDRA Preferred Term	Alle Grade n (%)		Grad 3 n (%)		Grad 4 n (%)		Grad 5 n (%)	
	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22
Perikarderguss	0	0	0		0	0	0	
Vorhofflimmern	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0
Kardiale Stauungsinsuffizienz	0	1 (4,5)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Kardiopulmonales Versagen	0	1 (4,5)	0	0	0	0	0	1 (4,5)
Diagnostik	1 (10,0)	0	0	0	1 (10,0)	0	0	0
Verminderte Ejektionsfraktion	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenie	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombozytopenie	1 (10,0)	0	0	0	1 (10,0)	0	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	0	0	0	0	0	0
Intrakranielle Blutung	0	0	0	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	0	0	0	0	0	0	0	0
Hirnödem	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonale Embolie	0	0	0	0	0	0	0	0
Pleuraerguss	0	0	0	0	0	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0
Pyrexie	0	1 (4,5)	0	0	0	0	0	0
Schüttelfrost	0	0	0	0	0	0	0	0
Multi-Organversagen	0	0	0	0	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (10,0)	2 (9,1)	0	1 (4,5)	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0
Dehydration	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0	1 (10,0)	1 (4,5)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (10,0)	0	1 (10,0)	0	0	0	0	0
Knochenschmerzen	1 (10,0)	0	1 (10,0)	0	0	0	0	0

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

Organklasse MedDRA Preferred Term	Alle Grade n (%)		Grad 3 n (%)		Grad 4 n (%)		Grad 5 n (%)	
	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22	R/I N=10	T315I N=22
Gefäßerkrankungen	0	2 (9,1)	0	0	0	0	0	1 (4,5)
Ischämie	0	1 (4,5)	0	0	0	0	0	1 (4,5)
Psychiatrische Störungen	0	1 (4,5)	0	0	0	1 (4,5)	0	0
Geistige Statusveränderungen	0	1 (4,5)	0	0	0	1 (4,5)	0	0
Nieren- und Harnwegserkrankungen	0	0	0	0	0	0	0	0
Akutes Nierenversagen	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	1 (4,5)	0	1 (4,5)	0	0	0	0
Hautausschlag	0	1 (4,5)	0	01 (4,5)	0	0	0	0

Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.3.1.7.1.10.1. Datenstand: 27.04.2012 [7;9]

*Der höchste aufgetretene NCI-CTCAE-Grad je Patient ist gelistet.

Anmerkung: Unerwünschte Ereignisse wurden mit Hilfe des MedDRA Version 13.0 kodiert. Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Studienteilnehmer in jeder Kohorte. Berichtet wurden nur behandlungsassoziierte UE, die mit dem Start oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Wenn Studienteilnehmer dasselbe kodierte Ereignis mehr als einmal erfahren haben, ist bei jeder Zusammenfassung nur der höchste NCI-CTACE-Grad berichtet. Die Angabe der bevorzugten Bezeichnung (*Preferred Terms*, PTs) und der System-Organ-Klasse (*System Organ Class*, SOC) ist konsistent mit den Vorgaben der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE v 4.0) Klassifikation.

Grad-Definition: 1=mild, 2=moderate, 3=schwerwiegend, 4=lebensbedrohlich und 5=Tod

Insgesamt wurden in der Ph+ ALL-Population 23 SUE berichtet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, wovon acht auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden (CSR AP-24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.3.1.10.1.10.2).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der R/I-Kohorte häufiger auf, als in der T315I-Kohorte. In der R/I-Kohorte waren diese febrile Neutropenie (30,0 %), progressive Neoplasie (20,0 %), Sepsis (10,0 %), Hämorrhagische Gastritis (10,0 %), Vorhofflimmern (10,0 %), Thrombozytopenie (10,0 %) und Dehydration (10,0 %). Insgesamt trat bei einem Studienteilnehmer dieser Kohorte ein SUE Grad 5 auf: progressive Neoplasie.

Die am häufigsten auftretenden schweren unerwünschten Ereignisse waren im Fall der T315I-Kohorte eine febrile Neutropenie (18,2 %) und progressive Neoplasie (9,1 %). Grad 5-SUE traten bei sieben Studienteilnehmer 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 %).

Studienabbruch-assoziierte UE

Insgesamt, alle Krankheitsstadien und Kohorten umfassend, wurden 74 UE als Grund berichtet, dass 64 Studienteilnehmer die Ponatinib-Therapie abgebrochen haben. 50 Studienteilnehmer brachen die Studie aufgrund von UE ab und 14 Studienteilnehmer brachen die Medikation wegen einer Krankheitsprogression ab, die als UE kodiert worden ist. Von den 50 Studienteilnehmern, die die Ponatinib-Einnahme abbrachen, wurden 37 Fälle als Studienmedikations-assoziiert betrachtet (CSR AP-24534-10-201, Tabelle 10-2).

Die zwei häufigsten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch geführt haben, waren eine Thrombozytopenie (4,0 %) und Neoplasie-Progression (3,1 %) (Tabelle 4-59). Alle Studienteilnehmer, die die Studie aufgrund der Thrombozytopenie abgebrochen haben, und drei Studienteilnehmer mit Progression der Neoplasie gehörten zur R/I-Kohorte (CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.3.1.6).

Weitere häufige Gründe für einen Studienabbruch traten nur bei einem Studienteilnehmer auf (Tabelle 4-59). Diese umfassten Auffälligkeiten der Laborparameter, Charakteristika der Krankheitsprogression, kardiale Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse und Infektionen. Ein Patient hat die Studie aufgrund einer Pankreatitis abgebrochen und ein Patient in Folge von Hautreaktionen (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten: *Safety*-Population (n=449*)

MedDRA Preferred Term	n (%)
Thrombozytopenie (17 Ponatinib-assoziiert, 2 schwerwiegend [davon ein Patient Ponatinib-assoziiert, ein Patient nicht])	18 (4,0)
Progressive Neoplasie	14 (3,1)
Leukozytose	2 (0,4)
Pneumonie (beide schwerwiegend und nicht in Zusammenhang mit Studie)	2 (0,4)
Alle anderen UE, die zum Studienabbruch führten. Jede UE steht für je einen Patienten:	
Organklasse: Gruppen der Ereignisse, die den Studienabbruch auslösen	MedDRA Preferred Term, Zusammenhang und Schwere
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: Anämie Im Zusammenhang mit Studie, schwerwiegend: Panzytopenie
Herzkrankungen	Alle im Zusammenhang mit Studie und schwerwiegend: Vorhofflimmern, Herzversagen, Kardiale Stauungsinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit, Perikarderguss
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: Pankreatitis (Wiederauftreten; vorangegangene Infektion war schwerwiegend)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: Asthenie, Brustschmerzen, allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes Nicht im Zusammenhang mit Studie, schwerwiegend: Pyrexie Im Zusammenhang mit Studie, schwerwiegend: Schmerzen, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Alle nicht im Zusammenhang mit Studie und schwerwiegend: Divertikulitis, Enterokolitis, Hämatom-Entzündung
Diagnostik	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhte gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Lipase, Neutropenie, Leberfunktionstest auffällig Im Zusammenhang mit Studie, schwerwiegend: verminderte Ejektionsfraktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: Hypokalzämie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: Gliederschmerzen Nicht im Zusammenhang mit Studie, schwerwiegend: Knochenschmerzen
Erkrankungen des Nervensystems	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: Kopfschmerzen Nicht im Zusammenhang mit Studie, schwerwiegend: intrakranielle Blutung, Bewusstlosigkeit, zerebrale Blutung
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	Alle nicht im Zusammenhang mit Studie und schwerwiegend: chronische myeloische Leukämie, Wiederauftreten der Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Nieren- und	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: akutes Nierenversagen

Harnwegstraktes	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Im Zusammenhang mit Studie, nicht schwerwiegend: exfoliativer Hautausschlag
<p>Quelle: CSR AP-24534-10-201 Appendix 14, Tabelle 14.3.1.6, Appendix 16, Liste 16.4.3.3, Liste 16.4.3.8.2 und Liste 16.4.3.8.3, Datenstand 27.04.2012 [7] *Die Safety-Population besteht aus allen Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten haben, inklusive fünf Studienteilnehmern mit CML, die nicht einer Kohorte zugeordnet worden sind, da diese trotz positiver T315I-Historie keine T315I-Mutation bei der Eingangsuntersuchung aufwiesen.</p>	

UE von besonderem Interesse

Da Ponatinib ein Wirkstoff aus der Klasse der TKI ist, sind die UE von besonderem Interesse, die auch bei TKI der ersten und zweiten Generation auftreten und somit einen Klasseneffekt darstellen. Diese sind Thrombozytopenie, Neutropenie, Pleura- und Perikardergüsse, Pankreatitis, Flüssigkeitsretention, pulmonale arterielle Hypertonie und QT-Zeit-Verlängerung. Diese UE wurden nach Ponatinib-Gabe nur in sehr geringen Raten beobachtet (Tabelle 4-60). Diese Raten sind vergleichbar mit den Häufigkeits-Raten unter Dasatinib-Nilotinib- oder Bosutinib-Therapie. [47;13;41]

Tabelle 4-60: UE von besonderem Interesse

Ereignisse, die den Studienabbruch auslösen	UE jeder Grad n=449*	UE jeder Grad Behandlungs-assoziiert n=449*	SUE jeder Grad n=449*
Thrombozytopenie	39,9 %	35,2 %	2,9 %
Neutropenie	23,2 %	18,3 %	1,3 %
Pleuraerguss	6,5 %	3,1 %	0,7 %
Perikarderguss	2,9 %	1,8 %	0,9 %
Pankreatitis	6,0 %	6,0 %	5,1 %
Flüssigkeitsretention	1,1 %	0,9 %	0,2 %
QT-Zeit-Verlängerung	1,3 %	0,9 %	N/A
Pulmonale arterielle Hypertonie	0,9 %	0,7 %	0,2 %
<p>Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.3.1.9.1.11, 14.3.1.8.2.11, 14.3.1.7.2.11. Datenstand: 27.04.2012 [7] Anmerkung: Unerwünschte Ereignisse wurden mit Hilfe des MedDRA Version 13.0 kodiert. Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Studienteilnehmer der <i>Safety</i>-Population. *Die <i>Safety</i>-Population besteht aus allen Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten haben, inklusive fünf Studienteilnehmern mit CML, die nicht einer Kohorte zugeordnet worden sind, da diese trotz positiver T315I-Historie keine T315I-Mutation bei der Eingangsuntersuchung aufwiesen (3 CP-CML und 2 AP-CML-Patienten).</p>			

Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Studienabbruch

Bezogen auf die gesamte *Treated*-Population traten 89 Todesfälle (CSR AP24534-10-201 Tabelle 12-2, Appendix 14, Tabelle 14.1.1.1) [7] im Studienverlauf bis zum Daten *cut-off* am 27.04.2012 auf, wovon fünf Todesfälle als „möglicherweise“ Studienmedikations-assoziiert eingestuft wurden (Tabelle 4-61). 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 (Tabelle 4-61). Todesfälle, die außerhalb der 30 Tage-Spanne lagen, wurden nicht als behandlungs-assoziiert eingestuft.

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Abbruch der Ponatinib-Behandlung, *Safety*-Population (n=449^{*})

Beschreibung	Anzahl der Patienten			
	insgesamt	wegen einer PD	nicht wegen einer PD	Zusammenhang mit der Ponatinib ^a -Behandlung
Tod als Ursache des Abbruchs der Studienmedikation	18	1	17	5
Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Entscheidung, die Behandlung nicht fortzusetzen	38	26	12	0
Gesamt-Todesfälle während der Studienteilnahme oder innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende	56	27	29	5

Datenquelle: CSR AP-24534-10-201 Appendix 16, Liste 16.5.1 [7]
a: bestimmt durch den Prüfarzt als wahrscheinlich, möglich oder definitiv abhängig von der Studienmedikation
PD: *progressive disease*, Progression der Erkrankung.
^{*}Die *Safety*-Population besteht aus allen Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten haben, inklusive fünf Studienteilnehmern mit CML, die nicht einer Kohorte zugeordnet worden sind, da diese trotz positiver T315I-Historie keine T315I-Mutation bei der Eingangsuntersuchung aufwiesen.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Subgruppenanalysen wurden für das vorliegende Dossier für die Zulassungsstudie AP 24534-10-210 anhand folgender Stratifizierungen der *Treated*-Population durchgeführt:

- Vortherapie mit TKI
- Resistenz- und Intoleranzstatus
- BCR-ABL-Mutationsstatus

- Alter (18-44 Jahre, 45-64 Jahre, ≥ 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
- Ethnische Gruppe

Die Einzelergebnisse der Subgruppen werden aufgrund der geringen Patientenzahl für Ph+ ALL nur deskriptiv dargestellt.

Die Stärke des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens war über alle Subgruppen konsistent. Vergleiche der Subgruppen wurden anhand des *Fisher Exact Test* durchgeführt (CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.2.8.2.1-14.2.8.2.10). [7;9] Bedingt durch die geringe Anzahl an Studienteilnehmern in den Subgruppen der Ph+ ALL, ergeben sich keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen hinsichtlich Effekt-modifizierender Parameter.

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Tabellen mit den Subgruppenergebnissen der Ph+ ALL-Kohorten gelistet. Als Endpunkte sind das hämatologische, das zytogenetische und das molekulare Ansprechen dargestellt.

Vortherapie mit TKI

Ph+ ALL

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse Vortherapie mit TKI [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	Ansprechrate n (%)												
	gesamt n=32	nur Imatinib n=2		nur Dasatinib (kein Imatinib) n=4		nur Imatinib oder nur Dasatinib n=6		Imatinib + Dasatinib n=13		Dasatinib + Nilotinib (kein Imatinib) n=1		Imatinib + Dasatinib+ Nilotinib n=12	
		R/I N=0	T315I N=2	R/I N=1	T315I N=3	R/I N=1	T315I N=5	R/I N=3	T315I N=10	R/I N=0	T315I N=1	R/I N=6	T315I N=6
hämatologisches Ansprechen													
MaHR n (%) [2]	13 (40,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	2 (66,7)	1 (100,0)	2 (40,0)	2 (66,7)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0 %)	2 (33,3)	3 (50,0)
zytogenetisches Ansprechen													
MCyR n (%) [3]	15 (46,9)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)	4 (80,0)	2 (66,7)	4 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0 %)	3 (50,0)	1 (16,7)
CCyR n (%)	12 (37,5)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	1 (33,3)	1 (100,0)	2 (40,0)	1 (33,3)	4 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0 %)	3 (50,0)	1 (16,7)
molekulares Ansprechen													
MMR n (%) [4]	3 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix, Abschnitt 14, Tabellen 14.2.4.3.2-14.2.4.3.5 [7;9] [1] Studienteilnehmer, bei denen der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnte, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt. [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden. [4] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, MaHR=gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partiell zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib, TKI=Tyrosinkinase-Inhibitor.													

Resistenz- und Intoleranz-StatusPh+ ALL

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorte E und F), Subgruppenanalyse Resistenz- oder Intoleranz-Status, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32 ^b	resistent gegenüber Dasatinib n=22		intolerant gegenüber Dasatinib n=2		weder resistent noch intolerant gegenüber Dasatinib ^a n=3	
		R/I n=7	T315I n=15	R/I n=0	T315I n=2	R/I n=0	T315I n=3
hämatologisches Ansprechen							
MaHR n (%) ^c	13 (40,6)	5 (71,4)	5 (33,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
zytogenetisches Ansprechen							
MCyR n (%) ^d	15 (46,9)	5 (71,4)	6 (40,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (66,7)
CCyR n (%) ^e	12 (37,5)	4 (57,1)	4 (26,7)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (66,7)
molekulares Ansprechen							
MMR n (%)	3 (9,4)	1 (14,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix 14, Tabelle 14.2.4.1, Tabelle 14.2.4.7.2, Tabelle 14.2.4.7.4, Tabelle 14.2.4.7.5 und Tabelle 14.2.7.1. Datenstand 27.04.2012 [7;9] a: Studienteilnehmer, die die primären Einschlusskriterien – Vorhandensein einer T315I-Mutation und nicht anderweitig spezifizierte Resistenz oder Unverträglichkeit – erfüllten. b: 5 Studienteilnehmer waren sowohl resistent als auch intolerant gegenüber Dasatinib. c: 1 Studienteilnehmer waren sowohl resistent als auch intolerant gegenüber Dasatinib. d: 2 Studien-teilnehmer waren sowohl resistent als auch intolerant gegenüber Dasatinib. e: 1 Studien-teilnehmer waren sowohl resistent als auch intolerant gegenüber Dasatinib. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.							

BCR-ABL Mutations-StatusPh+ ALL

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorte E und F), Subgruppenanalyse nach BCR-ABL Mutations-Status [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32 (%)	T315I n=15 (%)	andere Mutation(en) als T315I n=6 (%)	T315I + weitere Mutation(en) n=7 (%)	keine Mutation festgestellt n=4 (%)
hämatologisches Ansprechen					
MaHR [2]	13 (40,6)	8 (53,3)	3 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)
zytogenetisches Ansprechen					
MCyR [3]	15 (46,9)	9 (60,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	2 (50,0)
CCyR	12 (37,5)	7 (46,7)	3 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)
molekulares Ansprechen					
MMR [4]	3 (9,4)	1 (6,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.2.4.1, 14.2.4.5.2, 14.2.4.5.4, 14.2.4.5.5 und 14.2.7.1. Datenstand: 27.04.2012 [7;9] [1] Studienteilnehmer, bei denen der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnte, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt. [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden. [4] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie.</p>					

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

AlterPh+ ALL

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Alter [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32	18-44 Jahre			45-64 Jahre			≥65 Jahre		
		Ph+ ALL n=10	R/I n=4	T315I n=6	Ph+ ALL n=9	R/I n=3	T315I n=6	Ph+ ALL n=13	R/I n=3	T315I n=10
hämatologisches Ansprechen										
gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) [2] n (%)		5 (50,0)	3 (75,0)	2 (33,3)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (16,7)	7 (53,8)	2 (66,7)	5 (50,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [3]		168,0	91,5	N/A	N/A	N/A	N/A	32,0	28,0	56,0
(95%-KI)		(11,0; 168,0)	(14,0; 168,0)	(11,0; N/A)	(13,0; N/A)	(N/A; N/A)	(13,0; N/A)	(14,0; N/A)	(14,0; N/A)	(14,0; N/A)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		15,0	15,0	26,5	13,0	-	13,0	24,0	21,0	24,0
Spanne (Min; Max)		11; 168	14; 168	11; 42	13; 13	-	13; 13	14; 56	14; 28	14; 56
zytogenetisches Ansprechen										
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) [4] n (%)		3 (30,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	1 (33,3)	3 (50,0)	8 (61,5)	2 (66,7)	6 (60,0)
vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) n (%)		2 (20,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	1 (33,3)	3 (50,0)	6 (46,2)	2 (66,7)	4 (40,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [5]		57,0	28,0	N/A	42,5	30,0	55,0	32,0	58,0	30,5
(95%-KI)		(28,0; N/A)	(28,0; 57,0)	(N/A; N/A)	(29,0; 110,0)	(N/A; N/A)	(29,0; 110,0)	(27,0; 58,0)	(28,0; 58,0)	(27,0; 112,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		28,0	28,0	-	42,5	30,0	55,0	30,5	43,0	30,5
Spanne (Min; Max)		28; 57	28; 57	-	29; 110	30; 30	29;110	27; 112	28; 58	27; 112

