Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **15**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 64
4.2.1 Fragestellung 64
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 66
4.2.3 Informationsbeschaffung 66
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 66
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 67
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 69
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 69
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 70
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 71
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 71
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 71
4.2.5.3 Meta-Analysen 72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 94
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 95
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ 97
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ 99

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ ... 102
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 111
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 113
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 114
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 114
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 114
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 115
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 115
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 115
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 118
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 118
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 118
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 118
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 119
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 120
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 120
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 121
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 121
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 122
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 122
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 123
4.3.2.3.1.2 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 125
4.3.2.3.1.3 Systematischer Review ... 126
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 147
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 147
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 181
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 187
4.3.2.3.3.1 Zulassungsstudien ... 189
4.3.2.3.3.2 Systematischer Review ... 317
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 319
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 323
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 323
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 323
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 329
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 330
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 330
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 330
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 330
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 331
4.6 Referenzliste ... 332

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 347
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 349
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 350
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 351
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 352
AP24534-14-203 352
AP24534-07-101 374
AP24534-10-201 386
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 411
AP24534-14-203 412
AP24534-07-101 427
AP24534-10-201 430

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) zu Kohorte A (Ponatinib 45 mg) ... 19

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien ... 21

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I) ... 89

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II) ... 89

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III) ... 90

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität“ ... 97

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Todesfälle) aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Treated*-Population) ... 98

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ ... 99

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) ... 101

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ 102

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit und Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „Behandlungsabbruch aufgrund UE“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Treated*-Population) 107

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Inzidenzen gemäß SOC und PT (*Safety*-Population) 108

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Inzidenzen gemäß SOC und PT (*Safety*-Population) 110

Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 112

Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 112

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 115

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 116

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 116

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 117

Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 117

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 119

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 120

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 120

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 121

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-40: PICOS-Schema 127

Tabelle 4-41: Dosierungen der zugelassenen TKI nach Indikation 130

Tabelle 4-42: Suchstrategie der *BMJ Publishing Group Limited* für MEDLINE Kohortenstudien, Fallkontroll-Studien und Fallserien 135
Tabelle 4-43: Suchbegriffe 136
Tabelle 4-44: Suchalgorithmus PubMed (Suche am 21.05.2019) 138
Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I) 154
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II) 160
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III) 164
Tabelle 4-50: Übersicht der Zuordnung der Patienten nach Phase der Erkrankung (Studie AP24534-10-201) 172
Tabelle 4-51: Charakteristika der eingeschlossenen Studien 177
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-53: Synopse der methodischen Qualität: Bewertung der einzelnen Qualitätselemente für jede eingeschlossene Studie 183
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ – weitere Untersuchungen .. 189
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Gesamtüberleben) in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 191
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ – weitere Untersuchungen 197
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 199
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in Zulassungsstudie AP24534-07-101, stratifiziert nach Dosis (*Treated*-Population, CP-CML-Patienten) – weitere Untersuchungen 200
Tabelle 4-60: Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) (*Responder*) – weitere Untersuchungen 204
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ – weitere Untersuchungen 206
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 209
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Progression in die Blastenkrise“ – weitere Untersuchungen 215

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ in den Zulassungsstudien (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen 216

Tabelle 4-65: Operationalisierung der Endpunkte „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen 219

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse “, „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4“ „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3“, und „Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen 224

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen 231

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI)“ in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen 258

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ nach CTCAE-Grad in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen 284

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI)“ nach CTCAE-Grad in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen 291

Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen 303

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Effektmodifikator T315I-Mutationsstatus (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 304

Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 330

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-14-203 (OPTIC) 352

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-07-101 374

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-10-201 (PACE) 386

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-14-203 (OPTIC) 412

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-07-101 427

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-10-201 (PACE) 430

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche (systematischer Review) 143

Abbildung 3: Übersicht zum Vorgehen der Zuteilung der Studienteilnehmer auf einzelne Kohorten (Studie AP24534-10-201) 171

Abbildung 4: *Funnel Plots* der Studien, die Todesfälle (A) und MMR (B) berichten 186

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 192

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 193

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 193

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 194

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der AP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 194

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der BP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 195

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen 201

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen 201

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen 202

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen 202

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der AP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen 203

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der BP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen 203

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (in Wochen) der CP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 211

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der CP-, AP- und BP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 211

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 212

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 212

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der AP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 213

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der BP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen 213

Abbildung 23: Geschätzter Anteil (95 %-KI) an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach TKI (Bayesianische Statistik) 319

Abbildung 24: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) zum Datenschnitt vom 20.07.2019 373

Abbildung 25: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-07-101 386

Abbildung 26: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-10-201 (PACE) zum Datenschnitt vom 06.02.2017 410

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2L	Zweite Therapielinie
≥ 3L	Ab der dritten Therapielinie
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AOE	Arterielle Verschlüsse (Arterial Occlusive Event)
AP	Akzelerierte Phase (Accelerated Phase)
ASO	Allelspezifisches Oligonukleotid
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Allogene Stammzelltransplantation
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
b2a2/b3a2	Variante des BCR-ABL-Transkripts
β-HCG	β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
BCR	Breakpoint Cluster Region
BCR-ABL	Fusionsprotein aus Breakpoint Cluster Region und Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BP	Blastenkrise (Blast Phase)
CCyR	Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CHR	Vollständiges hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials

Abkürzung	Bedeutung
CP	Chronische Phase (Chronic Phase)
CRF	Datenerhebungsbogen (Case Report Form)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DNA/DNS	Desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	Europäisches Leukämienetzwerk (European Leukemia Net)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EU	Europäische Union
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia
FDA	Food And Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
FEM	Fixed Effects Model
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft-Versus-Host Disease
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A1c
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)

Abkürzung	Bedeutung
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HTA	Health Technology Assessment
I	Intolerant
I^2	Maß für die Heterogenität
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IS	Internationaler Standard (International Scale)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
Kps.	Kapsel
l	Liter
LBP	Lymphoide Blastenkrise (Lymphoid Blast Phase)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)
MaHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MBP	Myeloide Blastenkrise (Myeloid Blast Phase)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
mh	MeSH-Term in PubMed
MI	Myokardinfarkt
Mio.	Millionen
MM	Multiples Myelom
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
N	Gesamtzahl an Patienten
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechnet
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NEL	Keine Anzeichen für Leukämie (No Evidence of Leukemia)
NYHA	New York Heart Association
OPTIC	Optimising Ponatinib Treatment In CML
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OVID	Offshore Vessel Inspection Database
QD	Quaque die (einmal täglich)
PACE	Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
PK	Pharmakokinetik
PKV	Private Krankenversicherung
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Terms (gemäß MedDRA)
QD	Einmal täglich
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
QTcF	Frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia
RCT	Randomized Controlled Trial
R/I	Resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAESI	Serious Adverse Event of Special Interest (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
SAF	Safety-Population (Sicherheitspopulation)

Abkürzung	**Bedeutung**
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SCT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Registry
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (gemäß MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T315I	Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TEAE	Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
tiab	Title/Abstract
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Laborspezifischer oberer Normgrenzwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
VTE	Venenthrombose/venöse Embolien (Venous Thrombotic Event)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Hintergrund

Ponatinib (Iclusig®) 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/3/09/716). Die Anerkennung erfolgte am 02.02.2010 [European Medicines Agency (EMA) 2015]. Nach § 35a Absatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss sind für Orphan Drugs lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 dieses Moduls [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020] auszufüllen. Entsprechend Kapitel 5, Abschnitt 1, § 12 Verfahrensordnung (VerfO) ist jedoch das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Mit Beschluss vom 23. Januar 2014 über die Nutzenbewertung von Ponatinib wurde ein befristeter „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen für Ponatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) mit einer Geltungsdauer bis zum 1. Februar 2015 festgelegt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a]. Nachfolgend traten mit den Beschlüssen vom 22. Januar 2015, vom 18. Mai 2017 sowie vom 17. Oktober 2019 Verlängerungen der Geltungsdauer bis 1. Dezember 2017, 1. Dezember 2019 bzw. bis 1. Juni 2020 in Kraft [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a], da zu diesen Zeitpunkten u. a. noch Langzeitdaten sowie weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten erwartet wurden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017d, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c].

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ponatinib (Iclusig®) bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, auf der Grundlage patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Methodik

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten klinischen Studien AP24534-07-101 (Phase I) und AP24534-10-201 (Phase II; PACE). Außerdem werden erste Ergebnisse zum 1. Datenschnitt der noch

laufenden randomisierten kontrollierten Studie AP24534-14-203 (OPTIC) präsentiert, die der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss vom 22. Januar 2015 adressiert hatte [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b]. Zur dort ebenfalls genannten Studie AP24534-14-401 (OMNI) liegen noch keine Ergebnisdaten vor.

Berücksichtigt werden die folgenden Endpunkte:

- Mortalität
  - Todesfälle
  - Rate Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)
  - medianes Gesamtüberleben
- Morbidität
  - gutes molekulares Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR)
  - Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)
  - Progression in die Blastenkrise
- Sicherheit und Verträglichkeit
  - unerwünschte Ereignisse (UE)
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
  - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest* [AESI]/*Serious Adverse Event of Special Interest* [SAESI])
  - Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT)

Daten zur Lebensqualität wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben. Aus der laufenden Studie AP24534-14-203 (OPTIC) waren zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Auswertungen verfügbar.

Um die Effektgrößen der einarmigen Studien und insbesondere die Sicherheitsdaten besser einordnen zu können, wurde ein systematischer Review zu den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib und Ponatinib durchgeführt. Dessen Ziel war die Bewertung des Nutzens und der Sicherheit von Ponatinib und anderen TKI bei Patienten mit CML oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) und Vorliegen mindestens einer Resistenz gegenüber einem TKI für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, MMR, Verschlechterung der Erkrankung durch Übergang von der chronischen Phase in die Blastenkrise, UE CTCAE-Grade 3/4 und Notwendigkeit einer Dosisreduktion auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT), einarmigen Studien sowie prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien mit mindestens

10 Patienten je Arm, die über eine systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE®, Cochrane Library und EMBASE® identifiziert worden waren. Im vorliegenden Modul werden lediglich die Daten aus der Analyse zur Sicherheit präsentiert, da die Daten zur Wirksamkeit aufgrund der heterogenen Studienpopulationen (v. a. unterschiedliche Krankheitsdauer und Linien) eine eingeschränkte Übertragbarkeit aufweisen.

Ponatinib ist der einzig wirksame TKI bei Patienten mit einer T315I-Mutation. Daher werden im vorliegenden Dossier Subgruppenanalysen zu Patienten mit und ohne T315I-Mutation durchgeführt.

Die beiden Zulassungsstudien sind in Anhang 4-E gemäß den Anforderungen des *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)-Statements (Items 1a bis 13) beschrieben [von Elm 2008]. Die Studie AP24534-14-203 (OPTIC) wurde gemäß den Anforderungen des *Consolidated Statement of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14b) dargestellt. Das Verzerrungspotential der drei Studien ist in Anhang 4-F erläutert.

Ergebnisse

Während in Studie AP24534-07-101 generell Patienten mit fortgeschrittenen, rezidivierten oder refraktären Blutkrebserkrankungen - einschließlich CML, Ph+ ALL oder auch multiplem Myelom (MM) und akuter myeloischer Leukämie (AML) - eingeschlossen wurden, die unter Standardtherapie einen Rückfall hatten, auf die Standardversorgung nicht ansprachen oder für die keine geeignete Therapie verfügbar war, erfolgte der Einschluss in Studie AP24534-10-201 (PACE) speziell für Patienten mit CML und Ph+ ALL. In der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) wurden ausschließlich Patienten mit CP-CML eingeschlossen.

Für die Auswertungen, die im Rahmen dieses Moduls präsentiert werden, konnten 60 (AP24534-07-101; *Treated*- und *Safety*-Population) bzw. 412 (AP24534-10-201 [PACE]; *Treated*-Population) resp. 417 Patienten (AP24534-10-201 [PACE]; *Safety*-Population) herangezogen werden. Aus der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) sind 94 (*Treated*-Population) bzw. 93 (ITT-Population) Patienten aus Kohorte A (Ponatinib 45 mg) Grundlage für die Bewertung.

In der Studie AP24534-07-101 fanden die Sicherheitsbewertungen etwa 30 Tage (frühestens 21 Tage, spätestens 42 Tage) nach der letzten Gabe von Ponatinib statt. Die mediane Beobachtungszeit betrug für CP-CML-Patienten 241,0 Wochen (Spanne: 7,3-397,1), für AP-CML-Patienten 58,1 Wochen (Spanne: 2,1-213,7) und für BP-CML-Patienten 15,4 Wochen (Spanne: 4,6-39,6).

In der noch laufenden Studie AP24534-14-203 (OPTIC) umfasste die mediane Behandlungsdauer/Beobachtungsdauer der CP-CML-Patienten in Kohorte A (Ponatinib 45 mg) zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes 56 Wochen (Spanne: 0,6-174,6 Wochen).

Die mediane *Follow-up*-Zeit der einarmigen Studie AP24534-10-201 (PACE) umfasste für CP-CML-Patienten 246,9 Wochen (Spanne: 0,6-317,8), für AP-CML-Patienten

140,2 Wochen (Spanne: 15,7-312,2) und für BP-CML-Patienten 26,9 Wochen (Spanne: 0,3-288,3).

Da es sich bei den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) um einarmige Kohortenstudien handelte, gelten die Studien aufgrund ihres Designs generell als potenziell hoch verzerrt. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten kontrollierten Studie AP24534-14-203 (OPTIC) wurde auf Studienebene mit niedrig bewertet.

Ergebnisse aus der Studie AP24534-14-203 (OPTIC)

Die folgende Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) zusammen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) zu Kohorte A (Ponatinib 45 mg)

	AP24534-14-203 (OPTIC)	
Endpunkt	**N[a]**	
Beobachtungsdauer, Wochen (Median, Spanne)	94	56 (0,6-174,6)
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	94	5 (5,3)
Morbidität		
Gutes molekulares Ansprechen (MMR; MMR-Rate zu den Erhebungszeitpunkten), n (%)		
Monat 3	91	4 (4,4)
Monat 6	85	8 (9,4)
Monat 9	79	12 (15,2)
Monat 12	75	11 (14,7)
Monat 15	68	13 (19,1)
Monat 18	65	13 (20,0)
Monat 21	62	11 (17,7)
Monat 24	58	12 (20,7)
Monat 27	53	7 (13,2)
Monat 30	46	3 (6,5)
Monat 33	45	4 (8,9)
Monat 36	42	3 (7,1)
Sicherheit und Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)	94	92 (97,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), n (%)	94	29 (30,9)

	AP24534-14-203 (OPTIC)	
Endpunkt	**N[a]**	
Behandlungsabbruch aufgrund UE, n (%)	94	13 (13,8)
AESI - Arterielle Verschlüsse, n (%)	94	8 (8,5)
Schwerwiegende AESI - Arterielle Verschlüsse, n (%)	94	4 (4,3)
AESI - Venenthrombosen/venöse Embolien, n (%)	94	1 (1,1)
Schwerwiegende AESI - Venenthrombosen/venöse Embolien, n (%)	94	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Event*; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassend ergaben sich für die Studie AP24534-14-203 (OPTIC) folgende Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (Tabelle 4-1):

Mortalität

Insgesamt verstarben in Studie AP24534-14-203 (OPTIC) im Beobachtungszeitraum (mediane Behandlungsdauer: 56,0 Wochen [Spanne: 0,6 bis 174,6 Wochen]) 5,3 % (n=5) der 94 Patienten in Kohorte A unter Ponatinib-Therapie.

Morbidität

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes in Monat 3 hatten 4,4 % (n=4) der Patienten ein MMR erreicht. Im Zeitraum zwischen Monat 6 und Monat 18 stieg der Anteil an Patienten mit MMR an. Zu den Zeitpunkten 18 Monate und 24 Monate war der Anteil an Patienten mit MMR mit 20,0 % (n=13) und 20,7 % (n=12) im Beobachtungszeitraum am größten.

Sicherheit und Verträglichkeit

In Studie AP24534-14-203 (OPTIC) trat bei 92 (97,9 %) der 94 Patienten in Kohorte A mindestens ein UE auf. Mindestens ein SUE trat bei 30,9 % (n=29) der Patienten auf und 13 Patienten (13,8 %) brachen die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Ferner wurden im Rahmen der OPTIC-Studie die UE arterielle Verschlüsse (*Arterial Occlusive Event*, AOE) und Venenthrombosen/venöse Embolien *(Venous Thromboembolic Event*, VTE) als UE von besonderem Interesse (AESI) dokumentiert. Insgesamt wurde bei 8,5 % der Patienten (n=8) mindestens ein AOE dokumentiert. Bei 4,3 % der Patienten war dieser schwerwiegend. Bei einem Patienten (1,1 %) wurde eine VTE dokumentiert, der jedoch nicht schwerwiegend war.

Ergebnisse aus den Zulassungsstudien

Die folgende Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) zusammen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
Beobachtungsdauer, Wochen (Median, Spanne)				
CP-CML	43	241,0 (7,3-397,1)	267	246,9 (0,6-317,8)
ohne T315I[b]	31	n. b.	203	249,2 (0,6-317,8)
mit T315I[c]	12	322,1 (76,4-397,1)	64	236,2 (6,4-314,7)
AP-CML	9	58,1 (2,1-213,7)	83	140,2 (15,7-312,2)
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	140,2 (15,7-310,0)
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	129,8 (18,4-312,2)
BP-CML	8	15,4 (4,6-39,6)	62	26,9 (0,3-288,3)
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	24,4 (0,3-288,3)
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	27,7 (1,9-158,9)
Mortalität				
Todesfälle, n (%) [95%-KI]				
CP-CML	43	3 (7,0) [1,5; 19,1]	267	59 (22,1) [17,3; 27,6]
ohne T315I[b]	31	3 (9,7) [2,0; 25,8]	203	41 (20,2) [14,9; 26,4]
mit T315I[c]	12	0 (0) [0,0; 26,5]	64	18 (28,1) [17,6; 40,8]
Interaktionstest (p-Wert)		0,5478		0,2259
AP-CML	9	3 (33,3) [7,5; 70,1]	83	39 (47,0) [35,9; 58,3]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	30 (46,2) [33,7; 59,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	9 (50,0) [26,0; 74,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7957
BP-CML	8	5 (62,5) [24,5; 91,5]	62	54 (87,1) [76,1; 94,3]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	32 (84,2) [68,7; 94,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	22 (91,7) [73,0; 99,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,4675

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		**N[a]**	
Medianes OS, Wochen [95%-KI]				
CP-CML	43	n. e.	267	n. e.
ohne T315I[b]	31	n. e.	203	n. e.
mit T315I[c]	12	n. e.	64	n. e.
Interaktionstest (p-Wert)		0,1722		0,2444
AP-CML	9	165,0 [30,9; 213,6]	83	241,3 [140,0; n. e.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	241,3 [138,4; n. e.]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	263,9 [40,1; 306,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,6048
BP-CML	8	12,0 [4,4; 22,0]	62	29,9 [17,0; 40,6]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	26,6 [14,1; 54,1]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	29,9 [14,9; 46,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,4337
Morbidität				
Gutes molekulares Ansprechen (MMR), n (%) [95 %-KI][d]				
CP-CML	43	24 (55,8) [39,9; 70,9]	267	108 (40,4) [34,5; 46,6]
ohne T315I[b]	31	15 (48,4) [30,2; 66,9]	203	71 (35,0) [28,4; 42,0]
mit T315I[c]	12	9 (75,0) [42,8; 94,5]	64	37 (57,8) [44,8; 70,1]
Interaktionstest (p-Wert)		0,1741		**0,0020**
AP-CML	9	1 (11,1) [0,3; 48,2]	83	18 (21,7) [13,4; 32,1]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	12 (18,5) [9,9; 30,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	6 (33,3) [13,3; 59,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2027

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
BP-CML	8	0 (0,0) [0,0; 36,9]	62	8 (12,9) [5,7; 23,9]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,1361
Zeit bis zum Erreichen eines MMR, Median [95%-KI] Wochen[e]				
CP-CML	43	97,4 [32,1; 241,0]	267	107,7 [72,0; 229,7]
ohne T315I[b]	31	120,3 [33,1; 264,1]	203	204,0 [107,7; n. e.]
mit T315I[c]	12	61,8 [12,1; 168,3]	64	35,9 [24,0; 48,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4439		**<0,0001**
AP-CML	9	n. e. [8,1; n. e.]	83	n. e. [132,1; n. e.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	n. e. [194,9; n. e.]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	66,9 [32,4; 132,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		**0,0076**
BP-CML	8	n. e.	62	n. e.
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	n. e. [16,1; n. e.]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	n. e. [9,6; n. e.]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2382
Dauer des guten molekularen Ansprechens, Verlust des MMR; n (%), Median [95 %-KI][f] Wochen				
CP-CML	24	14 (58,3) 117,7 [35,0; n. e.]	108	40 (37,0) n. e. [223,0; n. e.]
ohne T315I[b]	15	10 (66,7) 81,1 [24,0; n. e.]	71	28 (39,4) n. e. [108,0; n. e.]
mit T315I[c]	9	4 (44,4) n. e. [16,0; n. e.]	37	12 (32,4) n. e. [97,9; n. e.]
Interaktionstest (p-Wert)		0,2749		0,5375

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	1	1 (100,0) 8,0 [n. a.]	18	10 (55,6) 58,1 [20,3; n. e]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	12	6 (50,0) 80,0 [8,1; n. e.]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	6	4 (66,7) 31,7 [16,0; n. e.]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3279
BP-CML	0	n. a.	8	4 (50,0) n. e. [5,9; n. e.]
ohne T315I[b]	n. a.	n. a.	7	3 (42,9) n. e. [5,9; n. e]
mit T315I[c]	n. a.	n. a.	1	1 (100,0) 14,0 [n. a]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3530
Rate MMR nach 60 Monaten, % [95 %-KI]				
CP-CML	24	45,8 [25,6; 64,0]	108	59,2 [48,5; 68,4]
ohne T315I[b]	15	40,0 [16,5; 62,8]	71	58,8 [46,1; 69,5]
mit T315I[c]	9	55,6 [20,4; 80,5]	37	60,3 [39,9; 75,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
AP-CML	1	0,0 [0,0; 0,0]	18	n. a.
ohne T315I[b]	n. b.	n. a.	12	n. a.
mit T315I[c]	n. b.	n. a.	6	n. a.
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
BP-CML	0	n. a.	8	n. a.
ohne T315I[b]	n. a.	n. a.	7	n. a.
mit T315I[c]	n. a.	n. a.	1	0,0 [0,0; 0,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
Progression in die Blastenkrise, n (%) [95 %-KI]				
CP-CML	43	1 (2,3) [0,1; 12,3]	270	0 (0,0) [0,0; 1,4]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		n. b.
AP-CML	9	0 (0,0) [0,0; 33,6]	85	2 (2,4) [0,3; 8,2]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3888
BP-CML	8	1 (12,5) [0,3; 52,7]	62	2 (3,2) [0,4; 11,2]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
Sicherheit und Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)				
CP-CML	43	43 (100,0) [n. b.]	270	270 (100,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	31 (100,0) [88,8; 100,0]	203	203 (100,0) [98,2; 100,0]
mit T315I[c]	12	12 (100,0) [73,5; 100,0]	64	64 (100,0) [94,4; 100,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
AP-CML	9	9 (100,0) [n. b.]	85	85 (100,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	65 (100,0) [94,5; 100,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	18 (100,0) [81,5; 100,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
BP-CML	8	8 (100,0) [n. b.]	62	62 (100,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	38 (100,0) [90,7; 100,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), n (%)				
CP-CML	43	33 (76,7) [n. b.]	270	171 (63,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	23 (74,2) [55,4; 88,1]	203	131 (64,5) [57,5; 71,1]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]	64	39 (60,9) [47,9; 72,9]
Interaktionstest (p-Wert)		0,6983		0,6555