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

Ansprechen	gesamt n=32	18-44 Jahre			45-64 Jahre			≥65 Jahre		
		Ph+ ALL n=10	R/I n=4	T315I n=6	Ph+ ALL n=9	R/I n=3	T315I n=6	Ph+ ALL n=13	R/I n=3	T315I n=10
molekulares Ansprechen										
gutes molekulares Ansprechen [6] n (%)		1 (10,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (10,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [7]		N/A	N/A	N/A	56,0	56,0	N/A	59,0	N/A	59,0
(95%-KI)		(56,0; N/A)	(56,0; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		56,0	56,0	-	56,0	56,0	-	59,0	-	59,0
Spanne (Min; Max)		56; 56	56; 56	-	56; 56	56;56	-	59;59	-	59; 59
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.2.4.9.5. Datenstand: 27.04.2012 [7;9] [1] Studienteilnehmer, bei denen die der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnten, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die nicht das festgelegte Ansprechen erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [4] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden [5] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MCyR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [6] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet [7] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MMR erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib										

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

GeschlechtPh+ ALL

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Geschlecht [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32	männlich			weiblich		
		Ph+ ALL n=20	R/I n=6	T315I n=14	Ph+ ALL n=12	R/I n=4	T315I n=8
hämatologisches Ansprechen							
gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) [2] n (%)		7 (35,0)	3 (50,0)	4 (28,6)	6 (50,0)	2 (50,0)	4 (50,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [3]		168,0	168,0	N/A	56,0	N/A	56,0
(95%-KI)		(32,0; N/A)	(14,0; 168,0)	(20,0; N/A)	(14,0; N/A)	(14,0; N/A)	(11,0; N/A)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		20,0	15,0	26,0	19,0	21,0	19,0
Spanne (Min; Max)		13; 168	14; 168	13; 42	11; 56	14; 28	11; 56
zytogenetisches Ansprechen							
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) [4] n (%)		9 (45,0)	4 (66,7)	5 (35,7)	6 (50,0)	2 (50,0)	4 (50,0)
vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) n (%)		8 (40,0)	3 (50,0)	5 (35,7)	4 (33,3)	2 (50,0)	2 (25,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [5]		55,0	30,0	57,0	30,0	43,0	29,5
(95%-KI)		(28,0; 110,0)	(28,0; 57,0)	(29,0; N/A)	(27,0; 112,0)	(28,0; 58,0)	(27,0; 112,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		30,0	29,0	55,0	30,0	43,0	29,5
Spanne (Min; Max)		28; 110	28; 57	29; 110	27; 112	28; 58	27; 112

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

Ansprechen	gesamt n=32	männlich			weiblich		
		Ph+ ALL n=20	R/I n=6	T315I n=14	Ph+ ALL n=12	R/I n=4	T315I n=8
molekulares Ansprechen							
gutes molekulares Ansprechen [6] n (%)		2 (10,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (12,5)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [7]		N/A	56,0	N/A	59,0	N/A	59,0
(95%-KI)		(56,0; N/A)	(56,0; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		56,0	56,0	-	59,0	-	59,0
Spanne (Min; Max)		56; 56	56; 56	-	59; 59	-	59; 59
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.2.4.10.2-14.2.4.10.5. Datenstand: 27.04.2012 [7;9] [1] Studienteilnehmer, bei denen der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnten, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die nicht das festgelegte Ansprechen erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [4] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden [5] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MCyR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [6] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet [7] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MMR erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.							

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

Zeit seit DiagnosePh+ ALL

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorte E und F), Subgruppenanalyse nach Zeit seit Diagnose [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32	≤3,29 Jahre			3,29-9,09 Jahre			>9,09 Jahre		
		Ph+ ALL n=27	R/I n=8	T315I n=19	Ph+ ALL n=5	R/I n=2	T315I n=3	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
hämatologisches Ansprechen										
gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) [2] n (%)		11 (40,7)	5 (62,5)	6 (31,6)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [3]		168,0	28,0	N/A	N/A	N/A	20,0	-	-	-
(95%-KI)		(28,0; N/A)	(14,0; 168,0)	(32,0; N/A)	(11,0; N/A)	(N/A; N/A)	(11,0; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		24,0	15,0	28,0	15,5	-	15,5	-	-	-
Spanne (Min; Max)		13; 168	14; 168	13; 56	11; 20	-	11; 20	-	-	-
zytogenetisches Ansprechen										
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) [4] n (%)		14 (51,9)	5 (62,5)	9 (47,4)	1 (20,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) n (%)		11 (40,7)	4 (50,0)	7 (36,8)	1 (20,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [5]		43,5	28,0	55,0	30,0	30,0	N/A	-	-	-
(95% KI)		(28,0; 58,0)	(28,0; 58,0)	(27,0; 112,0)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		30,5	28,0	32,0	30,0	30,0	-	-	-	-
Spanne (Min; Max)		27; 112	28; 58	27; 112	30; 30	30; 30	-	-	-	-

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

Ansprechen	gesamt n=32	≤3,29 Jahre			3,29-9,09 Jahre			>9,09 Jahre		
		Ph+ ALL n=27	R/I n=8	T315I n=19	Ph+ ALL n=5	R/I n=2	T315I n=3	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
molekulares Ansprechen										
gutes molekulares Ansprechen (MMR) [6] n (%)		2 (7,4)	1 (12,5)	1 (5,3)	1 (20,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [7]		N/A	N/A	N/A	56,0	56,0	N/A	-	-	-
(95% KI)		(56,0; N/A)	(56,0; N/A)	(59,0; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		57,5	56,0	59,0	56,0	56,0	-	-	-	-
Spanne (Min; Max)		56; 59	56; 56	59; 59	56; 56	56; 56	-	-	-	-
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.2.4.4.2-14.2.4.4.5. Datenstand: 27.04.2012 [7;9] [1] Studienteilnehmer, bei denen die der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnten, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die nicht das festgelegte Ansprechen erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [4] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden [5] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MCyR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [6] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet [7] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MMR erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MaHR=gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL=Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.										

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

ECOG-Performance-StatusPh+ ALL

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32	Grad 0			Grad 1			Grad 2			fehlende Angabe		
		Ph+ ALL n=11	R/I n=3	T315I n=8	Ph+ ALL n=17	R/I n=6	T315I n=11	Ph+ ALL n=4	R/I n=1	T315I n=3	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
hämatologisches Ansprechen													
gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) [2] n (%)		6 (54,5)	2 (66,7)	4 (50,0)	6 (35,3)	2 (33,3)	4 (36,4)	1 (25,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [3]		112,0	168,0	56,0	N/A	N/A	N/A	N/A	28,0	N/A	-	-	-
(95%-KI)		(11,0; 168,0)	(15,0; 168,0)	(11,0; N/A)	(20,0; N/A)	(14,0; N/A)	(14,0; N/A)	(28,0; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		28,5	91,5	27,5	17,0	14,0	22,0	28,0	28,0	-	-	-	-
Spanne (Min; Max)		11; 168	15; 168	11; 56	14; 32	14; 14	14; 32	28; 28	28; 28	-	-	-	-
zytogenetisches Ansprechen:													
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) [4] n (%)		6 (54,5)	3 (100,0)	3 (37,5)	7 (41,2)	2 (33,3)	5 (45,5)	2 (50,0)	1 (100,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) n (%)		4 (36,4)	2 (66,7)	2 (25,0)	6 (35,3)	2 (33,3)	4 (36,4)	2 (50,0)	1 (100,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [5]		56,0	30,0	112,0	30,0	28,0	32,0	43,5	58,0	29,0	-	-	-
(95%-KI)		(28,0; N/A)	(28,0; 57,0)	(29,0; N/A)	(27,0; 110,0)	(28,0; N/A)	(27,0; 110,0)	(29,0; 58,0)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		42,5	30,0	55,0	28,0	28,0	32,0	43,5	58,0	29,0	-	-	-
Spanne (Min; Max)		28; 112	28; 57	29; 112	27; 110	28; 28	27; 110	29; 58	58; 58	29; 29	-	-	-

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

Ansprechen	gesamt n=32	Grad 0			Grad 1			Grad 2			fehlende Angabe		
		Ph+ ALL n=11	R/I n=3	T315I n=8	Ph+ ALL n=17	R/I n=6	T315I n=11	Ph+ ALL n=4	R/I n=1	T315I n=3	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
molekulares Ansprechen													
gutes molekulares Ansprechen (MMR) [6] n (%)		2 (18,2)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [7]		N/A	56,0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-
(95%-KI)		(56,0; N/A)	(56,0; N/A)	(N/A; N/A)	(59,0; N/A)	(N/A; N/A)	(59,0; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		56,0	56,0	-	59,0	-	59,0	-	-	-	-	-	-
Spanne (Min; Max)		56; 56	56; 56	-	59; 59	-	59; 59	-	-	-	-	-	-
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.2.4.13.2-14.2.4.13.5. Datenstand: 27.04.2012 [7;9]													
[1] Studienteilnehmer, bei denen der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnten, wurden als Therapieversager gezählt.													
[2] Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt													
[3] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden.													
[4] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die nicht das festgelegte Ansprechen erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert.													
[5] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden													
[6] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MCyR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert.													
[7] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet													
[8] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MMR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert.													
CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.													

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

Geographische RegionPh+ ALL

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach geographischer Region [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32	Nordamerika			Europa/Australien			Asien		
		Ph+ ALL n=18	R/I n=8	T315I n=10	Ph+ ALL n=14	R/I n=2	T315I n=12	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
hämatologisches Ansprechen										
gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) [2] n (%)		8 (44,4)	5 (62,5)	3 (30,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [3]		168,0	28,0	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-
(95%-KI)		(15,0; 168,0)	(14,0; 168,0)	(11,0; N/A)	(20,0; N/A)	(N/A; N/A)	(14,0; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		21,5	15,0	32,0	20,0	-	20,0	-	-	-
Spanne (Min; Max)		11; 168	14; 168	11; 56	13; 42	-	13; 42	-	-	-
zytogenetisches Ansprechen										
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) [4] n (%)		10 (55,6)	6 (75,0)	4 (40,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) n (%)		7 (38,9)	5 (62,5)	2 (20,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [5]		30,0	30,0	43,0	55,0	N/A	55,0	-	-	-
(95%-KI)		(28,0; 58,0)	(28,0; 58,0)	(27,0; 112,0)	(27,0; N/A)	(N/A; N/A)	(27,0; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		29,5	29,0	43,0	32,0	-	32,0	-	-	-
Spanne (Min; Max)		27; 112	28; 58	27; 112	27; 110	-	27; 110	-	-	-

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

Ansprechen	gesamt n=32	Nordamerika			Europa/Australien			Asien		
		Ph+ ALL n=18	R/I n=8	T315I n=10	Ph+ ALL n=14	R/I n=2	T315I n=12	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
molekulares Ansprechen										
gutes molekulares Ansprechen (MMR) [6] n (%)		2 (11,1)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [7]		N/A	56,0	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-
(95%-KI)		(56,0; N/A)	(56,0; N/A)	(N/A; N/A)	(59,0; N/A)	(N/A; N/A)	(59,0; N/A)	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		56,0	56,0	-	59,0	-	59,0	-	-	-
Spanne (Min; Max)		56; 56	56; 56	-	59; 59	-	59; 59	-	-	-
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.2.4.8.5. Datenstand: 27.04.2012 [7;9] [1] Studienteilnehmer, bei denen der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnten, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die nicht das festgelegte Ansprechen erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [4] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden [5] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MCyR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [6] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet [7] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MMR erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.										

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

HerkunftPh+ ALL

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Herkunft [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32	weiß			farbig oder Afro- Amerikaner			Asien			Andere*		
		Ph+ ALL n=31	R/I n=10	T315I n=21	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0	Ph+ ALL n=1	R/I n=0	T315I n=0	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
hämatologisches Ansprechen													
gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) [2] n (%)	13 (41,9)	5 (50,0)	8 (38,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [3]	168,0	168,0	N/A	-	-	-	N/A	-	N/A	-	-	-	-
(95%-KI)	(28,0; N/A)	(14,0; 168,0)	(24,0; N/A)	-	-	-	(N/A; N/A)	-	(N/A; N/A)	-	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher	20,0	15,0	22,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spanne (Min; Max)	11; 168	14; 168	11; 56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
zytogenetisches Ansprechen													
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) [4] n (%)	15 (48,4)	6 (60,0)	9 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) n (%)	12 (38,7)	5 (50,0)	7 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [5]	32,0	30,0	55,0	-	-	-	N/A	-	N/A	-	-	-	-
(95%-KI)	(28,0; 58,0)	(28,0; 58,0)	(27,0; 112,0)	-	-	-	(N/A; N/A)	-	(N/A; N/A)	-	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher	30,0	29,0	32,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spanne (Min; Max)	27; 112	28; 58	27; 112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Ansprechen	gesamt n=32	weiß			farbig oder Afro- Amerikaner			Asien			Andere*		
		Ph+ ALL n=31	R/I n=10	T315I n=21	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0	Ph+ ALL n=1	R/I n=0	T315I n=0	Ph+ ALL n=0	R/I n=0	T315I n=0
molekulares Ansprechen													
gutes molekulares Ansprechen (MMR) [6] n (%)	3 (9,7)	2 (20,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
mediane Zeit bis zum Ansprechen [7]	N/A	56,0	N/A	-	-	-	N/A	N/A	N/A	-	-	-	-
(95%-KI)	(56,0; N/A)	(56,0; N/A)	(59,0; N/A)	-	-	-	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	(N/A; N/A)	-	-	-	-
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher	56,0	56,0	59,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spanne (Min; Max)	56; 59	56; 56	59; 59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.2.4.11.2-14.2.4.11.5. Datenstand: 27.04.2012 [7;9] * beinhaltet Kategorien von: amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, unbekannt und alle weiteren [1] Studienteilnehmer, bei denen der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnten, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die nicht das festgelegte Ansprechen erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [4] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden [5] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MCyR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [6] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet [7] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MMR erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.													

Ethnische GruppePh+ ALL

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Ph+ ALL (Studienkohorten E und F), Subgruppenanalyse nach Ethnizität [1], aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ansprechen	gesamt n=32	hispanisch oder lateinamerikanisch			nicht hispanisch oder lateinamerikanisch		
		Ph+ ALL n=5	R/I n=0	T315I n=5	Ph+ ALL n=27	R/I n=10	T315I n=17
hämatologisches Ansprechen:							
gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) [2] n (%)		3 (60,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	10 (37,0)	5 (50,0)	5 (29,4)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen (95%-KI) [3]		14,0 (11,0; N/A)	-	14,0 (11,0; N/A)	168,0 (32,0; N/A)	168,0 (14,0; 168,0)	N/A (32,0; N/A)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		13,0	-	13,0	26,0	15,0	32,0
Spanne (Min; Max)		11; 14	-	11; 14	14; 168	14; 168	20; 56
zytogenetisches Ansprechen:							
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) [4] n (%)		3 (60,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	12 (44,4)	6 (60,0)	6 (35,3)
vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) n (%)		2 (40,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	10 (37,0)	5 (50,0)	5 (29,4)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen [5] (95%-KI)		27,0 (27,0; 55,0)	-	27,0 (27,0; 55,0)	57,0 (28,0; 110,0)	30,0 (28,0; 58,0)	83,5 (29,0; N/A)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		27,0	-	27,0	31,0	29,0	44,5
Spanne (Min; Max)		27; 55	-	27; 55	28; 112	28; 58	29; 112

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

Ansprechen	gesamt n=32	hispanisch oder lateinamerikanisch			nicht hispanisch oder lateinamerikanisch		
		Ph+ ALL n=5	R/I n=0	T315I n=5	Ph+ ALL n=27	R/I n=10	T315I n=17
molekulares Ansprechen							
gutes molekulares Ansprechen (MMR) [6] n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	2 (20,0)	1 (5,9)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen[7]		N/A	-	N/A	N/A	56,0	N/A
(95%-KI)		(N/A; N/A)	-	(N/A; N/A)	(56,0; N/A)	(56,0; N/A)	(59,0; N/A)
mediane Zeit bis zum Ansprechen in Tagen, nur Therapieansprecher		-	-	-	56,0	56,0	59,0
Spanne (Min; Max)		-	-	-	56; 59	56; 56	59; 59
Datenquelle: CSR AP24534-10-201, Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.2.4.12.2-14.2.4.12.5. Datenstand: 27.04.2012 [7;9] [1] Studienteilnehmer, bei denen der Ausgangswert des Blastenanteils im Knochenmark nicht bestimmt werden konnten, wurden als Therapieversager gezählt. Studienteilnehmer in den Kohorten E und F, die bereits bei Studieneinschluss ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichten, wurden als Therapieversager gezählt [2] CHR und MaHR mussten nach dem erstmaligen Erreichen frühestens nach 28 Tagen nochmals durch ein zweites vollständiges sowie Differential-Blutbild bestätigt werden. [3] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die nicht das festgelegte Ansprechen erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [4] Studienteilnehmer, die bereits vor Studieneinschluss eine PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um als MCyR bewertet zu werden [5] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MCyR erreichten, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. [6] Studienteilnehmer, bei denen die Bewertung für das gute molekulare Ansprechen (MMR) fehlte oder welche die Kriterien für eine MMR bereits vor Studieneinschluss erfüllten, wurden als Therapieversager gewertet [7] Mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Studienteilnehmer, die kein MMR erreichen, wurden entsprechend ihres letzten bekannten Ansprechens zensiert. CCyR=vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MCyR=gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR=gutes molekulares Ansprechen, PCyR=partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL= Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib							

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Mortalität

Bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse am 27.04.2012 waren in der Ph+ ALL-Population (n=32) 17 Studienteilnehmer verstorben. Die Wahrscheinlichkeit des geschätzten Gesamtüberlebens der Ph+ ALL-Studienteilnehmer beläuft sich auf 55,0 % nach sechs Monaten und 42,3 % nach 12 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben belief sich auf 39,9 Wochen (Spanne 0,4-58,7 Wochen). Es konnte damit gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben für Ph+ ALL-Patienten 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. [40]

Morbidität und unerwünschte Ereignisse

PFS

In den Ph+ ALL-Kohorten wurde der Median des PFS nach 14,0 Wochen (Spanne: 0,1-46,1 Wochen) erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines PFS nach sechs Monaten wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik auf 24,8 % geschätzt.

Hämatologisches Ansprechen mit TTR und DOR

Im Falle der Ph+ ALL-Studienteilnehmer betrug die MaHR-Rate 40,6 % (95 %-KI 23,7-59,4) für die gesamten Studienteilnehmer. Die MaHR-Rate der R/I-Kohorte belief sich auf 50,0 % (95 %-KI 18,7-81,3), die MaHR der T315I-Kohorte auf 36,4 % (95 %-KI 17,2-59,3). Die erreichten Ansprechraten lagen deutlich über den prä-spezifizierten statistischen Grenzen (Tabelle 4-36). Darüber hinaus wurde die beste Ansprechrates der letzten Vortherapie mit Dasatinib in hohem Maße überstiegen (Tabelle 4-35). Die mediane Zeit, ein MaHR zu erreichen, betrug für die Studienteilnehmer, die ansprachen, 20 Tage (Spanne 11-168 Tage). Die Wahrscheinlichkeit, nach sechs Monaten in einem MaHR zu verbleiben, wurde auf 35,9 % geschätzt.