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	8 (88,9) [n. b.]	85	59 (69,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	44 (67,7) [54,9; 78,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	13 (72,2) [46,5; 90,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7821
BP-CML	8	8 (100,0) [n. b.]	62	53 (85,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	33 (86,8) [71,9; 95,6]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	20 (83,3) [62,6; 95,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7246
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4, n (%)				
CP-CML	43	34 (79,1) [n. b.]	270	221 (81,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	24 (77,4) [58,9; 90,4]	203	176 (86,7) [81,2; 91,0]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]	64	44 (68,8) [55,9; 79,8]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		**0,0022**
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]	85	60 (70,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	48 (73,8) [61,5; 84,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	11 (61,1) [35,7; 82,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3790
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]	62	26 (41,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	15 (39,5) [24,0; 56,6]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	11 (45,8) [25,6; 67,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7921

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		**N[a]**	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) n (%) [95 %-KI])				
CP-CML	43	37 (86,0) [n. b.]	270	239 (88,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	27 (87,1) [70,2; 96,4]	203	188 (92,6) [88,1; 95,8]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]	64	50 (78,1) [66,0; 87,5]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		**0,0024**
AP-CML	9	7 (77,8) [n. b.]	85	78 (91,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	60 (92,3) [83,0; 97,5]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	16 (88,9) [65,3; 98,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,6419
BP-CML	8	8 (100,0) [n. b.]	62	58 (93,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	37 (97,4) [86,2; 99,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	21 (87,5) [67,6; 97,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2892
Behandlungsabbruch aufgrund UE, n (%)				
CP-CML	43	11 (25,6) [n. b.]	270	57 (21,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	11 (35,5) [19,2; 54,6]	203	45 (22,2) [16,7; 28,5]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	11 (17,2) [8,9; 28,7]
Interaktionstest (p-Wert)		**0,0195**		0,4823

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]	85	10 (11,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	7 (10,8) [4,4; 20,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	9 (14,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	5 (13,2) [4,4; 28,1]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	4 (16,7) [4,7; 37,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7246
AESI – Arterielle Verschlüsse, n (%)				
CP-CML	43	19 (44,2) [n. b.]	270	84 (31,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	18 (58,1) [39,1; 75,5]	203	57 (28,1) [22,0; 34,8]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	26 (40,6) [28,5; 53,6]
Interaktionstest (p-Wert)		**0,0051**		0,0645
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]	85	17 (20,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	11 (16,9) [8,8; 28,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	5 (27,8) [9,7; 53,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3220
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]	62	7 (11,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		**0,0368**

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
Schwerwiegende AESI – Arterielle Verschlüsse, n (%)				
CP-CML	43	16 (37,2) [n. b.]	270	69 (25,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	15 (48,4) [30,2; 66,9]	203	45 (22,2) [16,7; 28,5]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	23 (35,9) [24,3; 48,9]
Interaktionstest (p-Wert)		**0,0171**		**0,0328**
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]	85	13 (15,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	8 (12,3) [5,5; 22,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	4 (22,2) [6,4; 47,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2815
BP-CML	8	2 (25,0) [n. b.]	62	5 (8,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	5 (13,2) [4,4; 28,1]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,1465
AESI – Kardiovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
CP-CML	43	14 (32,6) [n. b.]	270	42 (15,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	13 (41,9) [24,5; 60,9]	203	27 (13,3) [9,0; 18,8]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	15 (23,4) [13,8; 35,7]
Interaktionstest (p-Wert)		0,0667		0,0746

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	12 (14,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	8 (12,3) [5,5; 22,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,6970
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]	62	4 (6,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	4 (10,5) [2,9; 24,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,1514
Schwerwiegende AESI – Kardiovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
CP-CML	43	10 (23,3) [n. b.]	270	33 (12,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	9 (29,0) [14,2; 48,0]	203	19 (9,4) [5,7; 14,2]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	14 (21,9) [12,5; 34,0]
Interaktionstest (p-Wert)		0,2366		**0,0148**
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	8 (9,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	4 (6,2) [1,7; 15,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,1698
BP-CML	8	2 (25,0) [n. b.]	62	3 (4,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	3 (7,9) [1,7; 21,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2766

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AESI – Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
CP-CML	43	5 (11,6) [n. b.]	270	35 (13,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]	203	23 (11,3) [7,3; 16,5]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	12 (18,8) [10,1; 30,5]
Interaktionstest (p-Wert)		0,2996		0,1388
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2958
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
Schwerwiegende AESI – Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]	270	28 (10,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	4 (12,9) [3,6; 29,8]	203	18 (8,9) [5,3; 13,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	10 (15,6) [7,8; 26,9]
Interaktionstest (p-Wert)		0,5629		0,1584

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
AESI – Periphere arterielle Gefäßverschlüsse, n (%)				
CP-CML	43	8 (18,6) [n. b.]	270	38 (14,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	7 (22,6) [9,6; 41,1]	203	26 (12,8) [8,5; 18,2]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	11 (17,2) [8,9; 28,7]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4071		0,4079
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2958
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5177

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		N[a]	
SAESI – Periphere arterielle Gefäßverschlüsse, n (%)				
CP-CML	43	6 (14,0) [n. b.]	270	31 (11,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]	203	22 (10,8) [6,9; 15,9]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	8 (12,5) [5,6; 23,2]
Interaktionstest (p-Wert)		0,6594		0,8204
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5246
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
AESI – Venenthrombosen/venöse Embolien, n (%)				
CP-CML	43	3 (7,0) [n. b.]	270	15 (5,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]	203	11 (5,4) [2,7; 9,5]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	4 (6,3) [1,7; 15,2]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		0,7611

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		N[a]	
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5246
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]	62	6 (9,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	4 (10,5) [2,9; 24,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – Venenthrombosen/venöse Embolien, n (%)				
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]	270	13 (4,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]	203	10 (4,9) [2,4; 8,9]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	3 (4,7) [1,0; 13,1]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		1,0000
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3888
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]	62	6 (9,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	4 (10,5) [2,9, 24,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AESI – Gefäßverschlüsse, n (%)				
CP-CML	43	20 (46,5) [n. b.]	270	92 (34,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	18 (58,1) [39,1; 75,5]	203	63 (31,0) [24,7; 37,9]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]	64	28 (43,8) [31,4; 56,7]
Interaktionstest (p-Wert)		0,0193		0,0702
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]	85	19 (22,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	13 (20,0) [11,1; 31,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	5 (27,8) [9,7; 53,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5237
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]	62	11 (17,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	9 (23,7) [11,4; 40,2]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,1776
Schwerwiegende AESI – Gefäßverschlüsse, n (%)				
CP-CML	43	16 (37,2) [n. b.]	270	78 (28,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	15 (48,4) [30,2; 66,9]	203	52 (25,6) [19,8; 32,2]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	25 (39,1) [27,1; 52,1]
Interaktionstest (p-Wert)		**0,0171**		0,0568

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]	85	14 (16,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	9 (13,8) [6,5; 24,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	4 (22,2) [6,4; 47,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,4649
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]	62	10 (16,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	8 (21,1) [9,6; 37,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2912
AESI – Lebertoxizität, n (%)				
CP-CML	43	14 (32,6) [n. b.]	270	78 (28,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	9 (29,0) [14,2; 48,0]	203	58 (28,6) [22,5; 35,3]
mit T315I[c]	12	5 (41,7) [15,2; 72,3]	64	20 (31,3) [20,2; 44,1]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4822		0,7528
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]	85	31 (36,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	25 (38,5) [26,7; 51,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	6 (33,3) [13,3; 59,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7874
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]	62	20 (32,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	13 (34,2) [19,6; 51,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	7 (29,2) [12,6; 51,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7837

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		**N[a]**	
Schwerwiegende AESI – Lebertoxizität, n (%)				
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]	270	7 (2,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]	203	5 (2,5) [0,8; 5,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		0,6744
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	4 (6,2) [1,7; 15,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5721
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
AESI – Herzversagen, n (%)				
CP-CML	43	5 (11,6) [n. b.]	270	22 (8,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	3 (9,7) [2,0; 25,8]	203	16 (7,9) [4,6; 12,5]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]	64	6 (9,4) [3,5; 19,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,6077		0,7943

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	6 (7,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2958
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	9 (14,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,4617
Schwerwiegende AESI – Herzversagen, n (%)				
CP-CML	43	2 (4,7) [n. b.]	270	13 (4,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]	203	8 (3,9) [1,7; 7,6]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4850		0,3138
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2037
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	8 (12,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	6 (15,8) [6,0; 31,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,4675

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AESI – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)				
CP-CML	43	36 (83,7) [n. b.]	270	223 (82,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	24 (77,4) [58,9; 90,4]	203	165 (81,3) [75,2; 86,4]
mit T315I[c]	12	12 (100,0) [73,5; 100,0]	64	55 (85,9) [75,0; 93,4]
Interaktionstest (p-Wert)		0,1630		0,4557
AP-CML	9	5 (55,6) [n. b.]	85	68 (80,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	52 (80,0) [68,2; 88,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	14 (77,8) [52,4; 93,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]	62	43 (69,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	25 (65,8) [48,6; 80,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	18 (75,0) [53,3; 90,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5745
Schwerwiegende AESI – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)				
CP-CML	43	2 (4,7) [n. b.]	270	8 (3,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]	203	7 (3,4) [1,4; 7,0]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	1 (1,6) [0,0; 8,4]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4850		0,6844

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
AESI – Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)				
CP-CML	43	35 (81,4) [n. b.]	270	171 (63,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	24 (77,4) [58,9; 90,4]	203	129 (63,5) [56,5; 70,2]
mit T315I[c]	12	11 (91,7) [61,5; 99,8]	64	39 (60,9) [47,9; 72,9]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4071		0,7670
AP-CML	9	6 (66,7) [n. b.]	85	65 (76,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	49 (75,4) [63,1; 85,2]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	15 (83,3) [58,6; 96,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7518
BP-CML	8	6 (75,0) [n. b.]	62	35 (56,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	23 (60,5) [43,4; 76,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	12 (50,0) [29,1; 70,9]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,4427

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
Schwerwiegende AESI – Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)				
CP-CML	43	12 (27,9) [n. b.]	270	42 (15,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	10 (32,3) [16,7; 51,4]	203	32 (15,8) [11,0; 21,5]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]	64	10 (15,6) [7,8; 26,9]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4563		1,0000
AP-CML	9	5 (55,6) [n. b.]	85	29 (34,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	20 (30,8) [19,9; 43,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	8 (44,4) [21,5; 69,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3983
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]	62	19 (30,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	12 (31,6) [17,5; 48,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	7 (29,2) [12,6; 51,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
AESI – Myelosuppression, n (%)				
CP-CML	43	25 (58,1) [n. b.]	270	148 (54,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	17 (54,8) [36,0; 72,7]	203	122 (60,1) [53,0; 66,9]
mit T315I[c]	12	8 (66,7) [34,9; 90,1]	64	26 (40,6) [28,5; 53,6]
Interaktionstest (p-Wert)		0,7315		**0,0091**

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	6 (66,7) [n. b.]	85	60 (70,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	48 (73,8) [61,5; 84,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	10 (55,6) [30,8; 78,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,1545
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]	62	42 (67,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	26 (68,4) [51,3; 82,5]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	16 (66,7) [44,7; 84,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – Myelosuppression, n (%)				
CP-CML	43	3 (7,0) [n. b.]	270	17 (6,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]	203	15 (7,4) [4,2; 11,9]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		0,3769
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	13 (15,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	11 (16,9) [8,8; 28,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7238
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]	62	12 (19,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	5 (13,2) [4,4; 28,1]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	7 (29,2) [12,6; 51,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,1864

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AESI – Ödeme und Flüssigkeitsretention, n (%)				
CP-CML	43	22 (51,2) [n. b.]	270	79 (29,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	12 (38,7) [21,8; 57,8]	203	63 (31,0) [24,7; 37,9]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]	64	16 (25,0) [15,0; 37,4]
Interaktionstest (p-Wert)		**0,0157**		0,4329
AP-CML	9	5 (55,6) [n. b.]	85	30 (35,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	22 (33,8) [22,6; 46,6]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	7 (38,9) [17,3; 64,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7819
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]	62	20 (32,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	16 (42,1) [26,3; 59,2]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	4 (16,7) [4,7; 37,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,0516
Schwerwiegende AESI – Ödeme und Flüssigkeitsretention, n (%)				
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]	270	9 (3,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]	203	7 (3,4) [1,4; 7,0]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
Interaktionstest (p-Wert)		0,2791		1,0000

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	4 (6,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,6371
AESI – Hypertonie, n (%)				
CP-CML	43	21 (48,8) [n. b.]	270	100 (37,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	13 (41,9) [24,5; 60,9]	203	77 (37,9) [31,2; 45,0]
mit T315I[c]	12	8 (66,7) [34,9; 90,1]	64	21 (32,8) [21,6; 45,7]
Interaktionstest (p-Wert)		0,1854		0,5522
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]	85	22 (25,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	14 (21,5) [12,3; 33,5]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	8 (44,4) [21,5; 69,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,0707
BP-CML	8	2 (25,0) [n. b.]	62	14 (22,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	11 (28,9) [15,4; 45,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2124

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		N[a]	
Schwerwiegende AESI – Hypertonie, n (%)				
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]	270	11 (4,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]	203	11 (5,4) [2,7; 9,5]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
Interaktionstest (p-Wert)		0,2791		0,0713
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
AESI – Augenerkrankungen, n (%)				
CP-CML	43	19 (44,2) [n. b.]	270	87 (32,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	13 (41,9) [24,5; 60,9]	203	66 (32,5) [26,1; 39,4]
mit T315I[c]	12	6 (50,0) [21,1; 78,9]	64	21 (32,8) [21,6; 45,7]
Interaktionstest (p-Wert)		0,7376		1,0000

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]	85	28 (32,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	21 (32,3) [21,2; 45,1]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	6 (33,3) [13,3; 59,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]	62	12 (19,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	8 (21,1) [9,6; 37,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	4 (16,7) [4,7; 37,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7517
Schwerwiegende AESI – Augenerkrankungen, n (%)				
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]	270	8 (3,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]	203	6 (3,0) [1,1; 6,3]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		1,0000
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3888
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		N[a]	
AESI – Blutungen, n (%)				
CP-CML	43	17 (39,5) [n. b.]	270	61 (22,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	9 (29,0) [14,2; 48,0]	203	49 (24,1) [18,4; 30,6]
mit T315I[c]	12	8 (66,7) [34,9; 90,1]	64	11 (17,2) [8,9; 28,7]
Interaktionstest (p-Wert)		**0,0374**		0,3037
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]	85	32 (37,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	28 (43,1) [30,8; 56,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,0542
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]	62	23 (37,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	13 (34,2) [19,6; 51,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	10 (41,7) [22,1; 63,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5975
Schwerwiegende AESI – Blutungen, n (%)				
CP-CML	43	3 (7,0) [n. b.]	270	9 (3,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]	203	5 (2,5) [0,8; 5,7]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	4 (6,3) [1,7; 15,2]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		0,2246

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	11 (12,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	9 (13,8) [6,5; 24,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,6825
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]	62	5 (8,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3664
AESI – Pankreatitis, n (%)				
CP-CML	43	19 (44,2) [n. b.]	270	86 (31,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	12 (38,7) [21,8; 57,8]	203	69 (34,0) [27,5; 41,0]
mit T315I[c]	12	7 (58,3) [27,7; 84,8]	64	17 (26,6) [16,3; 39,1]
Interaktionstest (p-Wert)		0,3137		0,2872
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]	85	19 (22,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	16 (24,6) [14,8; 36,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,7518
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	12 (19,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	9 (23,7) [11,4; 40,2]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3391

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
Schwerwiegende AESI – Pankreatitis, n (%)				
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]	270	23 (8,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]	203	18 (8,9) [5,3; 13,7]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,3080		1,0000
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]	85	6 (7,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	6 (9,2) [3,5; 19,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3317
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	3 (4,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	3 (7,9) [1,7; 21,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2766
AESI – Klinische Pankreatitis, n (%)				
CP-CML	43	8 (18,6) [n. b.]	270	21 (7,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]	203	16 (7,9) [4,6; 12,5]
mit T315I[c]	12	3 (25,0) [5,5; 57,2]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,6649		1,0000

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]	85	7 (8,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	7 (10,8) [4,4; 20,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3375
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	3 (4,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – Klinische Pankreatitis, n (%)				
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]	270	19 (7,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]	203	14 (6,9) [3,8; 11,3]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,3080		0,7837
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	5 (7,7) [2,5; 17,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5803
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5177

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AESI – Chemische Pankreatitis, n (%)				
CP-CML	43	16 (37,2) [n. b.]	270	77 (28,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	11 (35,5) [19,2; 54,6]	203	61 (30,0) [23,8; 36,9]
mit T315I[c]	12	5 (41,7) [15,2; 72,3]	64	16 (25,0) [15,0; 37,4]
Interaktionstest (p-Wert)		0,7366		0,5273
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]	85	16 (18,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	13 (20,0) [11,1; 31,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	9 (14,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,4617
Schwerwiegende AESI – Chemische Pankreatitis, n (%)				
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]	270	7 (2,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2].	203	4 (2,0) [0,5; 5,0]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	3 (4,7) [1,0; 13,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3635

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	1 (1,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
AESI – Herzrhythmusstörungen, n (%)				
CP-CML	43	15 (34,9) [n. b.]	270	52 (19,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	12 (38,7) [21,8; 57,8]	203	43 (21,2) [15,8; 27,5]
mit T315I[c]	12	3 (25,0) [5,5; 57,2]	64	9 (14,1) [6,6; 25,0]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4916		0,2773
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]	85	14 (16,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	12 (18,5) [9,9; 30,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2800
BP-CML	8	6 (75,0) [n. b.]	62	15 (24,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	8 (21,1) [9,6; 37,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5483

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		N[a]	
Schwerwiegende AESI – Herzrhythmusstörungen, n (%)				
CP-CML	43	5 (11,6) [n. b.]	270	23 (8,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]	203	17 (8,4) [5,0; 13,1]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	6 (9,4) [3,5; 19,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,2996		0,8005
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]	62	6 (9,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	3 (7,9) [1,7; 21,4]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,6686
AESI – QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec), n (%)				
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]	270	17 (6,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]	203	13 (6,4) [3,5; 10,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	4 (6,3) [1,7; 15,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	n. a.	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. a.	65	5 (7,7) [2,5; 17,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. a.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5803
BP-CML	8	n. a.	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. a.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. a..	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec), n (%)				
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]	270	8 (3,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]	203	6 (3,0) [1,1; 6,3]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
AP-CML	9	n. a.	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. a.	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[c]	n. b.	n. a.	18	0 (0,0) [0,0, 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
BP-CML	8	n. a.	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. a.	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. a.	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3871

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		N[a]	
AESI – Hypothyreose, n (%)				
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]	270	9 (3,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	3 (9,7) [2,0; 25,8]	203	7 (3,4) [1,4; 7,0]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000		1,0000
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	4 (6,2) [1,7; 15,0]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,5721
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – Hypothyreose, n (%)				
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]	270	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.

Endpunkt	**AP24534-07-101**		**AP24534-10-201 (PACE)**	
	N[a]		**N[a]**	
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	0 (0,0) [0,0; 5,5]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
AESI – Tumorlysesyndrom, n (%)				
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]	270	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,3888
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000

Endpunkt	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N[a]		N[a]	
Schwerwiegende AESI – Tumorlysesyndrom, n (%)				
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]	270	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		n. b.
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]	85	1 (1,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	65	0 (0,0) [0,0; 5,5]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		0,2169
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	n. b.	n. b.	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[c]	n. b.	n. b.	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.		1,0000

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: In Studie AP24534-07-101: Patienten ohne T315I-Mutation, aber mit einer anderen Mutation. In Studie AP24534-10-201 (PACE): Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.

c: In Studie AP24534-07-101: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn. In Studie AP24534-10-201 (PACE): Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.

d: Patienten, für die zu Studienbeginn (*Baseline*) keine valide MMR-Bewertung vorlag, oder die zu diesem Zeitpunkt bereits die MMR-Kriterien erfüllten, wurden als *Non-Responder* gewertet.

e: Patienten, die kein MMR erreichten, wurden bei der letzten MMR-Bewertung zensiert.

f: Die Dauer des molekularen Ansprechens war definiert als die Zeit ab dem ersten Erreichen eines MMR bis zum Zeitpunkt, an dem die Kriterien für MMR nicht mehr erfüllt wurden. Das MMR wurde zum Zeitpunkt der letzten MMR-Bewertung zensiert. Ein Ereignis war definiert als Progression oder Verlust des Ansprechens.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; MMR: gutes molekulares Ansprechen; n. a.: nicht anwendbar; n. b. nicht berechnet/nicht berichtet; n. e. nicht erreicht; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (Tabelle 4-2):

Mortalität

In Studie AP24534-07-101 verstarben im Beobachtungszeitraum 7 % (n=3) der Patienten mit CP-CML, wobei keiner der drei Patienten eine T315I-Mutation aufwies. Der Anteil an Todesfällen lag in der AP-CML- und BP-CML-Population bei 33,3 % (n=3) bzw. 62,5 % (n=5). Das mediane OS wurde in der CP-CML-Population nicht erreicht. In der AP-CML-Population betrug das mediane OS 165,0 Wochen (95 %-KI [30,9; 213,6]) und in der BP-CML-Population 12,0 Wochen (95 %-KI [4,4; 22,0]).