Zytogenetisches Ansprechen mit TTR und DOR

Der Anteil der gesamten Ph+ ALL-Population, der ein MCyR erreichte, betrug 46,9 % (95 %-KI 29,1-65,3). Für Ph+ ALL-Studienteilnehmer, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib waren, ergab sich eine MCyR-Rate von 60,0 % (95 %-KI 26,2-87,8), für die T315I-Kohorte eine Rate von 40,9 % (95 %-KI 20,7-36,6). Die mediane Zeit bis zu einem MCyR

betrug 30,0 Tage (Spanne 27-112 Tage). Die Wahrscheinlichkeit, nach sechs Monaten in einem MCyR zu verbleiben wurde auf 23,1 % geschätzt.

Tabelle 4-72: Kohorten-spezifische Effektgrößen und erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe

Kohorte	Erkrankung	Einschlusskriterium	Primärer Endpunkt	Mindestansprechraten	Alternative Ansprechraten	Erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe**
E*	Ph+ ALL	R/I	MaHR	10,0 %	30,0 %	50,0 % (5/10)
F*	Ph+ ALL	T315I	MaHR	10,0 %	30,0 %	36,4 % (8/22)

*Die Studie 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 sind diese Patienten aber analog der Anwendungsgebiete separat dargestellt und beschrieben
 **Quelle CSR AP24534-10-201, Datenstand: 27.04.2012, mediane Beobachtungsdauer 9,9 Monate. [7;9]
 MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.

Tabelle 4-73: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib

Kohorte	Erkrankung	Einschlusskriterium	Primärer Endpunkt	Beste Ansprechraten der letzten Vortherapie mit einem Dasatinib enthaltenden Regime**	Erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe***
E*	Ph+ ALL	R/I	MaHR	30,0 % (3/10)	50,0 % (5/10)
F*	Ph+ ALL	T315I	MaHR	10,0 % (2/20)	36,4 % (8/22)

*Die Studie 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 sind diese Patienten aber analog der Anwendungsgebiete separat dargestellt und beschrieben.
 **Beste Ansprechraten zu vorheriger Dasatinib-Therapie, Nenner enthält nur Patienten, die Dasatinib in der Vortherapie erhalten haben, Quelle CSR AP-24534-10-201, Tabellen 11-10, 11-11, 11-29, Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.1.4.1.1, 14.1.4.1, Datenstand: 27.04.2012 [7;9]
 *** Nenner enthält alle Patienten unabhängig von der TKI-Vortherapie mit Ausnahme der R/I-Kohorten. Quelle CSR AP24534-10-201 Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.2.4.1.2 und 14.2.7.1.2, Datenstand: 27.04.2012, medianer Beobachtungszeitraum 9,9 Monate [7;9]
 MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.

Historischer Vergleich der MaHR und MCyR in Ph+ ALL-Patienten

Auch wenn die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können, so wird der klinisch relevante Effekt von Ponatinib auch im Vergleich mit Daten veröffentlichter Studien mit Dasatinib deutlich.

Das gute hämatologische Ansprechen sowie das gute zytogenetische Ansprechen der Ph+ ALL-Gruppe nach Ponatinib-Gabe übertreffen in der Zweitlinie die Ansprechraten, die mit Dasatinib erreicht wurden (Tabelle 4-74). Ponatinib kann sogar in der Drittlinie an die Ansprechraten mit Dasatinib in der Zweitlinie heranreichen (Tabelle 4-74). Daten zu Dasatinib in der Drittlinie sind nicht vorhanden, da außer Imatinib und Dasatinib kein weiterer TKI für diese Indikation zugelassen war. Ponatinib ist somit der erste in der Drittlinie zugelassene TKI für Patienten mit Ph+ ALL.

Tabelle 4-74: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib in der Zweitlinie und Drittlinie

Erkrankung	Zweitlinien-Therapie		Drittlinien-Therapie
	Ponatinib ^a med. Alter 59 J.	Dasatinib ^b med. Alter 45-55 J.	Ponatinib ^a med. Alter 59 J.
Ph+ ALL, MaHR	50,0 %	42,0 % ^c	35,7 %
Ph+ ALL, MCyR	83,3 %	58,0 % ^c	42,9 %

Quellen: CSR AP24534-10-201 Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.2.4.3.2-14.2.4.3.5, Datenstand 27.04.2012 [7;9;12]
a: mediane Beobachtungsdauer 9,9 Monate,
b: mediane Beobachtungsdauer ~10 Monate
c: Imatinib-resistente Patienten
MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie

Molekulares Ansprechen mit TTR und DOR

In den Ph+ ALL-Kohorten erreichten 9,4 % der Studienteilnehmer eine MMR. Die mediane Zeit bis zu diesem Ansprechen betrug 56,0 Tage.

Hohe Ansprechraten und ein molekulares Ansprechen erniedrigen die Wahrscheinlichkeit einer Progression und üben somit einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben aus [20;35;53]. Das molekulare Ansprechen, bei dem keine durch qRT-PCR nachweisbaren pathophysiologischen Aktivitäten auf molekularer Ebene mehr existieren, stellt das kompletteste messbare Ansprechen auf eine Therapie mit TKI dar.

Unerwünschte Ereignisse

Aus der Genese der Erkrankung und dem Wirkungsmechanismus des Arzneistoffes leiten sich in jedem Krankheitsstadium die hämatologischen unerwünschten Ereignisse ab, die sich als Thrombozytopenie ($\geq 20\%$), Neutropenie ($\geq 20\%$) und Anämie manifestieren. Fast alle Studienteilnehmer hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (99 %, wovon 92 % als studienmedikationsassoziiert eingestuft wurden). Zu den am häufigsten vorkommenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) gehören Hautreaktionen, wie Hautausschlag oder trockene Haut, Kopfschmerzen, Obstipation, Fatigue, Pyrexie, Gelenkschmerzen und Übelkeit, die aber gut kontrollierbar sind und keine Dosisanpassung von Ponatinib oder ein Absetzen der Medikation verursachten. Auch abdominale Schmerzen wurden in mehr als 20 % aller Studienteilnehmer beobachtet. 50,6 % der gesamten Studienpopulation hatten mindestens ein SUE. 22 % der Studienteilnehmer wiesen ein studienmedikationsassoziiertes SUE auf, das häufigste war eine Pankreatitis (5,1 %).

Die insgesamt häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Ph+ ALL -Studienteilnehmer der R/I-Kohorte waren febrile Neutropenie (30,0 %), progressive Neoplasie (20,0 %), Sepsis (10,0 %), Hämorrhagische Gastritis (10,0 %), Vorhofflimmern (10,0 %), Thrombozytopenie (10,0 %) und Dehydration (10,0 %). Im Fall der T315I-Kohorte febrile Neutropenie (18,2 %) und progressive Neoplasie (9,1 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die auch unter der Therapie mit schon zugelassenen TKI auftraten, waren nur in geringem Maße unter Ponatinib-Therapie zu beobachten. Dazu gehörten: Pleura- und Perikardergüsse, Flüssigkeitsretention, pulmonale arterielle Hypertonie und QT-Zeit-Verlängerung.

Insgesamt starben 29 Studienteilnehmer innerhalb von 30 Tagen nach Medikationsabbruch. Fünf dieser Todesfälle wurden als möglicherweise studienmedikationsassoziiert eingestuft.

Da Ponatinib ein Wirkstoff aus der Klasse der TKI ist, sind die UE von besonderem Interesse, die auch bei TKI der ersten und zweiten Generation auftreten und somit einen Klasseneffekt darstellen. Diese sind Thrombozytopenie, Neutropenie, Pleura- und Perikardergüsse, Pankreatitis, Flüssigkeitsretention, pulmonale arterielle Hypertonie und QT-Zeit-Verlängerung. Diese UE wurden nach Ponatinib-Gabe nur in sehr geringen Raten beobachtet (Tabelle 4-60). Diese Raten sind vergleichbar mit den Häufigkeits-Raten unter Dasatinib, Nilotinib- oder Bosutinib-Therapie (Tabelle 4-75). [47;13;41] Von diesen ist nur Dasatinib für das Anwendungsgebiet Ph+ ALL zugelassen.

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

Tabelle 4-75: Vergleich ausgesuchter behandlungspflichtiger UE von TKI der zweiten Generation

UE	Dasatinib				Nilotinib ^{a,b}				Bosutinib ^a	
	alle Patienten n=911		CP-CML n=488	AP-CML n=186	alle Patienten n=438		CP-CML n=318	AP-CML n=120	CP-CML (alle Patienten) n=118	
	alle Grade %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	alle Grade %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	alle Grade %	Grad 3/4 %
Nicht-hämatologische UE										
	UE ^c				UE ^c				UE ^d	
Hautausschlag	35,0	1,0	1,0	1,0	32,0	1,0	2,0	0,0	22,0	4,0
Abdominale Schmerzen	25,0	2,0	1,0	2,0	12,0 ^a	2,0	1,0	3,0	15,0 ^a	0,0
Oberbauchschmerzen	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,0	0,0
Obstipation	14,0	<1,0	<1,0	0,0	20,0	<1,0	<1,0	0,0	o. A.	o. A.
Durchfall	49,0	5,0	3,0	10,0	21,0	3,0	3,0	2,0	81,0	8,0
Kopfschmerzen	40,0	2,0	2,0	2,0	28,0	3,0	3,0	2,0	14,0	1,0
Müdigkeit	39,0	3,0	2,0	4,0	25,0	<1,0	1,0	<1,0	18,0	1,0
Übelkeit	34,0	1,0	<1,0	0,0	27,0	<1,0	1,0	<1,0	43,0	0,0
Erbrechen	22,0	1,0	1,0	2,0	18,0	<1,0	<1,0	0,0	32,0	1,0
Fieber	39,0	5,0	1,0	5,0	17,0	1,0	1,0	2,0	o. A.	o. A.
Ödeme	50,0	9,0	6,0	6,0	o. A.	o. A.	o. A.	o. A.	o. A.	o. A.
Gewebeödeme	36,0	1,0	0,0	2,0	11,0	0,0	0,0	0,0	o. A.	o. A.
Pleuraerguss	22,0	5,0	3,0	3,0	o. A.	o. A.	o. A.	o. A.	8,0	1,0
Kraftlosigkeit	19,0	3,0	1,0	4,0	13,0	<1,0	0,0	2,0	o. A.	o. A.
Muskelschmerz	12,0	1,0	0,0	1,0	14,0	2,0	2,0	<1,0	o. A.	o. A.
Laborparameter UE^c										
erhöhte ALT	o. A.	4,0	1,0	4,0	o. A.	3,0 ^b	4,0 ^b	2,0 ^b	49,0	7,0
erhöhte Lipasewerte	o. A.	o. A.	o. A.	o. A.	o. A.	16,0	15,0	17,0	24,0	7,0
Hypophosphatämie	o. A.	14,0	11,0	13,0	o. A.	10,0	10,0	10,0	31,0	2,0

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

UE	Dasatinib				Nilotinib ^{a,b}				Bosutinib ^a	
	alle Patienten n=911		CP-CML n=488	AP-CML n=186	alle Patienten n=438		CP-CML n=318	AP-CML n=120	CP-CML (alle Patienten) n=118	
	alle Grade %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	alle Grade %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	Grad 3/4 %	alle Grade %	Grad 3/4 %
Hämatologische Variablen UE^c										
Neutropenie	o. A.	63,0	49,0	74,0	o. A.	30,0	28,0	37,0	46,0	19,0
Thrombozytopenie	o. A.	64,0	48,0	83,0	o. A.	30,0	28,0	37,0	58,0	25,0
Anämie	o. A.	40,0	18,0	70,0	o. A.	12,0	8,0	23,0	84,0	8,0
<p>Quelle: Dasatinib [12], Nilotinib [30], Bosutinib [36] , CTD 2.5 Clinical Overview, Tabelle 21 [5]</p> <p>a: Nilotinib und Bosutinib berichteten Oberbauchschmerzen und generelle Bauchschmerzen separat; während Oberbauchschmerzen 2007 anfänglich in der Verschreibungsinformation von Nilotinib fehlte (Tasigna® (Nilotinib) Verschreibungsinformation, 2007), erschien es in der letzten Änderung 2011 (Tasigna® (Nilotinib) Verschreibungsinformation, 2011), mit dem Hinweis, dass im anfänglichen Bericht über abdominale Schmerzen keine Oberbauchschmerzen berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Die Daten beziehen sich auf die Verschreibungsinformation von Nilotinib 2007 (Tasigna® Nilotinib) Verschreibungsinformation, 2007)</p> <p>c: Behandlungspflichtige UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Wirkstoffes stehen (<i>Treatment Emergent</i>)</p> <p>d: Behandlungspflichtige UE, die auf die Gabe des Wirkstoffes zurückzuführen sind (<i>Treatment Related</i>)</p> <p>ALT=Alaninaminotransferase; AP=beschleunigte Phase; CML=chronische myeloische Leukämie; CP=chronische Phase; o. A.=ohne Angabe, UE= unerwünschtes Ereignis</p>										

Die Beobachtungen zu den unerwünschten Wirkungen reflektieren die Demographie der Studienpopulation: das fortgeschrittene Alter, die starke Vorbehandlung, die lange Zeitspanne seit der Leukämie-Diagnose und die vorangegangene Resistenz oder Intoleranz gegenüber früheren Therapien. Generell sind die durch Ponatinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum von schon zugelassenen TKI. Dies ist vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Ponatinib-Studienpopulation als positiv zu bewerten. Da die Studie zu Ponatinib nicht-kontrolliert war, ist eine Aussage zu einem direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe nicht möglich.

Subgruppen

Aufgrund der geringen Patientenzahlen sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen vorsichtig zu interpretieren. Dennoch war die Stärke des zytogenetischen, hämatologischen und molekularen Ansprechens über fast alle Subgruppen hinweg konsistent. Bedingt durch die geringe Anzahl an Studienteilnehmern in den Subgruppen der Ph+ ALL, ergeben sich keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen hinsichtlich Effekt-modifizierender Parameter.

Zusammenfassung

Die Therapie mit Ponatinib resultierte in dieser stark vorbehandelten Studienpopulation, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib war oder die T315I-Mutation aufwies, in Ansprechraten, die die prä-spezifizierten Effektgrößen dieser Studie deutlich überstiegen. Durch die Größe des Effektes ist von einer Signifikanz und damit einer Überlegenheit von Ponatinib gegenüber den TKI der ersten und zweiten Generation auszugehen. Die Ansprechraten waren hoch, und das Ansprechen trat früh auf und war dauerhaft.

Subgruppenanalysen zeigten ein konsistentes Ansprechen über fast alle stratifizierten Gruppen, so dass davon auszugehen ist, dass in Zukunft jede der im Anwendungsgebiet aufgenommenen Patientengruppen von der Ponatinib-Therapie profitieren wird. Die durch Ponatinib verursachten unerwünschten Ereignisse sind therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum von schon zugelassenen TKI, was dafür spricht, dass Ponatinib bei verbesserter Wirksamkeit zusätzlich kein höheres Risikopotenzial trägt, UE auszubilden, als schon zugelassene TKI.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Da Ponatinib ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung ist, ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, nicht notwendig.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ponatinib ist gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/09/715). [16] Gemäß VerFO 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, ist der

Nachweis des Zusatznutzens durch die Zulassung des Arzneimittels gegeben. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird in Abschnitt 4.4.4 beschrieben.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Da Ponatinib ein Arzneimittel für seltene Leiden ist, nicht zutreffend.

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Ponatinib ist gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/09/715). Die Anerkennung erfolgte am 02.02.2010.

[16] Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist nach § 5 Abs. 7 VerfO als Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 VerfO zu bestimmen. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ist bei *Orphan Drugs* ausschließlich auf Grundlage der Zulassungsstudien durchzuführen. [25;26] Grundlage der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib im Anwendungsgebiet ist die Studie AP24534-10-201.

Auf tabellarische Beschreibungen der Methodik und Darstellung der Ergebnisse wird im Folgenden verzichtet. Die Studie AP24534-10-201 ist eine nicht vergleichende klinische Studie. Daher erfolgt die tabellarische Beschreibung der Methodik und Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3-Weitere Untersuchungen. Im folgenden Text wird per Querverweis auf die entsprechenden Quellen verwiesen.

Methodik von AP24534-10-201

AP24534-10-201 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie. Es handelt sich hierbei um die Zulassungsstudie von Ponatinib im Anwendungsgebiet. Zum Zeitpunkt der Planung von AP24534-10-201 waren in der Zielindikation keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar. Da zudem die Anwendung eines Placebos in der therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurde die Studie mit einem einarmigen Design ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Wahl der Studienmethodik erfolgte in Abstimmung mit der EMA, die dieser als Grundlage der angestrebten Zulassung zustimmte. [14]

Die Studie umfasst sechs Kohorten (A-F; CP-CML resistant/intolerant (A), CP-CML T315I (B), AP-CML resistant/intolerant (C), AP-CML T315I (D), Ph+ ALL resistant/intolerant (E), Ph+ ALL T315I (F), in den Kohorten E und F wurden auch BP-CML-Patienten eingeschlossen. Die Studienmedikation ist 45 mg Ponatinib einmal täglich oral. Der primäre Endpunkt ist abhängig von der Kohorte: Ein gutes zytogenetisches Ansprechen (Kohorten A, B) bzw. ein gutes hämatologisches Ansprechen (Kohorten C-F). Angaben zu den sekundären Endpunkten finden sich in Tabelle 4-31. Eine Studiendauer kann nicht angegeben werden, da der Verbleib der Studienteilnehmer ereignisabhängig ist. Es ist geplant, die Studie 2020 zu beenden. Protokollgemäß wurde eine erste Datenanalyse nach 18 Monaten mit dem Datenstand 27.04.2012 vorgenommen, da in diesem Fall alle Studienteilnehmer eine *Beobachtungsdauer* von mindestens sechs Monaten aufwiesen. Die Studie AP24534-10-201 wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und Anhang 4-F weitergehend charakterisiert. Eine tabellarische Darstellung von Methodik, Intervention und Studienpopulation erfolgt in Tabelle 4-31, Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-34 und Anhang 4-F.

Ergebnisse von AP24534-10-201

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt gem. Verfahrensordnung in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität*. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben, sodass keine diesbezüglichen Aussagen getroffen werden können.

Die Mortalität wird als Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die Morbidität als hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen sowie als Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens und als progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) operationalisiert. Zusätzlich werden Aussagen zur Sicherheit anhand der unerwünschten Ereignisse getroffen. Eine Darstellung der Ergebnisse findet sich in dem Abschnitt 4.3.2.3.3- *Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen*.

Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib

Grundlage der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib

Die Einschätzung des medizinischen Zusatznutzens beruht auf den folgenden Aspekten:

- dem derzeit nicht gedeckten therapeutischen Bedarf von 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 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2)
- der gegenüber den bisher verfügbaren TKIs optimierten Struktur des Wirkstoffes und der damit verbundenen hocheffektiven Wirkung gegenüber dem nativen BCR-ABL-Protein und dessen mutierter Formen, insbesondere der T315I-Mutation, und dem Potential, neu auftretende resistenzauslösende Mutationen zu verhindern (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1)
- den eindeutigen Resultaten der pivotalen Studie AP24534-10-201 (Abschnitt 4.3.2.3.3) hinsichtlich der Mortalität und Morbidität
- der subgruppenübergreifenden Konsistenz der Daten (Abschnitt 4.3.2.3.3)

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. [32;46] Diese Resistenzen sind auf unter

der Therapie mit TKI auftretende Punktmutationen des BCR-ABL-Gens zurückzuführen, deren Häufigkeit mit zunehmendem Alter des Patienten ansteigt. [51] Insbesondere die sogenannte T315I-Mutation führt zum vollständigen Wirkverlust aller anderen bisher zugelassenen TKI. [55] 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. [39;50;49] Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Patienten mit Ph+ ALL nach Entwicklung einer T315I-Mutation 4,9 Monate. [40]

Für Patienten, die resistent gegenüber Dasatinib sind, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, stehen, ausgenommen von der optimalen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*), der Chemotherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT), keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Die Ph+ ALL ist durch Chemotherapie allein nur in seltenen Fällen heilbar, und auch das Langzeit-Gesamtüberleben ist mit 10 bis 20 % gering. [21] Für die potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation sind in der Literatur Zehnjahres-Überlebensraten von 54 % bei Patienten in erster kompletter Remission (CR) bei HLA-kompatiblen Geschwisterspendern beschrieben. [37] Diese ist jedoch einerseits abhängig vom Vorhandensein eines geeigneten Spenders, und andererseits limitieren Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität aufgrund der Toxizität dieser Behandlungsoption die Anzahl an Patienten, welche dieses Verfahren erhalten können. [22] Diese therapeutische Option ist daher nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar. Gerade für diese Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf zur effektiven Behandlung ihrer Erkrankung. Das Gleiche gilt für Patienten mit Intoleranz gegenüber Dasatinib und für die die Behandlung mit Imatinib keine geeignete Therapieoption darstellt.

Über die oben erwähnten Optionen hinaus gibt es derzeit auf dem deutschen Markt kein für diese spezielle Indikation zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit Ph+ ALL.

Aus den hier dargestellten Defiziten der derzeitigen Ph+ ALL-Therapie leitet sich ein erheblicher therapeutischer Bedarf in den beschriebenen Patientenpopulationen ab. Ponatinib ist durch ein computergestütztes *Molecular Modeling* gezielt entwickelt worden. Durch seine einzigartige Struktur, insbesondere einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, kann es die bisher beschriebenen Resistenzmechanismen aufgrund von Mutationen des BCR/ABL-Gens überwinden und auf diese Weise dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet zu decken. Ponatinib inhibiert sowohl die native BCR-ABL-Tyrosinkinase, als auch deren mutierte Formen einschließlich der T315I-Mutation. [55]

Mortalität

In der Zulassungstudie AP24534-10-201 (PACE Studie, Daten *cut-off* 27.04.2012) sind über einen Studienzeitraum von 18 Monaten die Studienteilnehmer median 9,9 Monate nachbeobachtet worden. 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 (Abbildung 4-4), als in bisherigen Studien zum Gesamtüberleben von Ph+ ALL-Patienten nach Identifikation einer T315I-Mutation unter Imatinib-, oder Dasatinib-Therapie (4,9 Monate). [40]

Ponatinib übt einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben aus. Dieses ist zunächst darauf zurückzuführen, dass mit Ponatinib bei ansonsten austherapierten Patienten eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht. Die hohen Raten des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens übertreffen die Raten des besten Ansprechens der Vortherapie nach Dasatinib deutlich und sprechen somit für den lebensverlängernden Effekt von Ponatinib (Tabelle 4-73)

Ponatinib ermöglicht durch seine besondere molekulare Struktur (Modul 2, Abschnitt 2.1) die Überwindung einer erworbenen Resistenz unter Dasatinib. Dies betrifft dabei sowohl Patienten mit T315I-Mutation als auch solche mit anderen klinisch relevanten Mutationen des BCR-ABL-Proteins (Modul 2, Abschnitt 2.1). Darüber hinaus erweitert Ponatinib das Spektrum therapeutischer Alternativen für Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib, welche bereits Imatinib in der Vortherapie erhielten bzw. für solche, bei denen eine Alternativtherapie mit Imatinib medizinisch nicht sinnvoll ist. Es erscheint somit wahrscheinlich, dass die durch Behandlung mit Ponatinib-erreichten hohen hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten, verbunden mit dem zeitlichen Aufschub einer Progredienz der Erkrankung, mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergehen.

In der Zulassungsstudie AP24534-10-201 zeigte Ponatinib klinisch relevante Ansprechraten in Ph+ ALL-Patienten. Diese Studie schloss Patienten ein, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib waren, und Patienten, die eine T315I-Mutation aufwiesen (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-77: Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib

Kohorte*	Beste Ansprechrate der letzten Vortherapie mit einem Dasatinib enthaltenden Regime**	Erreichte Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe***
Ph+ ALL		
Ph+ ALL gesamt MCyR	10 % (3/30)	46,9 % (15/32)
Ph+ ALL gesamt MaHR	16,7 % (5/30)	40,6 % (13/32)
Ph+ ALL R/I MaHR	30,0 % (3/10)	50,0 % (5/10)
Ph+ ALL T315I MaHR	10,0 % (2/20)	36,4 % (8/22)
<p>*Die Studie AP24534-10-201 wurde so geplant und durchgeführt, dass BP-CML-Patienten und Ph+ ALL-Patienten den gleichen Kohorten zugeteilt wurden. Für die hier durchgeführte Auswertung der Ergebnisse sind diese Patienten aber analog der Anwendungsgebiete separat dargestellt und beschrieben.</p> <p>**Beste Ansprechrate zu vorheriger Dasatinib-Therapie, Nenner enthält nur Patienten, die Dasatinib in der Vortherapie erhalten haben, Quelle: CSR AP-24534-10-201, Tabellen 11-10, 11-11, 11-29, Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.1.4.1.1, 14.1.4.1, Datenstand: 27.04.2012 [7;9]</p> <p>***Nenner enthält alle Patienten unabhängig von der TKI-Vortherapie mit Ausnahme der R/I-Kohorten. Quelle CSR AP24534-10-201 Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.2.4.1.2 und 14.2.7.1.2, Datenstand: 27.04.2012, medianer Beobachtungszeitraum 9,9 Monate [7;9]</p> <p>MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie, R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib.</p>		

Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den besten Ansprechraten in der letzten Therapie mit Dasatinib und dem Ansprechen unter Ponatinib kann von einer *erheblichen* klinischen Relevanz der Therapie mit Ponatinib ausgegangen werden.

Auch wenn die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können, so wird der klinisch relevante Effekt von Ponatinib auch im Vergleich mit Daten veröffentlichter Studien des TKI Dasatinib deutlich (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-78: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib, in der Zweitlinie und Drittlinie

Erkrankung, Ansprechrate	Zweitlinien-Therapie		Drittlinien-Therapie
	Ponatinib ^a med. Alter 59 J.	Dasatinib ^b med. Alter 45-55 J.	Ponatinib ^a med. Alter 59 J.
Ph+ ALL, MaHR	50,0 % ^d	42,0 % ^c	35,7 %
Ph+ ALL, MCyR	83,3 % ^d	58,0 % ^c	42,9 %
<p>Quellen: CSR AP24534-10-201 Appendix Abschnitt 14, Tabellen 14.2.4.3.2-14.2.4.3.5, Datenstand 27.04.2012, [7;9;12]</p> <p>a: mediane Beobachtungsdauer 9,9 Monate</p>			

Erkrankung, Ansprechrate	Zweitlinien-Therapie		Drittlinien-Therapie
	Ponatinib ^a med. Alter 59 J.	Dasatinib ^b med. Alter 45-55 J.	Ponatinib ^a med. Alter 59 J.
b: mediane Beobachtungsdauer ~10 Monate.. c: Imatinib-resistente Patienten, ^d 67% Dasatinib-resistente Patienten, 33% Imatinib-resistente Patienten MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie			

In der Zweitlinie zeigte Ponatinib im Vergleich zu Studienergebnissen mit Dasatinib deutlich bessere hämatologische und zytogenetische Ansprechraten in einer stärker vorbehandelten und älteren Studienpopulation (medianes Alter Gesamtpopulation bzw. Ph+ ALL-Patienten 59 Jahre bzw. 61,5 Jahre) (Tabelle 4-78). Ponatinib kann sogar in der Drittlinie an die Ansprechraten mit Dasatinib in der Zweitlinie heranreichen (Tabelle 4-78). Daten zu Dasatinib in der Drittlinien-Therapie bei Ph+ ALL-Patienten sind nicht vorhanden, da außer Imatinib und Dasatinib kein weiterer TKI für diese Indikation zugelassen war. Ponatinib ist somit der erste in der Drittlinie zugelassene TKI für Patienten mit Ph+ ALL.

Insbesondere profitierten die Patienten mit der T315I-Mutation von der Ponatinib-Therapie (Tabelle 4-77) da alle bisher zugelassenen TKI in dieser speziellen Patienten-Population nicht wirksam sind. [44;55]

Die Überwindung der punktmutationsbedingten Resistenzmechanismen der BCR-ABL-Proteinkinase bei andernfalls austherapierten Patienten, die Erweiterung der therapeutischen Optionen bei einer Intoleranz gegenüber Dasatinib sowie ein dramatischer Effekt (gem. IQWiG Methodenpapier Version 4.0) [33] 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 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.

Morbidität

Das Erreichen eines guten hämatologischen Ansprechens bzw. der Erhalt dessen, ist von maßgeblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf der Ph+ ALL-Patienten. Jegliche Verschlechterung des hämatologischen Status¹ ist mit einer höheren Krankheitslast, wie beispielsweise ausgeprägter Fatigue sowie erhöhter Infektions- und Blutungsneigung, assoziiert.

Ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung der Ph+ ALL ist daher die rasche Verminderung der Krankheitslast, die Wiederherstellung der normalen Hämatopoese und die Eradikation des Tumors. Auch in klinischen Leitlinien spielen die Ansprechraten eine zentrale Rolle bei der Abschätzung der Prognose und der Verlaufskontrolle der jeweils gewählten Behandlung (Abschnitt 4.2.5.2). [2] Das Ansprechen ist somit therapie-, und abgeleitet hiervon, auch patientenrelevant. Nach Ponatinib-Gabe waren die Ansprechraten nicht nur hoch (MaHR und MCyR, Tabelle 4-77, Tabelle 4-45, Tabelle 4-47), sondern auch die Dauer des Ansprechens gegenüber den bisher veröffentlichten Daten verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für Ph+ ALL-Patienten (inkl. T315I-Patienten), nach sechs Monaten in einem MCyR zu verbleiben, belief sich auf 23,1% (Tabelle 4-51).

Es wurden innerhalb der Studienpopulation Subgruppenanalysen durchgeführt. Aussagen hierzu sind aber aufgrund der geringen Patientenzahlen in den entsprechenden Subgruppen nur eingeschränkt zu treffen. Dennoch war die Stärke des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens über die untersuchten Subgruppen hinweg konsistent (Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Bedingt durch die geringe Anzahl an Studienteilnehmern in den Subgruppen der Ph+ ALL, ergeben sich keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen hinsichtlich Effekt-modifizierender Parameter.

Der medizinische Zusatznutzen, der sich durch die von Ponatinib hervorgerufene Verringerung der Krankheitslast und der verlangsamten Progredienz ergibt, ist *erheblich*.

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 verstorben (17 von 32 Studienteilnehmern). 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 (Tabelle 4-60). Diese UE traten nach Gabe von Ponatinib selten und in einer Häufigkeit auf, die sich von TKI der zweiten Generation nicht unterschied. [47;13;41]

Eine Änderung der Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens durch das Sicherheitsprofil von Ponatinib ist in Bezug auf die Morbidität daher nicht angezeigt.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassende Bewertung

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 [15], 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). [33]

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

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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.	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [16]Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studie. [25;26] Das Studiendesign der pivotalen Studie AP24534-10-201 ist nicht-kontrolliert und macht dadurch keinen adjustierten indirekten Vergleich möglich (Evidenzstufe 4). Deshalb wurden indirekte Vergleiche für das Orphan Drug Ponatinib nicht durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs wird auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründeten Studie AP24534-10-201 bestimmt. [25;26]

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU am 02.02.2010 (EU/3/09/715), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene. [16] Deshalb ist eine Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz und damit die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht notwendig.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Bei der Bewertung von Orphan Drugs ist eine Begründung der Verwendung von Surrogatendpunkten nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht notwendig. Die Verwendung von Surrogatendpunkten in der zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Studie AP24534-10-201 werden in Abschnitt 4.2 hinsichtlich der Patientenrelevanz und der Art der Erkrankung und deren Verlauf erläutert.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Zulassungsstudie

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)

clinicaltrials.gov (NCT01207440) [1]

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (PACE). 29-5-2013. Clinical Trails.gov. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01207440>
2. Alvarnas, J. C., Brown, P. A., Aoun, P., Ballen, K. K., Bellam, N., Blum, W., Boyer, M. W., Carraway, H. E., Coccia, P. F., Coutre, S., Damon, L. E., DeAngelo, D. J., Douer, D., Frangoul, H., Frankfurt, O., Goorha, S., Johnson, R. A., Millenson, M. M., O'Brien, S., Rao, A. V., Shah, B. K., Shustov, A. R., Terezakis, S., Uy, G., Wetzler, M., Zelenetz, A. D., Gregory, K. M., & Naganuma, M. NCCN Guidelines Version 1.2013 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 25-3-2013.
3. ARIAD Pharmaceuticals, I. Clinical Study Report 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. 14-6-2012.

4. ARIAD Pharmaceuticals, I. Study Protocol AP24534-10-201-Amendment3-Version 4.0 : A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 24-5-2012.
5. ARIAD Pharmaceuticals, I. 2.5 Clinical Overview Ponatinib. 2013.
6. ARIAD Pharmaceuticals, I. AP24534 EMA Protocol Assistance -Scientific Advise Package-. 2013.
7. ARIAD Pharmaceuticals, I. Clinical Study Report AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 13-7-2012.
8. ARIAD Pharma Ltd., I. Fachinformation Iclusig[®] 15mg/45mg Filmtabletten. 24-5-2013.
9. ARIAD Pharmaceuticals, I. Nachberechnungen zu BP-CML und Ph+ALL_AP24534-10-201. 2013.
10. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J., Cervantes, F., Deininger, M., Gratwohl, A., Guilhot, F., Hochhaus, A., Horowitz, M., Hughes, T., Kantarjian, H., Larson, R., Radich, J., Simonsson, B., Silver, R., Goldman, J., & Hehlmann, R. 2009. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J.Clin.Oncol.*, 27, (35) 6041-6051
11. Baccarani, M., Saglio, G., Goldman, J., Hochhaus, A., Simonsson, B., Appelbaum, F., Apperley, J., Cervantes, F., Cortes, J., Deininger, M., Gratwohl, A., Guilhot, F., Horowitz, M., Hughes, T., Kantarjian, H., Larson, R., Niederwieser, D., Silver, R., & Hehlmann, R. 2006. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 108, (6) 1809-1820 available from: PM:16709930
12. Brave, M., Goodman, V., Kaminskas, E., Farrell, A., Timmer, W., Pope, S., Harapanhalli, R., Saber, H., Morse, D., Bullock, J., Men, A., Noory, C., Ramchandani, R., Kenna, L., Booth, B., Gobburu, J., Jiang, X., Sridhara, R., Justice, R., & Pazdur, R. 2008. Sprycel for Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome ^PositiveAcute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate. *Clin.Cancer Res.*, 14, (2) 352-359
13. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation SPRYCEL[®] 20mg/50mg/70mg/80mg/100mg/140mg Filmtabletten. 2012.
14. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR), Iclusig[®], Ponatinib. 21-3-2013.
15. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) Iclusig[®] Ponatinib. 21-3-2013.

16. Committee for Orphan Medicinal Products & EMA. Public summary of opinion on orphan designation for ponatinib in acute lymphoblastic leukemia (ALL) (EU/3/09/715). 2-2-2010.
17. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M., & Biondi, A. 2004. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Orphanet* available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>
18. Cortes, J.E., Kantarjian, H., Shah, N.P., Bixby, D., Mauro, M.J., Flinn, I., O'Hare, T., Hu, S., Narasimhan, N.I., Rivera, V.M., Clackson, T., Turner, C.D., Haluska, F.G., Druker, B.J., Deininger, M.W., & Talpaz, M. 2012. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J.Med.*, 367, (22) 2075-2088 available from: PM:23190221
19. Des Jarlais, D.C., Lyles, C., & Crepaz, N. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am.J.Public Health*, 94, (3) 361-366 available from: PM:14998794
20. Druker, B.J., Guilhot, F., O'Brien, S.G., Gathmann, I., Kantarjian, H., Gattermann, N., Deininger, M.W., Silver, R.T., Goldman, J.M., Stone, R.M., Cervantes, F., Hochhaus, A., Powell, B.L., Gabrilove, J.L., Rousselot, P., Reiffers, J., Cornelissen, J.J., Hughes, T., Agis, H., Fischer, T., Verhoef, G., Shepherd, J., Saglio, G., Gratwohl, A., Nielsen, J.L., Radich, J.P., Simonsson, B., Taylor, K., Baccarani, M., So, C., Letvak, L., & Larson, R.A. 2006. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 355, (23) 2408-2417 available from: PM:17151364
21. Fielding, A.K. 2010. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 95, (1) 8-12 available from: PM:20065078
22. Fielding, A.K. 2011. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 2011, 231-237 available from: PM:22160039
23. Fielding, A. K., Buck, G., Lazarus, H. M., Litzow, M., Luger, S., Marks, D. I., Mcmilland, A., Moorman, A. V., Paietta, E., Richards, S. M., Tallman, M., Rowe, J. M., & Goldstone, A. H. Imatinib Significantly Enhances Long-Term Outcomes In Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia; Final Results of the UKALLXII/ECOG2993 Trial. 6-12-2010. American Society of Hematology.
24. Garg, R.J., Kantarjian, H., O'Brien, S., Quintas-Cardama, A., Faderl, S., Estrov, Z., & Cortes, J. 2009. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*, 114, (20) 4361-4368 available from: PM:19729517
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. G-BA Newsletter: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V-Pirfenidon. 15-3-2012. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V - Tafamidis Meglumin. 7-6-2012. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf
27. Giles, F., le Coutre, P., Bhalla, K., Ossenkoppele, G., Alimena, G., Haque, A., Gallagher, N., & Kantarjian, H. Nilotinib Therapy after Dasatinib Failure in Patients with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP), Accelerated Phase (AP) or Blast Crisis (BC). 2007. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007 110, American Society of Hematology. Chronic Myeloid Leukemia: Clinical Trials and PreClinical Studies Chronic Myeloid Leukemia - Therapy.
28. Gökbüget, N. 2011. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Hematology Education* (Education program for the 16th Congress of the European Hematology Association) 20-26
29. Gökbüget, N., Hauswirth, A., Kneba, M., Schanz, U., & Ottmann, O. G. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL) der DGHO. 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie/akute-lymphatische-leuka-mie.pdf>
30. Hazarika, M., Jiang, X., Liu, Q., Lee, S.L., Ramchandani, R., Garnett, C., Orr, M.S., Sridhara, R., Booth, B., Leighton, J.K., Timmer, W., Harapanhalli, R., Dagher, R., Justice, R., & Pazdur, R. 2008. Tassigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin.Cancer Res.*, 14, (17) 5325-5331 available from: PM:18765523
31. Hochhaus, A., Baerlocher, G., Brummendorf, T. H., Chalandon, Y., le Coutre, P., Doelken, G., Thiede, C., & Wolf, D. Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML) der DGHO. 2013.
32. Iacobucci, I., Lonetti, A., Messa, F., Cilloni, D., Arruga, F., Ottaviani, E., Paolini, S., Papayannidis, C., Piccaluga, P.P., Giannoulia, P., Soverini, S., Amabile, M., Poerio, A., Saglio, G., Pane, F., Berton, G., Baruzzi, A., Vitale, A., Chiaretti, S., Perini, G., Foa, R., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2008. 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*, 112, (9) 3847-3855 available from: PM:18650450
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). IQWiG Methodenpapier Version 4.0: Allgemeine Methoden. 23-9-2011.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) & Institi. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 21-11-2011. https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf

35. Jain, P., Kantarjian, H., Nazha, A., O'Brien, S., Jabbour, E., Guillermo, R.C., Pierce, S., Cardenas-Turanzas, M., Verstovsek, S., Borthakur, G., Ravandi, F., Quintas-Cardama, A., & Cortes, J. 2013. Early responses predicts for better outcomes in patients with newly diagnosed CML: results with four TKI modalities. *Blood* available from: PM:23620574
36. Khoury, H.J., Cortes, J.E., Kantarjian, H.M., Gambacorti-Passerini, C., Baccarani, M., Kim, D.W., Zaritsky, A., Countouriotis, A., Besson, N., Leip, E., Kelly, V., & Brummendorf, T.H. 2012. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*, 119, (15) 3403-3412 available from: PM:22371878
37. Laport, G.G., Alvarnas, J.C., Palmer, J.M., Snyder, D.S., Slovak, M.L., Cherry, A.M., Wong, R.M., Negrin, R.S., Blume, K.G., & Forman, S.J. 2008. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood*, 112, (3) 903-909 available from: PM:18519812
38. Muller, M.C., Cortes, J.E., Kim, D.W., Druker, B.J., Erben, P., Pasquini, R., Branford, S., Hughes, T.P., Radich, J.P., Ploughman, L., Mukhopadhyay, J., & Hochhaus, A. 2009. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*, 114, (24) 4944-4953 available from: PM:19779040
39. Nicolini, F.E., Corm, S., Le, Q.H., Sorel, N., Hayette, S., Bories, D., Leguay, T., Roy, L., Giraudier, S., Tulliez, M., Facon, T., Mahon, F.X., Cayuela, J.M., Rousselot, P., Michallet, M., Preudhomme, C., Guilhot, F., & Roche-Lestienne, C. 2006. 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*, 20, (6) 1061-1066 available from: PM:16642048
40. Nicolini, F.E., Mauro, M.J., Martinelli, G., Kim, D.W., Soverini, S., Muller, M.C., Hochhaus, A., Cortes, J., Chuah, C., Dufva, I.H., Apperley, J.F., Yagasaki, F., Pearson, J.D., Peter, S., Sanz, R.C., Preudhomme, C., Giles, F., Goldman, J.M., & Zhou, W. 2009. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*, 114, (26) 5271-5278 available from: PM:19843886
41. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Fachinformation Tasigna® 200mg Hartkapseln. 2013.
42. O'Brien, S., Abboud, C.N., Akhtari, M., Altman, J., Berman, E., Cohen, A., DeAngelo, D.J., Devine, S., Fathi, A.T., Gotlib, J., Jagasia, M., Moore, J.O., Paller, A., Pinilla-Ibarz, J., Radich, J., Reddy, V.V., Shah, N., Shami, P.J., Smith, B.D., Snyder, D.S., & Wetzler, M. 2013. NCCN Guidelines Version 04.2013 Chronic Myelogenous Leukemia (CML). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*, 4.2013,

43. O'Brien, S.G., Guilhot, F., Larson, R.A., Gathmann, I., Baccarani, M., Cervantes, F., Cornelissen, J.J., Fischer, T., Hochhaus, A., Hughes, T., Lechner, K., Nielsen, J.L., Rousselot, P., Reiffers, J., Saglio, G., Shepherd, J., Simonsson, B., Gratwohl, A., Goldman, J.M., Kantarjian, H., Taylor, K., Verhoef, G., Bolton, A.E., Capdeville, R., & Druker, B.J. 2003. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 348, (11) 994-1004 available from: PM:12637609
44. O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., Eide, C.A., Rivera, V.M., Wang, F., Adrian, L.T., Zhou, T., Huang, W.S., Xu, Q., Metcalf, C.A., III, Tyner, J.W., Loriaux, M.M., Corbin, A.S., Wardwell, S., Ning, Y., Keats, J., Wang, Y., Sundaramoorthi, R., Thomas, M., Zhou, D., Snodgrass, J., Commodore, L., Sawyer, T.K., Dalgarno, D.C., Deininger, M.W., Druker, B.J., & Clackson, T. 2009. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Res.*, 16, 401-412
45. Ottmann, O.G. & Pfeifer, H. 2009. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.* 371-381 available from: PM:20008223
46. Ottmann, O.G., Wassmann, B., Pfeifer, H., Giagounidis, A., Stelljes, M., Duhrsen, U., Schmalzing, M., Wunderle, L., Binckebanck, A., & Hoelzer, D. 2007. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*, 109, (10) 2068-2076 available from: PM:17429836
47. Pfizer. Fachinformation Bosulif® 100mg/500mg Fimtableten. 2013.
48. Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H., Jones, D., Nicaise, C., O'Brien, S., Giles, F., Talpaz, M., & Cortes, J. 2007. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*, 109, (2) 497-499 available from: PM:16990591
49. Soverini, S., Colarossi, S., Gnani, A., Castagnetti, F., Rosti, G., Bosi, C., Paolini, S., Rondoni, M., Piccaluga, P.P., Palandri, F., Giannoulia, P., Marzocchi, G., Luatti, S., Testoni, N., Iacobucci, I., Cilloni, D., Saglio, G., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2007. 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*, 92, (3) 401-404 available from: PM:17339191
50. Soverini, S., Colarossi, S., Gnani, A., Rosti, G., Castagnetti, F., Poerio, A., Iacobucci, I., Amabile, M., Abruzzese, E., Orlandi, E., Radaelli, F., Ciccone, F., Tiribelli, M., di L.R., Caracciolo, C., Izzo, B., Pane, F., Saglio, G., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2006. 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.*, 12, (24) 7374-7379 available from: PM:17189410

51. Soverini, S., Iacobucci, I., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2007. Targeted therapy and the T315I mutation in Philadelphia-positive leukemia. *Haematologica* (92(04)) 437-439
52. Talpaz, M., Shah, N.P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., Cortes, J., O'Brien, S., Nicaise, C., Bleickardt, E., Blackwood-Chirchir, M.A., Iyer, V., Chen, T.T., Huang, F., Decillis, A.P., & Sawyers, C.L. 2006. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J.Med.*, 354, (24) 2531-2541 available from: PM:16775234
53. Tibes, R. & Mesa, R.A. 2012. Evolution of clinical trial endpoints in chronic myeloid leukemia: efficacious therapies require sensitive monitoring techniques. *Leuk.Res.*, 36, (6) 664-671 available from: PM:22459332
54. U.S.Food and Drug Administration. Approved Drugs, Ponatinib. 17-12-2012. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm332368.htm>
55. Zhou, T., Commodore, L., Huang, W.S., Wang, Y., Thomas, M., Keats, J., Xu, Q., Rivera, V.M., Shakespeare, W.C., Clackson, T., Dalgarno, D.C., & Zhu, X. 2011. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem.Biol Drug Des*, 77, (1) 1-11 available from: PM:21118377

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Datenbankname EMBASE (EM00)
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche DD.MM.JJJ
Zeitsegment XXX
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 –
 Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis

Die Zulassung von Ponatinib (Iclusig®) erfolgte weder in Deutschland noch inner- bzw. außerhalb Europas zu einem Zeitpunkt, der mehr als 12 Monate vor dem Datum der Dossier-Einreichung lag (Zulassung durch die FDA am 14.12.2012). [54] Es wurde daher keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Tabelle 4-80 (Anhang): Suchstrategie für Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	10.06.2013
Suchstrategie	ponatinib or AP-24534 or iclusig [Search Terms]
Treffer	13

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Nicht zutreffend.

Die Zulassung von Ponatinib (Iclusig®) erfolgte weder in Deutschland noch inner- bzw. außerhalb Europas zu einem Zeitpunkt, der mehr als zwölf Monate vor dem Datum der Dossiereinreichung lag (Zulassung durch die FDA am 14.12.2012). [54] Daher wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, die es bedingt, Studien im Volltext zu sichten und auszuschließen.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Derzeit sind keine Studien mit dem Wirkstoff Ponatinib abgebrochen worden.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Randomisiert						
AP24534-12-301 (NCT01650805)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01650805, clinicaltrials.gov, 2012]	nein
Interventionsstudien						
AP-24534-10-201 (NCT01207440)	ja	ja	nein	ja [7]	ja [NCT01207440, clinicaltrials.gov, 2010]	nein
AP24534-07-101 (NCT00660920)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [NCT00660920, clinicaltrials.gov, 2008]	ja [18]
2012-0669 (NCT01746836)	nein	nein	ja	nein	ja [NCT01746836, clinicaltrials.gov, 2012]	nein
12-327 (NCT01761747)	nein	nein	ja	nein	ja [NCT01761747, clinicaltrials.gov, 2012]	nein
AP24534-11-106 (NCT01667133)	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01667133, clinicaltrials.gov, 2012]	nein
2012-0074 (NCT01570868)	nein	nein	ja	nein	ja [NCT01570868, clinicaltrials.gov, 2012]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
LAL1811, 2012-002761-35 (NCT01641107)	nein	nein	ja	nein	ja [NCT01641107, clinicaltrials.gov, 2012)	nein
00-001 (NCT01813734)	nein	nein	ja	nein	ja [NCT01813734, clinicaltrials.gov, 2013)	nein
2011-0030 (NCT01424982)	nein	nein	ja	nein	ja [NCT01424982, clinicaltrials.gov, 2011)	nein
13-C-0108 (NCT01838642)	nein	nein	ja	nein	ja [NCT01838642, clinicaltrials.gov, 2013)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – AP24534-10-201 (PACE Studie), eine einarmige Studie

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-10-201, PACE Studie nach TREND (Ergänzende Informationen: Studienprotokoll AP24534-10-201, Studienbericht AP24534-10-201)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A pivotal phase 2 trial of ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia (CML) and Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia (ALL).</p> <p>Zusammenfassung: 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.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Rationale: Unter der Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) der ersten und zweiten Generation (Imatinib, Dasatinib und Nilotinib), dem aktuellen Goldstandard in der Therapie von CP-, AP-, BP-CML und Ph⁺ ALL, kommt es häufig zu Mutationen des BCR-ABL-Gens und damit verbunden zu Resistenzen bzw. Intoleranzen, die mit einem Nichtansprechen auf die Therapie bzw. einem Wirkverlust einhergehen.</p> <p>Mit Ponatinib wurde ein pan-BCR-ABL-Inhibitor entwickelt, der alle bisher untersuchten Varianten der BCR-ABL- Tyrosinkinase (nativ und mutiert) inhibiert und damit eine Therapieoption für vorbehandelte CP-, AP-, BP-CML und Ph⁺ ALL-Patienten darstellt. In einer Phase-I-Dosisfindungsstudie (AP24534-07-101) zeigte Ponatinib eine Antitumoraktivität sowohl gegen die native als auch die mutierte Form der BCR-ABL-Tyrosinkinase.</p> <p>Da für die Therapie von CML- und Ph⁺ALL-Patienten, die behandlungsrefraktär auf bisherige TKI waren, zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Arzneimittel zugelassen waren, wurde als Studientyp in Absprache mit den Zulassungsbehörden ein einarmiges klinisches Studiendesign gewählt.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden auf Basis ihres Erkrankungsstadiums, dem Vorliegen von Intoleranzen bzw. Resistenzen gegenüber Dasatinib oder Nilotinib oder dem Aufweisen einer T315I-Mutation in sechs Kohorten (A-F) eingeteilt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Primärer Endpunkt: Ansprechraten. Für jede Phase der CML wurden unterschiedliche Ansprechraten als primärer Endpunkt definiert. CP-CML: Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR, <i>Major Cytogenetic Response</i>); AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL: Gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR, <i>Major Hematologic Response</i>).</p> <p>sekundäre Endpunkte <u>Kohorten A-F</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival, PFS</i>) • Gesamtüberleben (<i>Overall Survival, OS</i>) <p><u>CP-CML-Kohorte (Kohorte A und B)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR, <i>Complete Hematologic Response</i>) • bestätigtes gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR, <i>Major Cytogenetic Response</i>) • Gutes molekulares Ansprechen (MMR, <i>Major Molecular Response</i>). <p><u>AP-, BP-CML und Ph+ ALL-Kohorte (Kohorten C-F)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR, <i>Major Cytogenetic Response</i>) • MCyR und MMR
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥18 Jahre 2. Studienteilnehmer mit CML jeder Phase (CP, AP, BP) oder Ph+ ALL <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Durchführung eines zytogenetischen Knochenmarkscreenings 42 d. vor Studienbeginn 2.2. Untersuchung von mind. 20 Metaphasen; Wiederholung des Knochenmarkscreenings bei <20 Metaphasen 3. Resistenz oder Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib 4. <u>Resistenz in der CP-CML-Kohorte (A und B):</u> <ol style="list-style-type: none"> 4.1. kein zytogenetisches Ansprechen (>95 % Ph+) oder Nichterreichen einer CHR 3 Monate (M.) nach Therapiebeginn oder 4.2. schlechteres als ein geringes zytogenetisches Ansprechen (>65 % Ph+) 6 M. nach Therapiebeginn oder 4.3. schlechteres als ein partielles zytogenetisches Ansprechen (>35 % Ph+) 12 M. nach Therapiebeginn oder 4.4. Entwicklung weiterer BCR-ABL-Mutationen oder einer neuen klonalen Variante unter Abwesenheit einer CCyR nach Therapiebeginn oder 4.5. die Verschlechterung des zytogenetischen Ansprechens unter Therapie (Verschlechterung eines kompletten (0 % Ph+Zellen), partiellen (1 % - 35 % Ph+Zellen, minoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(36 % - 65 % Ph+Zellen) oder minimalen (66 % bis 95 % Ph+Zellen) Ansprechen um mind. eine Kategorie, bestätigt durch 2 Analysen im Abstand von mind. 4 Wo oder bei Progression der Erkrankung (zu AP-CML oder BP-CML)</p> <p>5. <u>Resistenz in der AP-CML-Kohorte (C und D):</u></p> <p>5.1. kein MaHR 3 M. nach Therapiebeginn oder</p> <p>5.2. Verlust der erreichten MaHR unter Therapie (bestätigt durch 2 Analysen im Abstand von mind. 4 Wo) oder</p> <p>5.3. Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen ohne Erreichen einer MaHR.</p> <p>6. <u>Resistenz in der BP-CML-Kohorte (E und F):</u></p> <p>6.1. kein MaHR, 1 M. nach Therapiebeginn oder</p> <p>6.2. Verlust einer bereits erreichten MaHR, bestätigt durch 2 Analysen im Abstand von mind. 1 Wo oder</p> <p>6.3. Entwicklung von neuen BCR-ABL-Mutationen ohne Erreichen einer MaHR unter der Therapie</p> <p>7. auch Patienten, die nach Dasatinib- und Nilotinib-Resistenz bereits mit anderen Therapien weiterbehandelt wurden, konnten an der Studie teilnehmen</p> <p>8. nicht-hämatologische oder hämatologische Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib</p> <p>8.1. <u>nicht-hämatologische Intoleranz:</u> Vorliegen einer UE dritten oder vierten Grades oder Persistenz einem UE zweiten Grades, die nicht durch Anpassung der Dosis beherrschbar waren oder auf ein optimales Management der UE nicht ansprachen und ohne das CP-CML-Studienteilnehmer eine CCyR oder AP-CML-, BP-CML- oder Ph+ ALL-Studienteilnehmer eine MaHR erreicht hatten</p> <p>8.2. <u>hämatologische Intoleranz:</u> Vorliegen von Grad 3 oder Grad 4 Neutropenien oder Thrombopenien, die nach Dosisreduktion (auf 80 mg einmal täglich für Dasatinib und 400 mg einmal täglich Nilotinib) rückläufig waren, ohne Erreichen einer CCyR bei CP-CML-Studienteilnehmer oder einer MaHR bei AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL-Studienteilnehmer</p> <p>9. Studienteilnehmer mit T315I-Mutation</p> <p>9.1. Patientenzu mit nachgewiesener T315I-Mutation im Verlauf einer vorhergehenden TKI-Therapie, unabhängig von der Art des TKI, die zusätzlich ein bisher erreichtes Ansprechen zeigen, das schlechter war als</p> <p>9.1.1. CCyR (>0 % Ph+Zellen) bei Patienten mit CP-CML</p> <p>9.1.2. MaHR bei Patienten mit AP-CML, BP-CML oder Ph+ ALL</p> <p>9.2. zusätzlich konnten alle Patienten mit einer T315I-Historie eingeschlossen werden: Das Ansprechen dieser Patienten wurde im Rahmen der Studie nur berücksichtigt, wenn die T315I Mutation aus einer Blutprobe durch das zentrale Studienlabor bestätigt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Vorliegen einer unterzeichneten Einverständniserklärung (<i>Informed Consent</i>) 11. ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) Status ≤ 2 12. verbleibende Lebenserwartung ≥ 3 M. 13. adäquate Nierenfunktion $< 1,5$-faches der oberen Normgrenze für Serumkreatinin (ULN, <i>upper limit of normal</i>) 14. Bestimmung einer adäquaten Leberfunktion: <ol style="list-style-type: none"> 14.1. Gesamtbilirubin $< 1,5$-faches der ULN 14.2. Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase $< 2,5$-faches der ULN bzw. < 5-faches der ULN bei Studienteilnehmern mit Leukämiebefall der Leber 14.3. Prothrombinzeit (PT) $< 1,5$-faches der ULN 15. normaler Status der Pankreasfunktion definiert als: <ol style="list-style-type: none"> 15.1. Lipase $\leq 1,5$-fache der ULN 15.2. Amylase $\leq 1,5$-fache der ULN 16. QT-Intervall, berechnet nach der korrigierten Berechnungsformel (QTcF), beim EKG-Screening bei männlichen/weiblichen Studienteilnehmern ≤ 450 ms/ ≤ 470 ms 17. negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter 18. Verwendung wirksamer Methoden der Empfängnisverhütung während der Studie, Studienteilnehmer und Partner bei fertilen Männern und Frauen 19. Aufrechterhaltung der Empfängnisverhütung bis mind. 30 d nach Beendigung der Ponatinibtherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter 20. ausreichende voraussichtliche Compliance nach Einschätzung des Studienarztes <p>Ausschlusskriterien:</p> <p><u>CP-CML/AP-CML-Kohorte (A-D):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hydroxyurea oder Anagrelid 24 h vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib 2. Interferon, Cytarabin oder Immun-Therapie 14 d vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib 3. zytotoxische Chemotherapie, Radiotherapie oder investigative Therapie 28 d vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib <p><u>BP-CML-Kohorte (E und F):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Chemotherapie 14 d vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib <p><u>Ph+ ALL-Kohorte (E und F):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Kortikosteroide innerhalb von 24 h vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib 6. Vincristin innerhalb von 7 d vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib 7. Chemotherapie innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Ponatinibtherapie <p><u>Alle Kohorten (A-F):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. vortherapiebedingte vorhandene UE (außer Haarausfall), ($> \text{Grad 1 NCI CTCAE, v. 4.0}$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. autologe oder allogene Knochenmarktransplantation <60 d vor der ersten Gabe von Ponatinib, jeglicher Verdacht für eine <i>Graft-Versus-Host Disease</i> (GvHD) oder durch GvHD benötigte immunsuppressive Therapie</p> <p>10. Einnahme nachweislich QT-Intervall-verlängernder und Torsade de Pointe-verursachender Medikamenten</p> <p>11. zeitgleiche Anwendung von Immunsuppressiva zur Kurzzeittherapie, außer Kortikoide</p> <p>12. Vorbehandlung mit Ponatinib</p> <p>13. Studienteilnehmer mit CP-CML in CCyR</p> <p>14. Studienteilnehmer mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL in MaHR</p> <p>15. Aktive ZNS-Erkrankungen, die zytologisch bzw. pathologisch nachgewiesen worden sind. Bei einem negativen Befund von ZNS-Erkrankungen war eine Lumbalpunktion nicht notwendig. Eine positive Anamnese mit aktiver ZNS-Erkrankung war kein Ausschlusskriterium, wenn ein negatives Lumbalaspilat zu Studienbeginn vorlag.</p> <p>16. Myokardinfarkt, Historie mit signifikanten ventrikulären oder arteriellen Arrhythmien; instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz (jeweils innerhalb von 3 M. vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib)</p> <p>17. signifikante Blutungsstörungen, die nicht mit der CML oder der Ph+ ALL assoziiert waren</p> <p>18. anamnestische Pankreatitis oder Alkoholmissbrauch</p> <p>19. unkontrollierte Hypertriglyceridämie (Triglyceride >450 mg/dL)</p> <p>20. Malabsorptions-Syndrom oder gastrointestinale Erkrankungen, die die Resorption von Ponatinib beeinflussen können</p> <p>21. primäre maligne Tumore während der letzten 3 Jahre vor Studienteilnahme, ausgenommen Basalzellkarzinome und Plattenepithelzellkarzinome der Haut oder Carcinoma <i>in situ</i> der Cervix, kontrollierte Karzinome der Prostata</p> <p>22. Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>23. operative Eingriffe (außer minimal-invasive Prozeduren, wie Katheteranlage oder Knochenmarksbiopsie) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib</p> <p>24. aktive Infektionserkrankungen einschließlich HIV oder eine Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV). Ohne Auffälligkeiten in der Anamnese war eine entsprechende Diagnostik nicht obligat.</p> <p>25. Jede Erkrankung oder Zustand, die nach Meinung der Studienärzte die Studienteilnehmersicherheit negativ beeinflussen könnte oder mit der Evaluation der Sicherheit der Studienintervention interferieren könnte</p> <p>Die Studie wurde in 68 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland (, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, den Niederlanden, Südkorea, Schweden, Spanien und den USA durchgeführt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Studienteilnehmer:</p> <p>Ponatinib (p. o.) 45 mg qd, Zeitraum über 28 Tage wurde als ein -Zyklus definiert</p> <ul style="list-style-type: none"> Gabe unabhängig von den Mahlzeiten; Studienteilnehmer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden dazu angehalten, die Einnahme stets zur gleichen Zeit vorzunehmen und 2 h nach Einnahme nicht zu essen oder zu trinken (ausgenommen Wasser)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe bis Krankheitsprogression oder dem Eintreten von inakzeptabler UE, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder anderen vom Prüfarzt festgestellten Gründen für die Beendigung der Therapie. <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten von UE \geq 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 \leq Grad 1 (NCI CTCAE Version 4.0) und Ponatinib wieder verträglich war. • Dosiserhöhungen waren nicht zulässig <p>Verabreichung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eigenverantwortliche Einnahme durch Studienteilnehmer <p>Compliance-Sicherung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer wurden angehalten, nicht eingenommene Ponatinib-Gaben nicht nachzuholen • Dokumentation jeder ausgelassenen Gabe durch den Prüfarzt
5	Spezifisches Studienziel	<p>Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib bei Patienten mit CML und mit Ph+ ALL, die entweder resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib sind und für welche eine Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist oder bei welchen eine T315I-Mutation des BCR-ABL-Genprodukts vorliegt, evaluiert werden.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>CP-CML-Kohorte (A und B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) (MCyR-Rate: Anteil Studienteilnehmer der CP-CML-Kohorte, der mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten hat und der ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR) nach Studienbeginn erreicht hat. Studienteilnehmer mit PCyR bei <i>Baseline</i> mussten eine CCyR erreichen, um den Kriterien einer MCyR zu entsprechen). <p><u>AP-CML-, BP-CML- und Ph+ ALL-Kohorte (C-F):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) (MaHR: Anteil Studienteilnehmer der BP-CML und Ph+ ALL-Kohorte, der mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten hat und der ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) oder keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL, <i>No Evidence of Leukemia</i>) nach Studienbeginn erreicht hat mit einer zusätzlichen Bewertung der Ansprechrates nach frühestens 28 d nach dem Zeitpunkt des ersten positiven Befundes gem. der CHR- oder NEL-Kriterien <p>Sekundäre Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>CP-CML-Kohorte (A und B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) (CHR: Anteil Studienteilnehmer an der CP-CML-Kohorte, der mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten hat und auf Basis eines kompletten Blutbild mit Differentialblutbild eine CHR zeigte, Bestätigung nochmals nach frühestens 28 d nachdem die CHR-Kriterien zum ersten Mal zutrafen) • bestätigtes MCyR (MCyR: Anteil Studienteilnehmer an der CP-CML-Kohorte, der mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten hat und der eine bestätigte PCyR oder CCyR (bei Studienteilnehmern mit PCyR zu Studienbeginn) nach zwei aufeinander folgenden Untersuchungen, die mind. 4 Wochen (W.) auseinander lagen, aufwies) • MMR (MMR: Anteil Studienteilnehmer an der CP-CML-Kohorte, der mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten hat und der mind. einmal nach Studienbeginn die Kriterien einer MMR erfüllt haben) <p><u>AP-CML-, BP-CMP- und Ph+ ALL-Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CCyR (Definition s. CP-CML-Kohorte) • PCyR (Definition s. CP-CML-Kohorte) • bestätigte MCyR (Definition s. CP-CML-Kohorte) • MMR (Definition s. CP-CML-Kohorte) <p><u>Für alle Kohorten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Ansprechen (Intervall von der ersten Gabe Ponatinib bis die Kriterien des Ansprechens das erste Mal erfüllt waren, zensiert zum Datum der letzten Untersuchung) • Dauer des Ansprechens (Intervall vom ersten Entsprechen der Anforderungskriterien für die Ansprechrage bis zur Progression der Erkrankung, zensiert am letzten Zeitpunkt für den noch alle Kriterien der jeweiligen Ansprechrage erfüllt waren) • PFS (Intervall von dem Zeitpunkt der ersten Gabe Ponatinib bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Progression oder der Tod eingetreten ist. Zensiert wurde bei der letzten Analyse des Ansprechens auf die Therapie) • Gesamtüberleben (Intervall von der ersten Dosis Ponatinib bis zum Eintreten des Todes des Studienteilnehmer, zensiert zum Datum der letzten Untersuchung) <p>Progressionskriterien:</p> <p><u>Progression der CP-CML</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Entwicklung von AP-CML oder BP-CML • Verlust eines CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch erneutes vollständiges Blutbild