In der Studie AP24534-10-201 (PACE) verstarben 22,1 % (n=59) der CP-CML-Patienten, wobei hier ein etwas längerer Beobachtungszeitraum als in Studie AP24534-07-101 vorlag. Wie auch in Studie AP24534-07-101 war auch hier der Anteil an Todesfällen in der CP-CML-Population mit 22,1 % gegenüber 47,0 % (n=39) und 87,1 % (n=54) in der AP- und BP-CML-Population am geringsten. In der CP-CML-Population war der Anteil an Todesfällen bei Patienten mit T315I-Mutation (28,1 %; n=18) versus Patienten ohne T315I-Mutation (20,2 %; n=41) geringfügig höher. Weder für die CP-CML-Patienten ohne T315I-Mutation (R/I; Kohorte A; N=203) noch für die CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation (Kohorte B; N=64) wurde das mediane OS erreicht. Auch in der AP-CML-Population war der Anteil an Todesfällen zwischen den Subgruppen mit und ohne T315I-Mutation vergleichbar (50,0 % versus 46,2 %). Bei den AP-CML-Patienten lag der Median des Gesamüberlebens bei 241,3 Wochen (95 %-KI [140,0; n. e.]). Für die BP-CML-Population wurde das Gesamtüberleben im Median auf 29,9 Wochen geschätzt (95 %-KI [17,0; 40,6]). Bei BP-CML-Patienten war der Anteil an Todesfällen in der Subgruppe mit T315I-Mutation mit 91,7 % etwas höher als in der Subgruppe ohne T315I-Mutation (84,2 %). Sämtliche Interaktionsterme zeigten in beiden Studien jedoch keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

Morbidität

Die Wirksamkeit von Ponatinib wurde anhand des guten molekularen Ansprechens (MMR), der MMR-Dauer sowie des Anteils an Patienten mit Progression in die Blastenkrise erhoben.

CP-CML-Patienten erreichten im Studienverlauf MMR-Raten von 55,8 % (AP24534-07-101; n=24; 95 %-KI [39,9; 70,9]) und 40,4 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=108; 95 %-KI [34,5; 46,6]). In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit MMR in der Subgruppe mit T315I-Mutation deutlich höher als in der Subgruppe ohne T315I-Mutation (Studie AP24534-07-101: 75,0 % vs. 48,4 %; Studie AP24534-10-201 [PACE]: 57,8 % vs. 35,0 %).

Diese Unterschiede können für beide Studien im niedrigeren medianen Alter, der kürzeren medianen Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib bzw. dem deutlich geringeren Anteil von Patienten mit ≥ 3 TKI in der Vortherapie begründet sein. Lediglich der Interaktionsterm für die Studie AP24534-10-201 (PACE) war signifikant.

Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR (*Treated*-Population) betrug bei Patienten mit CP-CML 97,4 Wochen (95 %-KI [32,1; 241,0]; AP24534-07-101) und 107,7 Wochen (95 %-KI [72,0; 229,7]; AP24534-10-201 [PACE]). Bei *Respondern* lag die Zeit bis zum Erreichen eines MMR bei 32,1 Wochen (Spanne: 7,7-264,1; AP24534-07-101) bzw. 24,0 Wochen (Spanne: 7,9-240,9; AP24534-10-201 [PACE]).

In der CP-CML-Population erreichten Patienten mit einer T315I-Mutation deutlich früher ein MMR als Patienten ohne T315I-Mutation. Der Interaktionsterm (p<0,0001) weist auf einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

Die mediane MMR-Dauer betrug für die CP-CML-Patientengruppe 117,7 Wochen (95 %-KI [35,0; n. e.]). In Studie AP24534-10-201 (PACE) wurde die mediane MMR-Dauer für CP-CML-Patienten nicht erreicht. Nach 60 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein MMR in der CP-CML-Population noch bei 45,8 % (95 %-KI [25,6; 64,0]) in Studie AP24534-07-101 und bei 59,2 % (95 %-KI [48,5; 68,4]) in Studie AP24534-10-201 (PACE).

Auch in der AP-CML-Population erreichte ein höherer Anteil an Patienten mit T315I-Mutation ein MMR (33,3 %; n=6; 95 %-KI [13,3; 59,0]) als Patienten ohne T315I-Mutation (18,5 %; n=12; 95 %-KI [9,9; 30,0]]) (Interaktionsterm n.s.), und die Zeit bis zum Erreichen eines MMR war bei ihnen deutlich kürzer (p=0,0076). Die mediane MMR-Dauer betrug bei AP-CML-Patienten 58,1 Wochen (95 %-KI [20,3; n. e]).

Generell wiesen nur wenige BP-CML-Patienten im Studienverlauf ein MMR auf. In Studie AP24534-07-101 erreichte kein BP-CML-Patient ein MMR, und in Studie AP24534-10-201 (PACE) lag dieser Anteil bei 12,9 % (n=8; 95 %-KI [5,7; 23,9]). Dabei war die MMR-Rate bei Patienten ohne T315I-Mutation mit 18,4 % (n=7; 95 %-KI [7,7; 34,3]) höher als bei Patienten mit T315I-Mutation mit 4,2 % (n=1; 95 %-KI [0,1; 21,1]). Nach 48 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit, weiterhin ein MMR aufzuweisen, in der BP-CML-Population noch bei 50,0 % (95 %-KI [15,2; 77,5]). Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

In beiden Studien wurde in der AP- und BP-CML-Population der Median für die Zeit bis zum MMR in der *Treated*-Population nicht erreicht. Bei den *Respondern* in der AP-CML-Population betrug die Zeit bis zum MMR 8,1 Wochen (1 Patient; AP24534-07-101) bzw. 48,1 Wochen (Spanne: 7,9-194,9; AP24534-10-201 [PACE]). In der BP-Population in der Studie AP24534-10-201 [PACE] lag sie bei 8,1 Wochen (Spanne: 7,7-16,1).

Bei insgesamt zwei Patienten (3,3 %), einem Patienten mit CP-CML und einem Patient mit BP-CML, trat in Studie AP24534-07-101 eine Progression in die Blastenkrise unter Behandlung mit Ponatinib auf. In der Studie AP24534-10-201 (PACE) trat bei insgesamt vier Patienten eine Progression in die Blastenkrise unter Behandlung mit Ponatinib auf. Hierbei handelte es sich um zwei Patienten mit AP-CML und zwei Patienten mit BP-CML.

Sicherheit und Verträglichkeit

Sowohl in Studie AP24534-07-101 als auch in Studie AP24534-10-201 (PACE) erlitten sämtliche Patienten unter der Behandlung mindestens ein UE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 76,7 % (n=33; Studie AP24534-07-101) bzw. 63,3 % (n=171; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der CP-CML-Patienten, 88,9 % (n=8; Studie AP24534-07-101) bzw. 69,4 % (n=59; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der AP-CML-Patienten und 100,0 % (n=62; Studie AP24534-07-101) bzw. 85,5 % (n=53; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der BP-CML-Patienten auf. Dabei waren die Anteile in den Subgruppen mit und ohne T315I-Mutation in Studie AP24534-10-201 (PACE) ähnlich.

In Studie AP24534-07-101 erlitten 86,0 % (n=37) der CP-CML-Patienten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, wobei die Subgruppen mit und ohne T315I-Mutation vergleichbar waren. In Studie AP24534-10-201 (PACE) erlitten 88,5 % (n=239) der CP-CML-Patienten ein UE Grad ≥ 3, wobei Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) häufiger an einem UE litten als Patienten mit T315I-Mutation (92,6 % vs. 78,1 %; p=0,0024). Während AP-CML-Patienten mit einem Anteil von 91,8 % (n=78) in Studie AP24534-10-201 [PACE] ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, war dieser Anteil mit 77,8 % (n=7) in Studie AP24534-07-101 deutlich geringer. In der BP-CML-Population erlitten sämtliche Patienten in Studie AP24534-07-101 (n=8) ein UE Grad ≥ 3, während dieser Anteil in Studie AP24534-10-201 (PACE) bei 93,5 % (n=58) lag. Unerwünschte Ereignisse der CTCAE Grade 3/4 fanden sich bei 79,1 % (AP24534-07-101) bzw. 81,9 % (AP24534-10-201 [PACE]) der CP-CML-Patienten, bei AP-Patienten lagen die Werte bei 44,4 % bzw. 70,6 % und bei BP-Patienten bei 37,5 % bzw. 41,9 %.

Bei 25,6 % (n=11; Studie AP24534-07-101) bzw. 21,1 % (n=57; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der CP-CML-Population wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen. Ferner brachen in Studie AP24534-07-101 44,4 % (n=4) der AP-CML-Patienten und in Studie AP24534-10-201 (PACE) 11,8 % (n=10) der Patienten mit AP-CML die Studie aufgrund von UE ab. In Studie AP24534-07-101 brach kein BP-CML-Patient die Studie aufgrund von UE ab, während dieser Anteil in Studie AP24534-10-201 (PACE) bei 14,5 % (n=9) lag. Ein signifikanter Interaktionsterm (p=0,0195) fand sich für die CP-Patienten in Studie AP24534-07-101, jedoch nicht in Studie AP24534-10-201 [PACE].

Die häufigsten AESI waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Myelosuppression“. Vereinzelte Interaktionsterme - insbesondere in Studie 101 - deuten auf Unterschiede zwischen CP-CML-Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin. Es findet sich hierbei jedoch kein einheitliches Muster und sie können aus den Unterschieden in den Patientencharakteristika von Patienten mit T315I-Mutation vs. Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) resultieren. So waren CP-CML-Patienten mit einer T315I-Mutation jünger, wiesen einen geringeren Frauenanteil auf sowie eine kürzere Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib. Es fanden sich weniger intolerante Patienten unter ihnen, und sie waren weniger intensiv vorbehandelt.

Ergebnisse aus dem systematischen Review

Die systematische Literaturrecherche wurde zwischen dem 21. und 23. Mai 2019 durchgeführt und ergab 30 Publikationen mit Ergebnissen zu 26 klinischen Studien und Beobachtungsstudien.

Der vorliegende systematische Review zeigt, dass bislang verschiedene Fragen noch nicht ausreichend durch qualitativ hohe Evidenz beantwortet werden können. Die Heterogenität der eingeschlossenen Studien war hoch, die Studienqualität überwiegend niedrig und die Berichterstattung vielfach unvollständig und uneinheitlich. Daher sind auf Basis der Reviewdaten Aussagen zur Wirksamkeit der TKI im Vergleich untereinander nicht möglich.

Aus den Studiendaten wird jedoch deutlich, dass die Therapieergebnisse maßgeblich durch Faktoren wie Beobachtungsdauer, Krankheitsphase und Therapielinie beeinflusst werden.

Für CML-Patienten, die gegenüber einer TKI-Vortherapie resistent waren und bei denen keine Zuordnung bzgl. der Krankheitsphase bzw. Therapielinie vorgenommen wurde, lieferte der vorliegende systematische Review Hinweise, dass die neueren TKI im Hinblick auf die Häufigkeit von CTCAE der Grade 3 und 4 ähnlich sind.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der erhebliche Zusatznutzen von Ponatinib ergibt sich zum einen aus dem derzeit nicht gedeckten therapeutischen Bedarf von Patienten nach einer oder mehreren vorangegangenen TKI-Therapien und Entwicklung von Resistenzen oder Intoleranzen und zum anderen aus dem therapeutischen Bedarf bei Auftreten einer T315I-Mutation (Modul 3; Abschnitt 3.2.2).