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach frühestens 4 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlust eines MCyR • Zunehmende Anzahl Leukozyten ohne CHR, definiert durch die Verdopplung der Leukozytenanzahl auf über >20K bei 2 Blutabnahmen, die mind. 4 Wochen auseinander liegen (nach den ersten 4 Wochen der Therapie) <p><u>Progression der AP-CML:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Entwicklung einer bestätigten BP-CML • Verlust eines vorangegangenen guten oder minoren hämatologischen Ansprechens innerhalb von 2 Wochen • Kein Absinken des prozentualen Anteils an Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark im Vergleich zum Ausgangswert. Die Werte wurden in Analysen erfasst, die in einer 4-wöchigen Zeitspanne durchgeführt wurden <p><u>Progression der BP-CML oder Ph+ ALL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark innerhalb von 4 Wochen <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL-Sequenzierungsdaten zur Untersuchung einer möglichen Korrelation von BCR-ABL-Mutationen und dem Therapieansprechen • Allel-spezifische Oligonukleotid PCR der T315I-Mutation zur Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen T315I-Mutationen und dem anamnestischen T315I-Status, dem Sequenzierungsergebnis zu Studienbeginn und während der Studie; sowie zwischen T315I-Mutation und Therapieansprechen • Molekulargenetische Analysen <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, <i>serious AE</i>) • Tod <p>Subgruppen für die Analyse von primären Endpunkten und wichtigen sekundären Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18-44, 45-64 und ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft • ECOG-Status (0, 1, 2, fehlend) • Geographische Region (USA vs. ex-USA) • Zeit nach Diagnosestellung (≤3,29 Jahre, 3,29-9,09 Jahre, >9,09 Jahre) • Mutationsstatus <ul style="list-style-type: none"> • T315I-Mutation • eine andere BCR-ABL-Mutation als T315I-Mutation • keine detektierbaren Mutationen • Allel-spezifische Oligonukleotid Primer -PCR: T315I+ vs. T315I-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • T315I-Status nach Anamnese: T315I+ vs. T315I- • Vorherige TKI-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • 1 vorherige vs. 2 vs. ≥ 3 • Nilotinib ja/nein • Dasatinib ja/nein • Intolerant vs. resistent (gegenüber Dasatinib oder Nilotinib) • BCR-ABL/ABL-Expressionslevel • PCyR bei Studienaufnahme ja/nein • Studienzentren mit hoher vs. niedriger Rekrutierungsanzahl (wenn anwendbar) • andere krankheitsbedingte prognostische Faktoren ja/nein <p>Methoden der Datenerhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinische Laborwerte wurden an festgelegten Zeitpunkten erhoben • Dauer Studienzyklus: 28 Tage • Begleitmedikationen und <u>unerwünschte Ereignisse</u> wurden vom Zeitpunkt des Vorliegens des <i>Informed Consent</i> bis zur <i>Follow-up</i>-Visite 30 d nach der letzten Gabe von Ponatinib dokumentiert <p><u>Ansprechen in der CP-CML-Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHR wurde bei jedem kompletten Blutbild mit Differentialblutbild bestimmt (jeden Zyklus). Die Kriterien für CHR enthielten auch die Abwesenheit von extramedullären Auffälligkeiten; alle 28 d wurden Milz und Leber auf ihre Größe untersucht. • Für jeden Studienteilnehmer wurde das MCyR alle 3 Zyklen bis zum Zyklus 27 bestimmt • Bei Studienteilnehmern ohne CCyR nach 27 Zyklen mussten weiterhin Knochenmarksuntersuchungen durchgeführt werden; zytogenetische Untersuchung alle 6 Zyklen • Knochenmarksaspirat und zytogenetisches Ansprechen (MCyR): d28 in Zyklus 3, d28 in Zyklus 6, 9, 12, d29 in Zyklus 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, danach alle 6 Zyklen • Molekulares Ansprechen (MMR): d28 in Zyklus 3, d28 in Zyklus 6, 9, 12, d28 in Zyklus 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, danach alle 6 Zyklen • Komplettes Blutbild, Differentialblutbild (CHR): d1, 8, 15 und 22 in Zyklus 1 und 3, d1 und 15 in Zyklus 1 und d3 1 in Zyklus 4 bis 13, d28 in Zyklus 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, danach alle 6 Zyklen <p><u>Sonstige Erhebungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter (Körpertemperatur, Puls, Atmung, Blutdruck): d1 und 15 in Zyklus 1, d1 in Zyklus 1 und 3. d1 in Zyklus 4 bis 13, d28 in Zyklus 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, danach alle 6 Zyklen • Körperliche Untersuchung inklusive Milz- und Leberuntersuchung: d1 und 15 in Zyklus 1, d1 in Zyklus 1 und 3. d1 in Zyklus 4 bis 13, d28 in Zyklus 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, danach alle 6 Zyklen • Serum, Amylase und Lipase: d1 und 15 in Zyklus 1, d1 und 15 in Zyklus 1 und 3. d1 in Zyklus 4 bis 13, d28 in Zyklus 15,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, danach alle 6 Zyklen</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG: d1 Zyklus 2, d28 Zyklus 3 • Echokardiogramm: d28 Zyklus 3 • Mutationsanalyse: Screening vor <i>Baseline</i> • Allel-spezifische Oligonukleotid PCR für T315I-Mutation: Screening vor <i>Baseline</i> • Molekulare Genetik: d28 in Zyklus 3 und d28 in jedem 3. Zyklus von 6 bis 39, danach an d28 jeden 6. Zyklus <p><u>Ansprechen in der AP-, BP-CML und Ph+ ALL-Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarksaspirat (MaHR, MCyR): d28 in Zyklus 1 und 2 und danach an jedem letzten Tag (28) jedes gradzahligen Zyklus‘ bis Zyklus 24 und danach an d28 in Zyklus 27. Nach 27 Zyklus musste nur noch bei Studienteilnehmern ohne CCyR alle 3 Zyklus bis Zyklus 39 ein Knochenmarksaspirat durchgeführt werden. Bei Studienteilnehmern mit CCyR oder MMR nach Zyklus 27 musste kein Knochenmarksaspirat durchgeführt werden, außer in Fällen mit MMR-Verlust und mind. 10-fachem Anstieg der BCR-ABL-Expression. • Blutabnahme für molekulares Ansprechen (MMR): d28 von jedem 2. Zyklus, beginnend mit Zyklus 2 bis Zyklus 24, danach alle 3 Zyklus bis Zyklus 39 und danach alle 6 Zyklus bis Studienende. Für BP-CML und Ph+ALL Studienteilnehmer wurde auch eine Knochenmarkprobe prozessiert soweit eine Aspirat durchgeführt wurde. • Komplettes Blutbild, Differentialblutbild (MaHR): d1, 8, 15 und 22 in Zyklus 1, d1 und 15 in Zyklus 2-27, d28 alle drei Monate nach Zyklus 27 <p><u>Sonstige Erhebungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalzeichen (Körpertemperatur, Puls, Atmung, Blutdruck): d1, 15 Zyklus 1, d1 Zyklus 2- 27, d28 alle drei Monate nach Zyklus 27 • Untersuchung inklusive Milz- und Leberuntersuchungen: d1 und 15 in Zyklus 1, d1 in Zyklus 1-27, d28 alle drei Monate nach Zyklus 1 • Serum, Amylase und Lipase: d1 und 15 in Zyklus 1, d1 und 15 in Zyklus 2, d1 ab Zyklus 3 • EKG: d1 Zyklus 2, d28 Zyklus 3 • Echokardiogramm: d28 Zyklus 3 • Mutationsanalyse: Screening vor <i>Baseline</i> • Allel-spezifische Oligonukleotid PCR für T315I: Screening vor <i>Baseline</i> • Molekulare Genetik: d28 in Zyklus 2 und d28 in Zyklus 2-24 <p>Follow-up: Die Visite zum Therapieende wurde innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe von Ponatinib durchgeführt, <i>die Follow-up-Visite</i> ca. 30 Tage (±7 Tage) nach der letzten Gabe Ponatinib.</p> <p><u>Die Visite zum Therapieende umfasste folgende Erhebungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter (Körpertemperatur, Puls, Atmung, Blutdruck) • ärztliche Untersuchung mit ECOG Status, Milz- und Leberuntersuchung • komplettes Blutbild mit Differentialblutbild