Obwohl neben Ponatinib noch vier weitere TKI für die Behandlung der CML zugelassen sind, muss bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten aufgrund von Therapieversagen oder Intoleranzen die Behandlung umgestellt werden. Nach einer aktuellen deutschen Untersuchung wechselt jeder fünfte Patient innerhalb der ersten drei Jahre nach Beginn einer Erstlinientherapie in eine Zweitlinientherapie. Und hiervon wechselt wiederum jeder zweite Patient in die Drittlinientherapie [Saussele 2019]. In der Langzeitbetrachtung weisen internationale Studien auf noch höhere Raten hin. So erhielten trotz hoher initialer Ansprechraten von mehr als 80 % (gutes zytogenetisches Ansprechen [MCyR] 85,2 % [O'Brien 2003] nach elf Jahren nur 48,3 % [Hochhaus 2017b] der Studienteilnehmer der Zulassungsstudie von Imatinib (IRIS-Studie, *International Randomized Study of Interferon and ST571*) noch immer Imatinib. 15,9 % brachen die Anwendung von Imatinib aufgrund fehlender Wirksamkeit ab, bei 6,9 % erfolgte ein Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In der Studie von de Lavallade et. al 2008 wiesen nach fünf Jahren 25,0 % der CML-Patienten, die Imatinib erhalten haben, Resistenzen oder eine Intoleranz auf [de Lavallade 2008].

Sind Patienten gegenüber Imatinib resistent oder intolerant, wird leitlinienkonform ein TKI der zweiten Generation eingesetzt. Ein großer Teil der CML-Patienten ist aber auch

gegenüber dieser Zweitlinientherapie resistent bzw. intolerant bzw. entwickelt eine sekundäre Resistenz [Brummendorf 2016, Hochhaus 2008].

Nach wie vor problematisch ist zudem das Auftreten einer T315I-Mutation, die mit dem vollständigen Verlust der Wirksamkeit aller TKI der ersten und zweiten Generation und somit mit einer schlechten Prognose für das Überleben der Patienten verbunden ist [O'Hare 2007].

Bei der Ausbildung von Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation ist das Auftreten von Punktmutationen des BCR-ABL-Proteins, speziell einer T315I-Mutation, der bedeutendste Resistenzmechanismus bei CML-Patienten. Sie geht mit dem vollständigen Verlust der Wirksamkeit aller TKI der ersten und zweiten Generation und somit mit einer schlechten Prognose für das Überleben der Patienten einher [O'Hare 2007]. Für die Prävalenz von T315I-Mutationen werden Werte zwischen 0,8 bis 16,7 % berichtet [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, Franke 2017, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Gemäß der deutschen TIGER-Studie weisen bereits 1,8 % der unbehandelten CML Patienten eine entsprechende Mutation auf [Franke 2017]. Unter TKI-Therapie wurden Prävalenzen von 1,8 bis 16,7 % ermittelt [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Die TKI der ersten und zweiten Generation besitzen *in vitro* keine inhibitorische Wirkung gegenüber der T315I-Mutation [O'Hare 2009, Redaelli 2009], und auch bei Patienten wurde keine Aktivität von Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib gegen die BCR-ABL-Kinase mit T315I-Mutation beobachtet [Garg 2009, Quintas-Cardama 2007, Zhou 2011]. Deswegen wird bei Vorliegen einer T315I-Mutation generell der Einsatz von Ponatinib empfohlen [Hochhaus 2018, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020b].

Zusammenfassende Bewertung

Die Zusammenschau der positiven Effekte in den Bereichen Mortalität sowie Morbidität belegt den erheblichen Zusatznutzen von Ponatinib bei stark vortherapierten Patienten und Patienten mit einer T315I-Mutation. Ponatinib stellt für Patienten mit einer T315I-Mutation die einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. Die positiven Effekte werden dabei nicht durch negative Effekte relativiert.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Ponatinib (Iclusig®) ist 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. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [European Medicines Agency (EMA) 2015].

Der Zusatznutzen von Ponatinib bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungs¬resistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, gilt gemäß § 35a Absatz 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des Orphan-Drug-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind für Orphan Drugs lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 dieses Moduls auszufüllen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020].

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ponatinib (Iclusig®) bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) oder Blastenkrise (BP), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Die Bewertung erfolgt bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
  - Todesfälle
  - Rate Gesamtüberleben (OS)
  - medianes Gesamtüberleben
- Morbidität
  - gutes molekulares Ansprechen (MMR)
  - Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)
  - Progression in die Blastenkrise
- Sicherheit
  - unerwünschte Ereignisse (UE)
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - schwere UE (CTCAE Grade ≥ 3)
  - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - UE von besonderem Interesse (AESI/schwerwiegende AESI)
  - Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT)

Daten zur Lebensqualität wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben. Aus der laufenden Studie AP24534-14-203 (OPTIC) waren zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Auswertungen verfügbar.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten klinischen Studien AP24534-07-101 (Phase I) und AP24534-10-201 (Phase II; PACE) sowie auf Basis der vorläufigen Daten der randomisierten kontrollierten Studie AP24534-14-203 (OPTIC).

Ferner werden zur Einordnung der Effektgrößen die Ergebnisse eines systematischen Reviews zu den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib und Ponatinib herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ponatinib ist 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. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [European Medicines Agency (EMA) 2015]). Aufgrund dessen sind gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 dieses Moduls auszufüllen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020].

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Nicht zutreffend.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Nicht zutreffend.

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,

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [Gartlehner 2008, Salanti 2009, Song 2009, Sutton 2008]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

Nicht zutreffend.

[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
AP24534-14-203 NCT02467270 (OPTIC)	nein	ja	laufend	59 Monate	Ponatinib
AP24534-15-303 NCT02627677 (OPTIC-2L)	nein	ja	laufend	49 Monate	Ponatinib 30 mg, Ponatinib 15 mg, Nilotinib

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

Die Informationen in Tabelle 4-3 bilden den Studienstatus mit Datum vom 07.05.2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
AP24534-15-303 NCT02627677 (OPTIC-2L)	laufend; keine Zulassungsstudie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

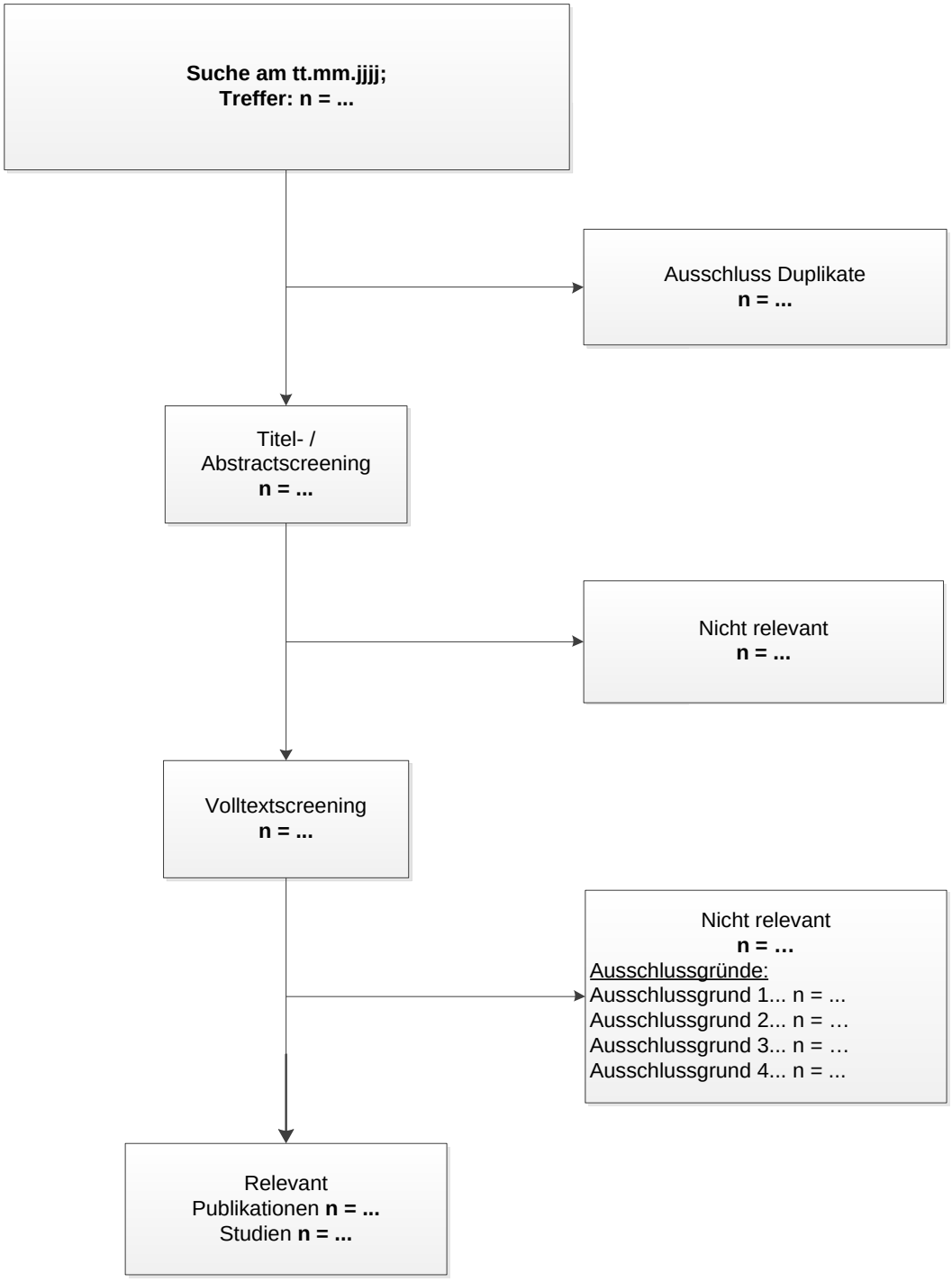

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Nicht zutreffend.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Nicht zutreffend.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften 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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert						
AP24534-14-203 (OPTIC)	nein	nein	ja	ja[e] [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2018, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]	ja [ClinicalTrials.gov 2020]	ja [Cortes 2019, García-Gutiérrez 2016]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: Es liegen partielle Vorabauswertungen des 1. Datenschnitts vor.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: 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/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AP24534-14-203 (OPTIC)	Multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit CP-CML mit Behandlungsresistenz nach mindestens zwei vorangegangenen TKI-Therapien oder mit T315I-Mutation nach jeglicher Anzahl an TKI-Therapien	Ponatinib 45 mg (Kohorte A; n=94) Ponatinib 30 mg (Kohorte B; n=95) Ponatinib 15 mg (Kohorte C; n=94).	Hauptbehandlungsphase: 24 Monate Optionale Weiterbehandlungsphase: bis Studienende bzw. Verlust des klinischen Nutzens oder inakzeptabler Toxizität Primäre Analyse: nach mindestens 12 Monaten Behandlung Finale Analysen: nach 24 Monaten Behandlung resp. *Follow up* 1. Datenschnitt zum 20.07.2019 Mediane Behandlungsdauer (Kohorte A) 392,0 Tage Spanne: 4-1.222 Tage	Die Studie wird in folgenden Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich Zeitraum: 06/2015 – geplant 09/2021 Primäres Enddatum (geplant): 05/2020	**Primärer Endpunkt** MR[2] (BCR-ABL1[IS] ≤ 1 %) **Sekundäre Endpunkte** • gutes molekulares Ansprechen (MMR) • zytogene¬tisches Ansprechen (MCyR) • MMR-Dauer • Sicherheit (AOE, VTE, UE, SUE) • Verhältnis Exposition-Ansprechen und Exposition-Toxizität **Weitere Endpunkte** • vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CcyR) • MR1, MR4 und

	MR4.5 • vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR) • Sicherheit und Verträglichkeit • Ansprechdauer • Zeit bis zum Ansprechen • Progressionsrate • PFS • OS **Explorative Endpunkte** • Korrelation zwischen Tumorzell- und Plasma-Biomarkern mit der Wirksamkeit und Sicherheit • HRQoL (EQ-5D-5L, FACT-Leu)

AOE: arterieller Gefäßverschluss; BCR-ABL: Fusionsprotein aus Breakpoint Cluster Region und Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; CCyR: vollständiges zytogenetisches Ansprechen; CHR: vollständiges hämatologisches Ansprechen; CML: chronisch myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; MR: molekulares Ansprechen, OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QD: einmal täglich; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; UE: unerwünschtes Ereignis; VTE: Venenthrombosen/venöse Embolien

Quellen: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2018, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020, ClinicalTrials.gov 2020]

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Kohorte A**	**Kohorte B**	**Kohorte C**	***Behandlungscharakteristika***
AP24534-14-203 (OPTIC)	Ponatinib 45 mg QD oral, mit Dosisreduktion auf 15 mg in den Monaten 3, 6, 9 oder 12 (bzw. außerplanmäßigen Kontrollen) nach Erreichen von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}	Ponatinib 30 mg QD oral, mit Dosisreduktion auf 15 mg in den Monaten 3, 6, 9 oder 12 (bzw. außerplanmäßigen Kontrollen) nach Erreichen von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}	Ponatinib 15 mg QD oral, ohne Dosisänderung nach Erreichen von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}	Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage, unabhängig von der Dosis. Die Patienten sollen die verschriebene Anzahl an Tabletten unabhängig von Mahlzeiten mit Wasser einnehmen, wobei die Einnahme in etwa zur gleichen Tageszeit erfolgen soll. Eine vergessene Dosis soll nicht später als 6 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt eingenommen werden. **Hauptbehandlungsphase** <u>Obligatorische Dosisreduktion:</u> In den Monaten 3, 6, 9 und 12 (oder im Rahmen einer ungeplanten Untersuchung des Ansprechens) erfolgt eine Untersuchung der Patienten hinsichtlich des Erreichens eines BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % und bezüglich der Durchführung einer obligatorischen Dosisreduktion. <u>Eskalation nach Verlust des Ansprechens nach Dosis-reduktion:</u> Patienten, die nach Erreichen eines BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % einer Dosisreduktion unterzogen werden und die im Laufe des Monitorings einen Verlust des BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % aufweisen, können gemäß Einschätzung des Prüfarztes und in Absprache mit dem medizinischen Monitor einer Dosiseskalation auf die Anfangsdosis unterzogen werden. **Weiterbehandlungsphase** Im Rahmen der Weiterbehand-lungsphase erhält jeder Patient die Studienmedikation in einer Dosierung und Frequenz, die für

Studie	Kohorte A	Kohorte B	Kohorte C	*Behandlungscharakteristika*
				den Patienten tolerierbar ist und bei der ein klinischer Nutzen für den Patienten nachgewiesen werden kann, wobei die höchste Dosis und die höchste Frequenz, die im Rahmen der Haupt-behandlungsphase ermittelt wird, nicht überschritten werden soll. Nach Absprache und in Einklang zwischen Prüfarzt und medizinischem Monitor, kann im Rahmen der Weiterbehand-lungsphase in einer reduzierten Dosis und/oder Frequenz verabreicht werden. **Begleitmedikation** Folgende Begleitbehandlungen sind im Rahmen der Studie erlaubt: • medizinische oder operative Eingriffe, die für das Wohlergehen des Patienten erforderlich sind • Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren • Hydroxyharnstoff oder Anagrelide im 1. Zyklus, anschließend war die Anwendung verboten.
BCR-ABL: Fusionsprotein aus Breakpoint Cluster Region und Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; QD: einmal täglich Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2018]				

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie **Gruppe**	**N**	**Phase der Erkrankung** **N (%)**	**Alter** **(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mutationsstatus bei Aufnahme** **N (%)**
AP24534-14-203 (OPTIC) Kohorte A (45 mg)	94	CP-CML, N=94 (100,0)	47,7 (14,8) Median: 46,0 Spanne: 19-81	weiblich: 44 (46,8) männlich: 50 (53,2)	Pat. ohne Mutation: 51 (54,3) T315I: 25 (26,6) Pat. mit 1 Mutation: 31 (33,0) Pat. mit ≥ 1 Mutation: 41 (43,6) Pat. mit 2 Mutationen: 8 (8,5) Pat. mit >2 Mutationen: 2 (2,1)
CML: chronisch myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl an Patienten; SD: Standardabweichung; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; w: weiblich Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]					

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie **Gruppe**	**N**	**ECOG-Performance-Status** **n (%)**	**Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (Jahre), MW (SD)**	**Resistenz oder Intoleranz gegenüber Vortherapie mit TKI, n (%)**	**Vortherapie mit TKI** **n (%)**
AP24534-14-203 (OPTIC) Kohorte A (45 mg)	94	0: 74 (78,7) 1: 19 (20,2) 2: 1 (1,1)	7,4 (5,4) Median: 5,5 Spanne: 1-21	Resistenz: 92 (97,9) Intoleranz: 1 (1,1)	1 TKI: 1 (1,1) 2 TKI: 43 (45,7) 3 TKI: 42 (44,7) 4 TKI: 8 (8,5)
MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl an Patienten; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]					

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)

Studie **Gruppe**	**N**	**In der Vortherapie eingesetzte TKI[a], N (%)**
AP24534-14-203 (OPTIC) Kohorte A (45 mg)	94	**Zugelassene TKI in der Vortherapie** 1 TKI Imatinib: 1 (1,1) 2 TKI Imatinib+1 weiterer TKI: 37 (39,4) Imatinib+Dasatinib: 13 (13,8) Imatinib+Nilotinib: 21 (22,3) Imatinib+Bosutinib: 3 (3,2) Imatinib+Radotinib: 0 (0) Dasatinib+Nilotinib: 6 (6,4) Nilotinib+Bosutinib: 0 (0) 3 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 35 (37,2) Imatinib+Dasatinib+Bosutinib: 3 (3,2) Imatinib+Nilotinib+Bosutinib: 1 (1,1) Dasatinib+Nilotinib+Bosutinib: 3 (3,2) 4 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib+Bosutinib: 8 (8,5) Imatinib+Dasatinib+Nilotinib+Radotinib: 0 (0)

a: Gabe von mehreren TKI als Vortherapien möglich
N: Gesamtzahl an Patienten; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor
Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign AP24534-14-203 (OPTIC)

Die Studie AP24534-14-203 (OPTIC) ist eine noch laufende, aber nicht mehr rekrutierende multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen (Tabelle 4-8). Die eingeschlossenen Patienten sind an CP-CML erkrankt, haben mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten und weisen eine Resistenz gegenüber der vorangegangenen Therapie auf, oder sie weisen eine T315I-Mutation nach jeglicher Anzahl an TKI-Therapien auf. Die Studie untersucht zudem die Kurz- und Langzeitsicherheit der drei Anfangsdosen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um Ponatinib oral einmal täglich (QD) in einer Dosierung von 45 mg (Kohorte A), 30 mg (Kohorte B) oder 15 mg (Kohorte C) zu erhalten. Die gemäß Fachinformation zugelassene Anfangsdosis beträgt 45 mg QD [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019]. Daher werden im vorliegenden Dossier lediglich die Daten zu Patienten, die der Kohorte A zugeteilt wurden, dargestellt. Die Studie wird derzeit in 21 Ländern weltweit durchgeführt . Studienbeginn war der 30.06.2015 und das geplante Studienende ist 09/2021. Das geplante primäre Enddatum ist 05/2020 [ClinicalTrials.gov 2020].

Die Studie besteht aus einer Hauptbehandlungsphase und einer optionalen Weiterbehandlungsphase (Tabelle 4-8). Die Hauptbehandlungsphase umfasst 24 Monate. Patienten, welche die Behandlung tolerieren und einen klinischen Nutzen aus der Behandlung ziehen, können nach Beendigung oder Abbruch der Hauptbehandlungsphase in die optionale Weiterbehandlungsphase eintreten. Jeder Patient kann die Behandlung im Rahmen der Weiterbehandlungsphase bis zum Verlust des klinischen Nutzens, inakzeptabler Toxizität oder bis die Studie durch den Sponsor beendet wird (je nachdem was sich früher ereignet) fortsetzen. Die primäre Analyse erfolgt, nachdem sämtliche Patienten einen Follow-up von mindestens 12 Monate erreicht haben. Die finale Analyse erfolgt, wenn für sämtliche Patienten eine Follow-up Dauer von mindestens 24 Monaten abgeschlossen ist. Der 1. Datenschnitt (primäre Analyse) erfolgte zum 20.07.2019. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes umfasst die mediane Behandlungsdauer in Kohorte A (45 mg) 392,0 Tage (Spanne: 4-1.222 Tage). Insgesamt wurde die Dosis bei 73,4 % der Patienten (n=69) im

Zeitraum bis zum 1. Datenschnitt reduziert [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]. Bei 42,6 % der Patienten (n=40) erfolgte die Dosisreduktion aufgrund von UE, bei 35,1 % der Patienten (n=33) aufgrund der guten Wirksamkeit.

Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil an Patienten mit einem BCR-ABL^{IS}-Trankskriptspiegel von ≤ 1 % (MR^{2}) in Monat 12 (Tabelle 4-8). Sekundäre Endpunkte umfassen die molekularen Ansprechraten (MMR [MR^{3}] in Monat 12 und 24), die zytogenetischen Ansprechraten (MCyR bis Monat 12), die MMR-Dauer, die Sicherheit und die Verhältnisse von Exposition und Ansprechen sowie von Exposition und Toxizität. Weitere sekundäre Endpunkte umfassen die zytogenetischen Ansprechraten (CCyR in Monat 12), die molekularen Ansprechraten (MR^{4} und MR$^{4.5}$ in dreimonatigen Intervallen bzw. bis zu diesen Zeitpunkten sowie MR^{1} in Monat 3), die hämatologische Ansprechrate (CHR in Monat 3), die Verträglichkeit, die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen, die Progressionsrate, PFS und OS. Ferner werden auch explorative Endpunkte erhoben. Die geplante Nachbeobachtungszeit nach der letzten Dosis Ponatinib beträgt 30 Tage für Sicherheitsdaten und soll für die Mortalität alle 12 Wochen durchgeführt werden, bis alle Patienten die Studie abgebrochen haben oder die Studie vom Sponsor beendet wird (je nachdem, was zuerst eintritt).

Für das vorliegende Dossier waren aus dem 1. Datenschnitt Daten für eine Auswahl von Patientencharakteristika und Endpunkten verfügbar. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, MMR sowie Sicherheit und Verträglichkeit werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Behandlungscharakteristika

Im Rahmen der Hauptbehandlungsphase erhalten die Patienten eine Ponatinib-Anfangsdosis von 45 mg (Kohorte A), 30 mg (Kohorte B) oder 15 mg (Kohorte C; Tabelle 4-9). Die jeweilige Dosis wird einmal täglich oral eingenommen. Unabhängig von der Dosis dauert ein Behandlungszyklus 28 Tage. Die Hauptbehandlungsphase umfasst 24 Monate. Bei Patienten, die eine Anfangsdosis von 45 mg oder 30 mg erhalten, wird die tägliche Dosis nach Erreichen eines BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % auf 15 mg reduziert. Der BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel wurde hierfür in den Monaten 3, 6, 9 und 12 gemessen. Eine Reduktion kann aber auch im Rahmen von außerplanmäßigen Kontrollen erfolgen. Im Fall des Verlusts des ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels nach erfolgter Dosisreduktion (aufgrund eines Ansprechens) war es möglich, die Dosis wieder auf die Anfangsdosis zu erhöhen, insofern keine UE vorlagen, die eine Dosisreduktion erforderlich machten.