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Serum, Amylase und Lipase • ggf. Schwangerschaftstest • Elektrokardiogramm (EKG) • Echokardiogramm • UE und begleitende Medikation • Knochenmarksaspirat und zytogenetisches Ansprechen • molekulares Ansprechen • direktes Sequenzieren, um T315I-Mutationen zu identifizieren • Allel-spezifische Oligonukleotid PCR für T315I-Mutationen • weitere Molekulargenetische -Analysen <p><u>Die Follow-up Visite umfasste folgende Erhebungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • ärztliche Untersuchung mit ECOG-Status, Milz- und Leberuntersuchung • komplettes Blutbild mit Differentialblutbild • Serum, Amylase und Lipase • Echokardiogramm • UE und begleitende Medikation <p>Nach der letzten Gabe von Ponatinib oder nach Studienabbruch wurden die Studienteilnehmer zur Evaluation des Überlebensstatus‘ alle 12 Wochen ± 2 Wochen bis zum Tod kontrolliert.</p> <p><u>Definitionen:</u></p> <p>Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) in der <u>CP-CML-Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytenanzahl ≤ obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) • Blutplättchen $\leq 450 \times 10^9/L$ • keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut • <5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut • <5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut • keine extramedulläre Manifestation der Leukämie (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie) <p>Gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) in <u>AP-, BP-CML und Ph+ ALL-Kohorte:</u> komplette hämatologische Ansprechrate (CHR) plus keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie 1 (NEL).</p> <p><u>CHR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytenanzahl ≤ obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) • absolute Neutrophilenanzahl $\geq 1 \times 10^9/L$ • Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/L$ • keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut • Knochenmarksblasten $\leq 5\%$ • <5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut • <5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut • keine extramedulläre Manifestation der Leukämie (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>NEL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytenanzahl \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) • keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut • Knochenmarksblasten $\leq 5\%$ • $< 5\%$ Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut • $< 5\%$ basophile Granulozyten im peripheren Blut • keine Manifestation der Leukämie (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie) • mindestens eine der folgenden Eigenschaften: • $20 \times 10^9/L \leq$ Blutplättchen • $0,5 \times 10^9/L \leq$ absolute Neutrophilenanzahl $< 1 \times 10^9/L$ <p><u>Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR), komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) und partielles zytogenetisches Ansprechen in den CML-Kohorten (alle Phasen) und Ph+ ALL-Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MCyR: CCyR+PCyR • CCyR: 0 % Philadelphia-Chromosom-positive (Ph⁺)-Zellen • PCyR: 1 bis 35 % Ph⁺ Zellen <p><u>Molekulares Ansprechen in den CML-Kohorten (alle Phasen) und der Ph+ ALL-Kohorte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gute molekulare Remission (MMR: $\leq 0,1\%$ Verhältnis von BCR-ABL zu Kontrollgen (ABL)-Transkripten auf der <i>Internationalen Skala (IS)</i> [$\leq 0,1\%$ BCR-ABL; Studienteilnehmer müssen b2a2 und oder b3a2 (p210)-Transkripte aufweisen] gemessen durch quantitative <i>real-time PCR</i> (qRT-PCR) im peripheren Blut. • Molekulares Ansprechen 4 (MR⁴): $\leq 0,01\%$ BCR-ABL im peripheren Blut, gemessen durch qRT-PCR • Komplette molekulare Remission (CMR^{4,5}): nicht detektierbare BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut mit einer Sensitivität $\geq 4,5$ log-Einheiten auf der <i>Internationalen Skala (IS)</i>, gemessen durch qRT-PCR <p><u>Gutes molekulares Ansprechen (MMR) im Knochenmark in der BP-CML- und der Ph+ ALL-Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmark MMR definiert als $\leq 0,1\%$ Verhältnis von BCR-ABL zu ABL-Transkripten auf der <i>Internationalen Skala (IS)</i> [$\leq 0,1\%$ BCR-ABL; Studienteilnehmer müssen b2a2 und oder b3a2 (p210) -Transkripte aufweisen] gemessen durch quantitative real-time PCR (qRT-PCR) im Knochenmark.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Es war geplant, 320 Studienteilnehmer zu rekrutieren. Die Berechnung der Stichprobengrößen und Gesamtansprechraten ging von der Datenbasis vorheriger Studien mit TKI der 2. Generation aus [24;27;38;48]</p> <p>Kohorte A (CP-CML R/I): <i>MCyR 1:</i> Mindest-Ansprechraten: 20 % Alternative Ansprechrate: 35 % Zweiseitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 85 % Signifikanzniveau: 2,5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten</p> <p><i>MCyR 2:</i> Mindest-Ansprechraten: 20 % Alternative Ansprechrate: 40 % Zweiseitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 98 % Signifikanzniveau: 2,5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten</p> <p><i>MCyR 3:</i> Mindest-Ansprechraten: 30 % Alternative Ansprechrate: 45 % Zweiseitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 78 % Signifikanzniveau: 2,5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten</p> <p>Kohorte B (CP-CML T315I): <i>MCyR:</i> Mindest-Ansprechraten: 10 % Alternative Ansprechrate: 35 % Zweiseitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 98 % Signifikanzniveau: 2,5 % Geschätzte Rekrutierung: 60 Patienten</p> <p>Kohorten C-F (AP-, BP-CML, Ph+ ALL, R/I und T315I): <i>MaHR:</i> Mindest-Ansprechraten: 10 % Alternative Ansprechrate: 30 % Zweiseitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 89 % Signifikanzniveau: 2,5 % Geschätzte Rekrutierung: 40 Patienten Geschätzte Rekrutierung gesamt: 320 Patienten</p> <p>Dadurch dass die Intoleranz und Resistenz gegenüber Dasatinib und Nilotinib häufiger vorkommt als eine T315I-Mutation, werden diese Kohorten früher der errechneten Stichprobengröße entsprechen. Um nach dem Mutations-Screening zu gewährleisten, dass aber auch die T315I+ Kohorten (B, D, F) den errechneten Stichprobengrößen entsprechen, bedarf es einem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Over-Enrollment</i> der resistenten/intoleranten Kohorten (A, C, E). Final wurden 449 Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen.
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>In die Studienpopulation aufgenommen wurden CML- (alle Phasen) und Ph+ ALL-Studienteilnehmer, die mit TKIs vorbehandelt waren oder/und eine positive T315I-Mutations-Anamnese aufwiesen. Diese Population wiederum wurde in Studienteilnehmer unterteilt, die mit Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt waren und in Studienteilnehmer, die mit Imatinib vorbehandelt wurden und gleichzeitig eine T315I-Mutation aufwiesen. Die Studienteilnehmer beider Gruppen wurden auf eine T315I-Mutation per Sanger-Sequenzierung untersucht und folgenden Kohorten zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: CP-CML und Intoleranz/Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib • Kohorte B: CP-CML und T315I-Mutation • Kohorte C: AP-CML mit Intoleranz/Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib • Kohorte D: AP-CML und T315I+ Mutation • Kohorte E: BP-CML/Ph⁺ und Intoleranz/Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib • Kohorte F: BP-CML/Ph+ ALL und T315I-Mutation <p>Studienteilnehmer aller Kohorten erhielten Ponatinib 45 mg, einmal täglich.</p>
9	Verblindung	Open-label Studie: Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><u>Studie:</u> Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II. Eine Randomisierung erfolgte daher nicht.</p> <p><u>Deskriptive Statistik:</u> Für die Beschreibung kontinuierlicher Daten wurde deskriptive Statistik, wie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum eingesetzt und zur Beschreibung von kategorisierenden Variablen Frequenzen und Prozente. Zusammenfassende Statistik wurde für Basiswerte, Vitalparameter und der klinisch signifikanten Veränderungen gezeigt. Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau ($\alpha=0,05$) verwendet. Es wurden keine multiplen α-Adjustierungen vorgenommen. Die Daten wurden als elektronische Datensets in Form von Auflistungen übermittelt.</p> <p>Analyse der Populationen: <u>Treated-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A/B: Studienteilnehmer, die mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten haben • Kohorte C-F: Studienteilnehmer, die mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten haben • Die <i>Treated</i>-Population wurde für die Wirksamkeitsanalyse der primären als auch der sekundären und explorativen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkte herangezogen. Da es sich um eine laufende Studie handelt, war zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienberichtes noch keine Auswertung der explorativen Endpunkte vorhanden.</p> <p><u>Per-Protocol-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zytogenetisch: es wurden alle Studienteilnehmer der <i>Treated-Population</i> eingeschlossen, bei denen zum <i>Baseline</i> der zytogenetischer zyogenetische 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 <i>Treated-Population</i> von Kohorte C-F eingeschlossen, deren Blastenanteil im Knochenmark bei <i>Baseline</i> bestimmt werden konnte. Ausschluss von Studienteilnehmern, bei denen die Eingangsbestimmung des Knochenmarkblastenanteils fehlte oder die Untersuchung die Kriterien eines MaHR erfüllte. <p><u>Original-Planned-Sample-Size:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ursprünglich vorgesehene Studienpopulation (n=320). • Für den Fall, dass die reale Kohortengröße die ursprünglich geplante Kohorte um mehr als 10 % überschreitet, wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der ursprünglich geplanten Teilnehmerzahl durchgeführt werden sollte. <p><u>Safety-Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer, die mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten haben. <p><u>Analyse der primären Endpunkte:</u></p> <p>Für MCyR (CCyR plus PCyR) und MaHR wurden neben den Effektschätzern zweiseitige 95 % Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson berechnet.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u></p> <p>Das CHR, bestätigtes CCyR und MCyR, MaHR, sowie MMR wurden mit Hilfe eines zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls (KI) berechnet. Die Zeit bis zum Ansprechen wurde mittels deskriptiver Statistik als Mediane zusammengefasst.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens, das PFS und das Gesamtüberleben (OS) wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Soweit zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off analysierbar, wurden die Mediane sowie deren zweiseitiges 95 %-KI für die Dauer des Ansprechens, PFS und OS berechnet.</p> <p><u>Analyse der Sicherheitsvariablen:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach der gesamten <i>Safety-Population</i>, nach Kohorte und nach Diagnose (CP-CML, BP-CML, BP-CML/Ph⁺ ALL) kategorisiert. Die UE und schwerwiegende UE (SUE) wurden nach dem <i>Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i> (MedDRA), Version 13.0, kodiert. Alle Daten zu UE wurden zusammengefasst und je Studienteilnehmer und nach Einteilung des Schweregrades gelistet. Die Inzidenzrate der UE, sowie deren Frequenz und die Schwere wurden durch den definierten Schweregrad der <i>National Cancer Institute</i> (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE), Version 4.0, beschrieben. Alle UE, die nach der ersten Gabe von Ponatinib auftraten, wurden kategorisiert als in zeitlichem Zusammenhang</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit der Behandlung stehend. Diese wurden zusammenfassend dargestellt. Daraus resultierende Konsequenzen, wie Dosisanpassung, Studienunterbrechung und Studienabbruch wurden aufgelistet. Ereignisse, die als behandlungs-assoziiert betrachtet wurden (<i>möglicherweise, wahrscheinlich und definitiv</i>), wurden in Tabellen zusammengefasst.</p> <p>SUE, Tod und Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, wurden je Studienteilnehmer gelistet und zusammenfassendzusammenfassend dargestellt.</p> <p><u>Analyse zur Baseline:</u></p> <p>Alle zum Studienbeginn durchgeführten Analysen der Laborparameter wurden als Werte vor der Ponatinib-Behandlung betrachtet. Der ECOG Performance-Status, die Vitalparameter und körperliche Untersuchungen wurden deskriptiv in Listen dargestellt.</p> <p><u>Analyse von Subgruppen:</u></p> <p>Es wurden Subgruppenanalysen sowohl der primären Endpunkte, als auch der Zeit bis zum Ansprechen durchgeführt.</p> <p>Vergleiche innerhalb der Subgruppen wurden mit dem <i>Fisher's Exact</i>-Test analysiert.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Um die Robustheit der primären Endpunkte zu untersuchen, wurden drei unterschiedliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 1</u> wurde durchgeführt, um den Einfluss der Variablen Population (<i>Treated</i>-Population vs. <i>Per-Protocol</i>-Population) und des Zeitpunktes, an dem die Studienteilnehmer alle Kriterien für den Therapieerfolg zeigten, zu beurteilen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 2</u> beschreibt den Einfluss des Zeitpunktes der Sequenzierung der T315I-Mutation.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 3</u> war konzipiert, um einen Einfluss des <i>Over-Enrollments</i> auf die primären Endpunkte auszuschließen (geplante Studienpopulation vs. tatsächliche Studienpopulation). Das MCyR (CCyR plus PCyR) und die MaHR wurden mit Hilfe eines zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls (KI) berechnet.</p> <p><u>Statistische Analysen:</u></p> <p>Es wurden weder Interimsanalysen, noch statistische Methoden zur Analyse multipler Vergleiche durchgeführt. Es gab keine Anpassung von Covarianten, auch wurde keine qualitative oder quantitative Analyse der Endpunkte Studienzentren-bezogen ausgeführt. [Quelle: Studienbericht]</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Für den Studieneintritt evaluierte Studienteilnehmer: n=449</p> <p>In die Studie eingeschlossen: n=449</p> <p>Der Intervention zugeordnet: n=449</p> <p>In Kohorten eingeschlossen: n=444</p> <p>Kohortenausschluss: n=5</p> <p>Kohorte A (CP-CML R/I): 203</p> <p>Kohorte B (CP-CML T315I+): 64</p> <p>Kohorte C (AP-CML R/I): 65</p> <p>Kohorte D (AP-CML T315I+): 18</p> <p>Kohorte E (BP-CML/Ph+ALL R/I): 48</p> <p>Kohorte F (BP-CML/Ph+ALL T315I+): 46</p> <p>Gesamte Studienpopulation:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Studienabbruch/ende:</u> 197 (43,9 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 50 (11,1 %) • Tod: 18 (4,0 %) • fehlende Wirksamkeit: 11 (2,4 %) • Krankheitsprogression: 78 (17,4 %) • andere Ursachen: 40 (8,9 %) • allogene Stammzelltransplantation: 12 (2,7 %) • kein Ansprechen: 1 (0,2 %) • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 10 (2,2 %) • Rücknahme des <i>Informed Consent</i>: 16 (3,6 %) • Non-Compliance: 1 (0,2 %) <p>Am 27. April 2012 verbleibend in <i>Follow-up</i>: 252 (56,1 %)</p> <p>Kein Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lost-to-follow-up</i> • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>) • Schwangerschaft • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch <p>Kohorte A:</p> <p>Studienabbruch/Ende: 67 (33,0 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 27 (13,3 %) • Tod: 3 (1,5 %) • fehlende Wirksamkeit: 6 (3,0 %) • Krankheitsprogression: 11 (5,4 %) • andere Ursachen: 20 (9,8 %) • allogene Stammzelltransplantation: 0 (0,0 %) • kein Ansprechen: 1 (0,49 %) • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 6 (2,9 %) • Rücknahme des <i>Informed Consent</i>: 12 (5,9 %) • Non-Compliance: 1 (0,49 %) <p>Derzeit verbleibend in <i>Follow-up</i>: 136 (67,0 %)</p> <p>Kohorte B:</p> <p>Studienabbruch/Ende: 18 (28,1 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 4 (6,3 %) • Tod: 2 (3,1 %) • fehlende Wirksamkeit: 0 (0,0 %) • Krankheitsprogression: 6 (9,4 %) • andere Ursachen: 6 (9,4 %) • allogene Stammzelltransplantation: 3 (4,7 %) • kein Ansprechen: 0 (0,0 %) • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 2 (3,1 %) • Rücknahme des <i>Informed Consent</i>: 1 (1,6 %) • Non-Compliance: 0 (0,0 %) <p>Derzeit verbleibend in <i>Follow-up</i>: 46 (71,9 %)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kohorte C: Studienabbruch/Ende: 21 (32,3 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 7 (10,8 %) • Tod: 1 (1,5 %) • fehlende Wirksamkeit: 1 (1,5 %) • Krankheitsprogression: 8 (12,3 %) • andere Ursachen: 4 (6,1 %) • allogene Stammzelltransplantation: 3 (4,6 %) • kein Ansprechen: 0 • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 1 (1,5 %) • Rücknahme des <i>Informed Consent</i>: 0 (0,0 %) • Non-Compliance: 0 (0,0 %) <p>Derzeit verbleibend in <i>Follow-up</i>: 44 (67,7 %)</p> <p>Kohorte D: Studienabbruch/Ende: 8 (44,4 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 2 (11,1 %) • Tod: 1 (5,6 %) • fehlende Wirksamkeit: 0 • Krankheitsprogression: 5 (27,8 %) • andere Ursachen: 0 (0,0 %) • allogene Stammzelltransplantation: 0 • kein Ansprechen: 0 (0,0 %) • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 0 (0,0 %) • Rücknahme des <i>Informed Consent</i>: 0 (0,0 %) • Non-Compliance: 0 (0,0 %) <p>Derzeit verbleibend in <i>Follow-up</i>: 10 (55,55 %)</p> <p>Kohorte E: Studienabbruch/Ende: 39 (81,25 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 5 (10,4 %) • Tod: 6 (12,5 %) • fehlende Wirksamkeit: 1 (2,1 %) • Krankheitsprogression: 22 (45,8 %) • andere Ursachen: 5 (10,4 %) • allogene Stammzelltransplantation: 3 (6,3 %) • kein Ansprechen: 0 (0,0 %) • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 1 (2,1 %) • Rücknahme des <i>Informed Consent</i>: 1 (2,1 %) • Non-Compliance: 0 (0,0 %) <p>Derzeit verbleibend in <i>Follow-up</i>: 9 (18,75%)</p> <p>Kohorte F: Studienabbruch/Ende: 44 (95,7 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: 5 (10,9 %) • Tod: 5 (10,9 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Wirksamkeit: 3 (6,5 %) • Krankheitsprogression: 26 (56,5 %) • andere Ursachen: 5 (10,9 %) • allogene Stammzelltransplantation: 3 (6,5 %) • kein Ansprechen: 0 (0,0 %) • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 0 (0,0 %) • Rücknahme des <i>Informed Consent</i>: 2 (4,3 %) • Non-Compliance: 0 (0,0 %) <p>Derzeit verbleibend in <i>Follow-up</i>: 2 (4,3 %)</p> <p>Studienteilnehmer ohne Kohortenzuordnung:</p> <p>Studienabbruch/Ende: 0 (0,0 %)</p> <p>Derzeit verbleibend in <i>Follow-up</i>: 5 (100 %)</p> <p>Abweichungen vom im Protokoll definierten Punkten (<i>Protocol Deviations</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Es wurden aus dem Knochenmarksaspirat weniger als 20 Zellen in Metaphasen zum Studieneintritt untersucht:</u> • Gesamte Studienpopulation: 2 (0,7 %) • CP-CML: 2 (0,7 %) • AP-CML: 0 (0,0 %) • BP-CML/Ph+ALL:0 (0,0 %) • <u>Studienteilnehmer mit AP-CML/BP-CML/Ph+ALL- und MaHR bei <i>Baseline</i></u> • Gesamte Studienpopulation: 14 (16,5 %) • CP-CML: 0 (0,0 %) • AP-CML: 14 (16,5 %) • BP-CML/Ph+ALL:0 (0,0 %) • <u>Knochenmarksaspirat wurde für AP-CML/BP-CML/Ph+ALL nicht <i>post-baseline</i> durchgeführt:</u> • Gesamte Studienpopulation: 4 (4,3 %) • CP-CML: 0 (0,0 %) • AP-CML: 0 (0,0 %) • BP-CML/Ph+ALL:4 (4,3 %) • <u>Während der Studie nicht durchgeführte zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks bei Studienteilnehmern mit CP-CML:</u> • Gesamte Studienpopulation: 2 (0,7 %) • CP-CML: 2 (0,7 %) • AP-CML: 0 (0,0 %) • BP-CML/Ph+ALL:0 • <u>Die Abschlussvisite erfolgte nicht (ohne Rückzug des <i>Informed Consent</i>):</u> • Gesamte Studienpopulation: 27 (6,0 %) • CP-CML: 8 (3,0 %) • AP-CML: 6 (7,1 %) • BP-CML/Ph+ALL:13 (13,8 %) • <u>Die Zeitspanne zwischen zwei konsekutiven</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Knochenmarksanalysen bei Studienteilnehmern mit AP-CML/BP-CML/Ph+ALL war größer als 4 Monate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Studienpopulation: 18 (20,8 %) • CP-CML: 0 (0,0 %) • AP-CML: 15 (17,6 %) • BP-CML/Ph+ALL: 3 (3,2 %) <p><u>Die Zeitspanne zwischen zwei konsekutiven Knochenmarksanalysen von CP-CML Studienteilnehmer war größer als 6 Monate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Studienpopulation: 8 (3,0 %) • CP-CML: 8 (3,0 %) • AP-CML: 0 (0,0 %) • BP-CML/Ph+ALL: 0 <p>Die mediane Zeit des <i>Follow-up</i> betrug für alle Studienteilnehmer 9,9 Monate (0,1 Monat – 18,4 Monate, Datum des klinischen <i>Cut-off</i>: 27.04.2012).</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Die Studie ist laufend (Stand Mai 2013). Der erste Patient wurde am 21.09.2010 in die Studie aufgenommen, der letzte Patient am 04.10.2011. In die Studiauswertung wurden alle Studienteilnehmervisiten bis zum 02. März 2012 einbezogen. Die Datenanalyse wurde auf Basis des <i>Cut-off</i> Datums am 27.04.2012 durchgeführt. Das voraussichtliche Ende der Studie ist 2020.</p> <p>Die mediane Zeit des <i>Follow-up</i> betrug für alle Studienteilnehmer 9,9 Monate (0,1 Monat – 18,4 Monate, Datum klinischer <i>Cut-off</i>: 27. 04.2012).</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Die Beschreibung der <i>Baseline</i>-Charakteristika der Studienpopulation wurde entsprechend der Vorgaben aus dem Studienprotokoll durchgeführt. Darüber hinaus gehende Charakteristika sind tabellarisch in Anhang 14.1.4. des Studienberichtes gelistet.</p> <p>Zusätzliche Darstellung der Studienteilnehmercharakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.</p> <p>Gesamte Studienpopulation</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 55,8 (15,73) • Median (min-max): 59,0 (18-94) • 18-44 Jahre: 109 (24,3 %) • 45-64 Jahre: 185 (41,2 %) • ≥65 Jahre: 155 (34,5 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 238 (53,0 %) • weiblich: 211 (47,0 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 169,3 (10,04) • Median (min-max): 169 (145-200) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 77,2 (18,91) • Median (min-max): 40-174,5 <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 206 (45,9 %) • Europa/Australien: 199 (44,3 %) • Asien: 44 (9,8 %) <p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 2 (0,4 %) • asiatisch: 59 (13,1 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 25 (5,6 %) • weiß: 352 (78,4 %) • unbekannt: 8 (1,8 %) • andere: 3 (0,7 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 42 (9,4 %) • nicht hispanische oder lateinamerikanische Herkunft: 407 (90,6 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 267 (59,5 %) • 1: 147 (32,7 %) • 2: 34 (7,6 %) • fehlend: 1 (0,2 %) <p><u>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 6,019 (0,33-28,47) • 0 bis <5 Jahre: 197 (43,9 %) • 5 bis <10 Jahre: 114 (25,4 %) • ≥10 Jahre: 138 (30,7 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Mutation: 198 (44,1 %) • T315I-Mutation: 128 (28,5 %) • ≥1 von T315I verschiedene Mutation: 123 (27,4 %) <p>Kohorte A:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 59,2 (14,29) • Median (min-max): 61,0 (22-94) • 18-44 Jahre: 31 (15,3 %) • 45-64 Jahre: 90 (44,3 %) • ≥65 Jahre: 82 (40,4 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 95 (46,8 %) • weiblich: 108 (53,2 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 168,8 (10,10) • Median (min-max): 168,3 (145-197,5) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 78,8 (18,45) • Median (min-max): 75,7 (42-145,2) <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 85 (41,9 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Europa/Australien: 104 (51,2 %) • Asien: 14 (6,9 %) <p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 1 (0,5 %) • asiatisch: 17 (8,4 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 7 (3,4 %) • weiß: 174 (85,7 %) • unbekannt: 3 (1,5 %) • andere: 1 (0,5 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 13 (6,4 %) • nicht hispanische oder lateinamerikanische Herkunft: 190 (93,6 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 139 (68,5 %) • 1: 60 (29,6 %) • 2: 4 (1,9 %) <p><u>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 7,77 (0,45-27,43) • 0 bis <5 Jahre: 71 (35,0 %) • 5 bis <10 Jahre: 49 (24,1 %) • ≥10 Jahre: 83 (40,9 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Mutation: 136 (67,0 %) • T315I-Mutation: 0 (0,0 %) • ≥1 von T315I verschiedene Mutation: 67 (33,0 %) <p>Kohorte B:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 52,6 (16,80) • Median (min-max): 51,0 (18-87) • 18-44 Jahre: 24 (37,5 %) • 45-64 Jahre: 22 (34,4 %) • ≥65 Jahre: 18 (28,1 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 48 (75,0 %) • weiblich: 16 (25,0 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 171,6 (8,25) • Median (min-max): 172,4 (156-190,5) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 83,2 (21,30) • Median (min-max): 78,2 (52-174,5) <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 26 (40,6 %) • Europa/Australien: 26 (40,6 %) • Asien: 12 (18,8 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 0 (0,0 %) • asiatisch: 14 (21,9 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 4 (6,3 %) • weiß: 42 (65,6 %) • unbekannt: 3 (4,7 %) • andere: 1 (1,6 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 8 (12,5 %) • nicht hispanische oder lateinamerikanische Herkunft: 56 (87,5 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 47 (73,4 %) • 1: 17 (26,6 %) • 2: 0 (0,0 %) <p><u>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 4,78 (1,16-19,49) • 0 bis <5 Jahre: 33 (51,6 %) • 5 bis <10 Jahre: 22 (34,4 %) • ≥10 Jahre: 9 (14,1 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Mutation: 0 (0,0 %) • T315I-Mutation: 64 (100,0 %) <p>Kohorte C:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 55,4 (14,56) • Median (min-max): 60 (23-82) • 18-44 Jahre: 16 (24,6 %) • 45-64 Jahre: 28 (43,1 %) • ≥65 Jahre: 21 (32,3 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 25 (38,5 %) • weiblich: 40 (61,5 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 167,4 (9,60) • Median (min-max): 166,4 (147-187) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 75,1 (18,72) • Median (min-max): 72,0 (43,8-146,7) <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 30 (46,2 %) • Europa/Australien: 30 (46,2 %) • Asien: 5 (7,7 %) <p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 1 (1,5 %) • asiatisch: 8 (12,3 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • schwarz oder afroamerikanisch: 7 (10,8 %) • weiß: 47 (72,3 %) • unbekannt: 2 (3,1 %) • andere: 0 (0,0 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 6 (9,2 %) • nicht hispanische oder lateinamerikanische Herkunft: 59 (90,8 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 33 (50,8 %) • 1: 25 (38,5 %) • 2: 7 (10,8 %) <p>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe Ponatinib (Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 7,13 (0,33-28,47) • 0 bis <5 Jahre: 23 (35,4 %) • 5 bis <10 Jahre: 16 (24,6 %) • ≥10 Jahre: 26 (40,0 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Mutation: 39 (60,0 %) • T315I-Mutation: 0 (0,0 %) • ≥1 von T315I verschiedene Mutation: 26 (40,0 %) <p>Kohorte D:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 54,1 (16,4) • Median (min-max): 54,0 (24-78) • 18-44 Jahre: 5 (27,8 %) • 45-64 Jahre: 8 (44,4 %) • ≥65 Jahre: 5 (27,8 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 11 (61,1 %) • weiblich: 7 (38,9 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 172,2 (10,62) • Median (min-max): 170,8 (150-200) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 77,4 (14,97) • Median (min-max): 72,5 (57-107,7) <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 6 (33,3 %) • Europa/Australien: 10 (55,6 %) • Asien: 2 (11,1 %) <p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 0 (0 %) • asiatisch: 3 (16,7 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 5 (27,8 %) • weiß: 9 (50,0 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • unbekannt: 0 (0,0 %) • andere: 1 (5,6 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 1 (5,6 %) • nicht hispanische oder lateinamerikanische Herkunft: 17 (94,4 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 12 (66,7 %) • 1: 6 (33,3 %) • 2: 0 (0,0 %) <p><u>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 6,61 (1,17-15,90) • 0 bis <5 Jahre: 5 (27,8 %) • 5 bis <10 Jahre: 8 (44,4 %) • ≥10 Jahre: 5 (27,8 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Mutation: 0 (0,0 %) • T315I-Mutation: 18 (100,0 %) <p>Kohorte E:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 52,1 (16,5) • Median (min-max): 54,0 (18-74) • 18-44 Jahre: 16 (33,3 %) • 45-64 Jahre: 18 (37,5 %) • ≥65 Jahre: 14 (29,2 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 31 (64,6 %) • weiblich: 17 (35,4 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 169,9 (10,76) • Median (min-max): 169,5 (148,2-189) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 71,1 (166,74) • Median (min-max): 70,5 (42-114,9) <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 35 (72,9 %) • Europa/Australien: 6 (12,5 %) • Asien: 7 (14,6 %) <p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 0 (0,0 %) • asiatisch: 8 (16,7 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 1 (2,1 %) • weiß: 39 (81,3 %) • unbekannt: 0 (0,0 %) • andere: 0 (0,0 %) <p><u>Ethnizität:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 2 (4,2 %) • nicht hispanische oder lateinamerikanische Herkunft: 46 (95,8 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 15 (31,3 %) • 1: 20 (41,7 %) • 2: 12 (25,0 %) • fehlend: 1 (2,1 %) <p><u>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 3,96 (0,62-27,21) • 0 bis <5 Jahre: 27 (56,3 %) • 5 bis <10 Jahre: 11 (22,9 %) • ≥10 Jahre: 10 (20,8 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Mutation: 20 (41,7 %) • T315I-Mutation: 0 (0,0 %) • ≥1 von T315I verschiedene Mutation: 28 (58,3 %) <p>Kohorte F:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 50,2 (18,45) • Median (min-max): 56,0 (18-80) • 18-44 Jahre: 17 (37,0 %) • 45-64 Jahre: 16 (34,8 %) • ≥65 Jahre: 13 (28,3 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 26 (56,5 %) • weiblich: 20 (43,5 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 169,9 (11,21) • Median (min-max): 171,8 (149,5-198) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 71,7 (18,79) • Median (min-max): 68,5 (40-118) <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 24 (52,2 %) • Europa/Australien: 20 (43,5 %) • Asien: 2 (4,3 %) <p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 0 (0,0 %) • asiatisch: 7 (15,2 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 1 (2,2 %) • weiß: 38 (82,6 %) • unbekannt: 0 (0,0 %) • andere: 0 (0,0 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 12 (26,1 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • nicht hispanische oder lateinamerikanische Herkunft: 34 (73,9 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 16 (34,8 %) • 1: 19 (41,3 %) • 2: 11 (23,9 %) <p><u>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 1,63 (0,46-14,14) • 0 bis <5 Jahre: 35 (76,1 %) • 5 bis <10 Jahre: 7 (15,2 %) • ≥10 Jahre: 4 (8,7 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Mutation: 0 (0,0 %) • T315I-Mutation: 46 (100,0 %) <p>Keine Kohortenzuordnung:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 61,6 (8,47) • Median (min-max): 63,0 (51-71) • 18-44 Jahre: 0 (0,0 %) • 45-64 Jahre: 3 (60,0 %) • ≥65 Jahre: 2 (40,0 %) <p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 2 (40,0 %) • weiblich: 3 (60,0 %) <p><u>Größe (cm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 168,0 (11,85) • Median (min-max): 165,0 (155-184) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 71,3 (16,38) • Median (min-max): 76 (48,7-90,5) <p><u>Herkunft nach geographischer Region:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika (USA/Kanada): 0 (52,2 %) • Europa/Australien: 3 (60,0 %) • Asien: 2 (40,0 %) <p><u>Herkunft:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amerikanisch nativ/Alaska nativ: 0 (0,0 %) • asiatisch: 2 (40,0 %) • schwarz oder afroamerikanisch: 0 (0,0 %) • weiß: 3 (60,0 %) • unbekannt: 0 (0,0 %) • andere: 0 (0 %) <p><u>Ethnizität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 0 (0 %) • nicht hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 5 (0 %) <p><u>ECOG Performance-Status:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 5 (100,0 %)

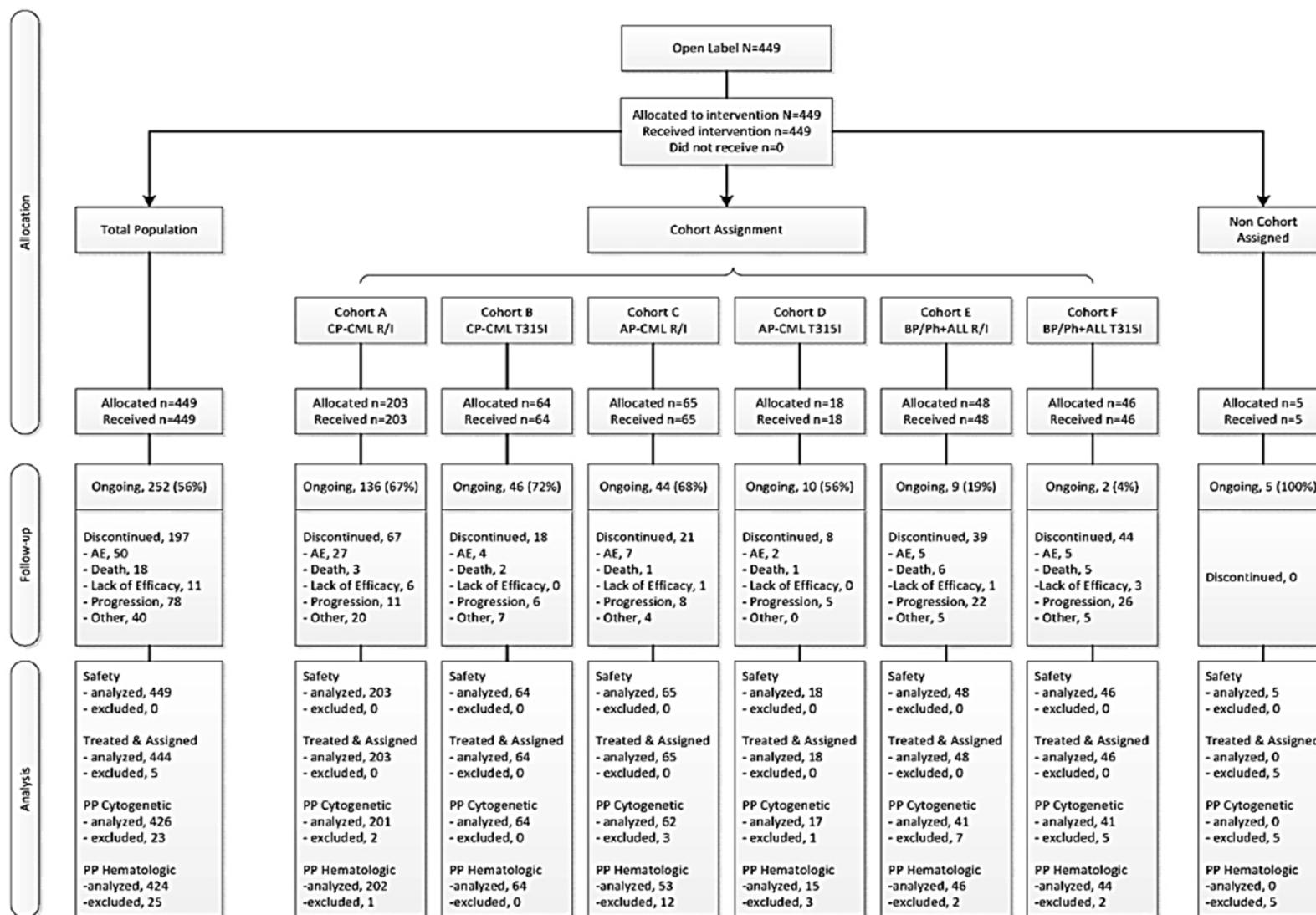
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 1: 0 (0 %) • 2: 0 (0 %) <p><u>Zeit seit Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Median (min-max): 4,8 (1,74-18,60) • 0 bis <5 Jahre: 3 (60,0 %) • 5 bis <10 Jahre: 1 (20,0 %) • ≥10 Jahre: 1 (20,0 %) <p><u>T315I-Mutationsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Mutation: 3 (60,0 %) • T315I-Mutation: 0 (0,0 %) • ≥1 von T315I verschiedene Mutation: 2 (40,0 %) <p>Für die Gesamtpopulation und alle Kohorten wurde in dieser Tabelle nur der T315I-Status beschrieben, da dieser Teil der Indikationen ist. Weitere vorkommende Mutationen sind im Anhang 14.1.4 tabellarisch aufgelistet.</p> <p>[Quelle: Studienbericht und Studienprotokoll]</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt. Alle Studienteilnehmer, die nach Erkrankungsstatus in Kohorten eingeteilt waren, erhielten die Intervention.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Es wurden die Studienergebnisse von allen Probanden/Studienteilnehmern ausgewertet.</p> <p>Treated-Population Set: 449</p> <p>Safety-Population Set: 449</p> <p>Per-Protocol-Population Set gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zytogenetisch: 426 • hämatologisch: 424 <p>Ausschluss von 23 Studienteilnehmern des zytogenetischen Sets und von 25 Studienteilnehmern des hämatologischen Sets.</p> <p>Per-Protocol-Population Set nach Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A zytogenetisch: 201 (ausgeschlossen 2) • Kohorte A hämatologisch: 202 (ausgeschlossen 1) • Kohorte B zytogenetisch: 64 (ausgeschlossen 0) • Kohorte B hämatologisch: 64 (ausgeschlossen 0) • Kohorte C zytogenetisch: 62 (ausgeschlossen 3) • Kohorte C hämatologisch: 53 (ausgeschlossen 12) • Kohorte D zytogenetisch: 17 (ausgeschlossen 1) • Kohorte D hämatologisch: 15 (ausgeschlossen 3) • Kohorte E zytogenetisch: 41 (ausgeschlossen 7) • Kohorte E hämatologisch: 46 (ausgeschlossen 2) • Kohorte F zytogenetisch: 41 (ausgeschlossen 5) • Kohorte F hämatologisch: 44 (ausgeschlossen 2) • Keiner Kohorte zugeordnet zytogenetisch: 0 (ausgeschlossen 5) • Keiner Kohorte zugeordnet hämatologisch: 0 (ausgeschlossen 5)
17	Zusammenfassung Ergebnisse und	Ergebnisse:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Schätzmethoden	<p>Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.</p> <p>Geschätzte Effektgröße:</p> <p>Die Effektgrößen wurden anhand der ursprünglich geplanten Studienpopulation pro Kohorte geschätzt. Anhand dessen ergaben sich folgende Ergebnisse.</p> <p>siehe Item 7</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p>Analyse folgender Subgruppen:</p> <p>siehe Item 6</p> <p>Die Subgruppenanalysen identifizierten keine Gruppe von Studienteilnehmern, die keine klinisch relevante Antitumor-Wirkung aufwies. Alle untersuchten Subgruppen wiesen in den Kohorten ein konsistentes Ansprechen auf.</p>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf:</p> <p>Gesamtzahl UE: 446 (99,3 %)</p> <p>Gesamtzahl SUE: 227 (50,6 %)</p> <p>Todesfälle gesamt: 89 (19,8 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Davon möglicherweise Therapie assoziiert: 5 (1,1 %) <p>(Todesursachen der 5 Fälle waren: Pneumonie, durch Pilzinfektion induzierte Pneumonie, akuter Herzinfarkt, Herzstillstand, Hämorrhagische Gastritis)</p> <p>Einteilung UE an gesamten UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: 18 (4 %) • Grad 2: 61 (13,6 %) • Grad 3: 186 (41,4 %) • Grad 4: 120 (26,7 %) • Grad 5: 61 (13,6 %) <p>(Studienteilnehmeranzahl mit mind. 1 UE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-assoziierte UE: 414 (92,2 %) • Therapie-assoziierte SUE: 99 (22,0 %) • Dosisverzögerung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch durch UE: 338 (75,3 %) • Behandlungsabbruch durch UE: 50 (11,1 %) • Behandlungsabbruch durch Therapie-assoziierte UE: 37 (8,2 %) <p>Es werden in dieser Studie nur UE dargestellt, welche sich unter der Behandlung, bei/nach der ersten Gabe von Ponatinib, entwickelten.</p> <p>Detaillierte Darstellung der UE in Abschnitt 4.3.2.3.</p> <p>[Quelle: Studienbericht und Appendix Abschnitt 14, Tabelle 14.3.1]</p>
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Die orale Gabe von Ponatinib, einmal täglich 45 mg, induzierte eine MCyR-Rate von 56 % der CP-CML Studienteilnehmer und MaHR-Rate von 57% bei Studienteilnehmern mit AP-CML. Diese Ansprechraten waren damit doppelt so hoch wie nach Dasatinib- oder Nilotinib-Behandlung (2. Generation TKIs) vor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbeginn. Die MMR-Rate war mit 34 % bei Studienteilnehmern mit CP-CML um den Faktor 10 höher, als für die kürzlich berichteten MMR-Raten durch Dasatinib oder Nilotinib (3 %). Ponatinib ist unabhängig vom Mutationsstatus wirksam, und auch stark vorbehandelte Studienteilnehmer profitierten von der Therapie. Das Ansprechen trat früh auf und war tief und dauerhaft. Die durch Ponatinib verursachten unerwünschten Ereignisse sind therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum der bereits zugelassenen TKI.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	nicht zutreffend
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004 [19])		

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

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar. [7]



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-10-201 (PACE-Studie).

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: AP24534-10-201**Tabelle 1: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht AP24534-10-201: A pivotal phase 2 trial of ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia	Da nur eine Quelle zur Bewertung vorliegt, wurde kein Kürzel vergeben.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung oder Zuteilung in Gruppen

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine einarmige Studie, es erfolgte daher keine Zuteilung in Gruppen. Dadurch bedingt konnten diese auch zeitlich nicht parallel verfolgt werden.

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *Baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine einarmige Studie, es erfolgte daher keine Zuteilung in Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie AP24534-10-201 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, dementsprechend hat jeder Patient die Intervention erhalten und war bezüglich der Behandlung nicht verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie AP24534-10-201 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie. Behandler bzw. Weiterbehandler waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Kapitel/Abschnitt *Methods, Results*: Die Endpunkte zytogenetisches, hämatologisches, molekulares Ansprechen, TTR, DOR, PFS und OS werden definiert und Ergebnisse berichtet

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung frei von Subjektivität erfolgen kann. Einer Verblindung der Endpunkterheber bedarf es daher nicht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zytogenetische Ansprechrate (CyR-Rate)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

 ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Hämatologische Ansprechrate (HR-Rate)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Molekulare Ansprechrate (MR-Rate)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt:Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende

Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich bei der Studie AP24534-10-201 um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