Im Rahmen der Weiterbehandlungsphase erhält jeder Patient die Studienmedikation in einer Dosierung und Frequenz, die für den Patienten tolerierbar ist und bei der ein klinischer Nutzen für den Patienten nachgewiesen werden kann, wobei die höchste Dosis und die höchste Frequenz, die im Rahmen der Hauptbehandlungsphase ermittelt wird, nicht überschritten werden soll. Im Rahmen der Weiterbehandlungsphase kann die Studienmedikation in einer reduzierten Dosis und/oder Frequenz verabreicht werden.

Studienpopulation (Kohorte A: 45 mg)

Die Kohorte A umfasst 94 Patienten mit CP-CML (Tabelle 4-10). Das mediane Alter in dieser Kohorte betrug zu Studienbeginn 46,0 Jahre (Spanne: 19-81 Jahre), und 53,2 % (n=50) der Patienten waren männlich. Bei 54,3 % der Patienten (n=51) konnte zu Studienbeginn (Baseline) keine Mutation nachgewiesen werden. Insgesamt wiesen 26,6 % der Patienten zu Studienbeginn eine T315I-Mutation auf. Bei einem Drittel der Patienten (n=31) konnte zu Studienbeginn lediglich eine Mutation nachgewiesen werden. Eine oder mehr Mutationen hatten 43,6 % (n=41) der Patienten. Bei 8,5 % (n=8) bzw. 2,1 % (n=2) der Patienten konnten zwei Mutationen bzw. mehr als zwei Mutationen zu Studienbeginn nachgewiesen werden.

Zu Studienbeginn hatte die Mehrheit der Patienten einen guten Allgemeinzustand, wobei 78,7 % der Patienten (n=74) einen ECOG-Status von 0 und 20,2 % der Patienten einen ECOG-Status von 1 aufwiesen (Tabelle 4-11). Lediglich ein Patient (1,1 %) wies einen ECOG-PS von 2 auf. Die Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib umfasste im Median 5,5 Jahre (Spanne: 1-21 Jahre). Insgesamt hatten in Kohorte A 97,9 % (n=92) der Patienten ihre Vortherapie aufgrund einer Resistenz abgebrochen, lediglich ein Patient (1,1 %) war intolerant gegenüber der vorangegangenen Therapie. Die Mehrheit der Patienten war vor Studienbeginn bereits mit zwei (45,7 %, n=43) oder drei (44,7 %, n=42) TKI behandelt worden. Ein Patient (1,1 %) hatte lediglich einen TKI erhalten und 8,5 % der Patienten (n=8) waren bereits mit vier TKI behandelt worden. Der überwiegende Anteil an Patienten mit zwei vorangegangenen TKI-Therapien wurde zuvor mit Imatinib und Nilotinib (22,3 %) oder mit Imatinib und Dasatinib (13,8 %) behandelt (Tabelle 4-12). Patienten mit drei vorangegangenen Therapien erhielten überwiegend Imatinib, Dasatinib und Nilotinib (37,2 %).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde an 86 Studienzentren weltweit durchgeführt. Über die Hälfte der Studienzentren befindet sich in Europa. In Deutschland sind acht Studienzentren an der Studie beteiligt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AP24534-14-203 (OPTIC)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die OPTIC-Studie ist eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen bei Patienten mit resistenter CP-CML. Die Patienten wurden mittels *Interactive Voice Response System* (IVRS) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um eine der drei folgenden Anfangsdosen einmal täglich oral verabreicht zu erhalten: Ponatinib 45 mg (Kohorte A), Ponatinib 30 mg (Kohorte B) oder Ponatinib 15 mg (Kohorte C). Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter des Patienten zu *Baseline* (≥ 60 vs. < 60 Jahre) sowie nach Hypertonie, Diabetes und/oder Hyperlipidämie (ja/nein) in der Krankengeschichte. Die Randomisierung erfolgte im Anschluss an die Beurteilung der Eignung für die Studie und vor Beginn der zugeteilten Behandlung. Es handelt sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrrungspotenzial auf Studienebene mit niedrig bewertet.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	Sicherheit und Verträglichkeit
AP24534-14-203 (OPTIC)	ja	ja	ja

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
AP24534-14-203 (OPTIC)	Als Maß für die Mortalität wurde das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) herangezogen. Dieses war definiert als Zeitintervall ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod, zensiert zum letzten Datum an dem bekannt war, dass der Patient noch lebte. Die Überlebensdaten wurden alle 12 Wochen (±14 Tage) ab dem Datum der letzten Dosis Ponatinib bzw. ab dem Datum, an dem die Behandlung durch den Prüfarzt/Patienten abgebrochen wurde, je nachdem was sich später erreignete, erhoben. Diese Daten konnten auch im Rahmen von Telefonanrufen erhoben werden. Todesfälle wurden außerdem im Rahmen der Sicherheitsbewertungen erhoben. Diese umfassten sämtliche Todesfälle, die im Verlauf der aktiven Studienphase, bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, auftraten. Für das vorliegende Dossier waren nur Daten aus der Sicherheitsbewertung verfügbar. Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population). Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AP24534-14-203 (OPTIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Mortalität“ wurde im Rahmen der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) unverblindet erhoben. Da der Endpunkt „Mortalität“ als harter klinischer Endpunkt gilt, wurden die Todesfälle im Rahmen dieser Studie objektiv erhoben. Die Auswertung erfolgte anhand der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population). Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die *Treated*-Population bestand in der für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte A aus 100 % (N=94) der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Mortalität“ adäquat umgesetzt wurde. Ferner finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mortalität“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-16 und Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Todesfälle) aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Treated*-Population)

AP24534-14-203 (OPTIC)	**Ponatinib 45 mg (Kohorte A)**	
Endpunkt	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Todesfälle	94	5 (5,3)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung		

AP24534-14-203 (OPTIC)	**Ponatinib 45 mg (Kohorte A)**	
Endpunkt	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]		

In Studie AP24534-14-203 (OPTIC) verstarben im Zeitraum zwischen erster Dosis und 30 Tagen nach der letzten Dosis (mediane Behandlungsdauer Kohorte A: 392,0 Tage [Spanne: 4 bis 1.222 Tage]) 5,3 % (n=5) der 94 Patienten (Tabelle 4-17).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung der Mortalität liegt lediglich eine RCT (AP24534-14-203 [OPTIC]) zugrunde, daher war keine Meta-Analyse durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“

Studie	**Operationalisierung**
AP24534-14-203 (OPTIC)	Das gute molekulare Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR [MR[3]]) war definiert als BCR-ABL:ABL-Transkript-Verhältnis von ≤ 0,1 % auf der internationalen Skala (IS; d. h. ≤ 0,1 % BCR-ABL[IS]), welches mittels quantitativer Real-time Polymerase-Kettenreaktion im peripheren Blut gemessen wurde. Die Probennahme zur Bestimmung des molekularen Ansprechens erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie zum Ende der Zyklen 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 und anschließend zum Ende von jedem dritten Zyklus bei Patienten, die an der Weiterbehandlungsphase teilnahmen und <24 Behandlungszyklen im Rahmen der Studie erhalten hatten und danach zum Ende jedes sechesten Zyklus (im Minimum) bei Patienten, die an der Weiterbehandlungsphase teilnahmen und ≥24 Behandlungszyklen erhalten hatten. Die letzte Probennahme erfolgte bei der Visite zum Behandlungsende, die innerhalb von zwei Wochen (14 Tagen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden sollte. Im vorliegenden Dossier werden die MMR-Rate (Anzahl und Anteil an Patienten [%] mit Ereignis) zu Monat 3 sowie anschließend alle drei Monate bis einschließlich Monat 36 dargestellt.

	Die Analyse basierte auf der ITT-Population. Diese umfasste sämtliche randomisierten Patienten mit messbarem BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel (d. h. Patienten, die einen b2a2/b3a2-Transkripttyp aufwiesen), unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Studienmedikation eingenommen hatten. Randomisierte Patienten, bei denen keine Bewertung des Ansprechens vorgenommen worden war, wurden in der primären Wirksamkeitsanalyse als *Non-Responder* eingestuft. Die Analyse umfasste sämtliche Patienten der ITT-Population, die bis zu 12 Monaten an der Studie teilnahmen, einschließlich der als Therapieversager definierten Patienten (Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch vor Monat 12, Patienten ohne molekulare Bewertung oder ohne Ergebnisse der molekularen Bewertung in Monat 12, Patienten mit MR2 oder besser [≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}] zu Studienbeginn).

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AP24534-14-203 (OPTIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ wurde im Rahmen der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) unverblindet erhoben. Dennoch führt dies nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse, da das MMR ein harter klinischer Endpunkt ist und anhand des BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegels objektiv erhoben wurde. Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population. Diese umfasste sämtliche randomisierten Patienten mit messbarem BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel (d. h. Patienten, die einen b2a2/b3a2-Transkripttyp aufwiesen), unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Studienmedikation eingenommen hatten. Im Rahmen der Analyse wurden in Kohorte A 98,9 % (n=93) der ursprünglich randomisierten Patienten ausgewertet. Somit wurde für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Ferner finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die mit späterem Erhebungszeitpunkt abnehmende Zahl an Patienten unter Beobachtung ist darauf zurückzuführen, dass die Studie aktuell noch läuft. Das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-19 und Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

AP24534-14-203 (OPTIC)	**Ponatinib 45 mg (Kohorte A)** **N[a]=93**	
Endpunkt Erhebungszeitpunkt	**N[b]**	**MMR-Rate n (%)**
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)		
Monat 3	91	4 (4,4)
Monat 6	85	8 (9,4)
Monat 9	79	12 (15,2)
Monat 12	75	11 (14,7)
Monat 15	68	13 (19,1)
Monat 18	65	13 (20,0)
Monat 21	62	11 (17,7)
Monat 24	58	12 (20,7)
Monat 27	53	7 (13,2)
Monat 30	46	3 (6,5)
Monat 33	45	4 (8,9)
Monat 36	42	3 (7,1)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.

b: Anzahl Patienten in der Auswertung zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten. Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt an der Studie teilnahmen aber den entsprechenden Zeitpunkt noch nicht erreicht hatten, wurden ausgeschlossen.

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten

Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]

Die MMR-Rate für Patienten in Kohorte A der OPTIC-Studie wurde alle drei Monate (ab Monat 3) bis Monat 36 erhoben (Tabelle 4-20). Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes in Monat 3 hatten 4,4 % (n=4) der Patienten ein MMR erreicht. Im Zeitraum zwischen Monat 6 und Monat 18 stieg der Anteil an Patienten mit MMR an. Zu den Zeitpunkten 18 Monate und 24 Monate war der Anteil an Patienten mit MMR mit 20,0 % (n=13) und 20,7 % (n=12) am größten. Zu den späteren Beobachtungszeitpunkten war der Anteil an Patienten mit MMR geringer.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung des Endpunktes „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ liegt lediglich eine RCT (AP24534-14-203 [OPTIC]) zugrunde, daher war keine Meta-Analyse durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“

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 „Sicherheit und Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung

AP24534-14-203 (OPTIC)	Folgende unerwünschte Ereignisse (UE) lagen aus vorläufigen Auswertungen der Studie vor und werden dargestellt:
	• unerwünschte Ereignisse (UE)
	• schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
	• Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
	• UE von besonderem Interesse (AESI)
	  o Arterielle Verschlüsse
	  o Venenthrombosen/venöse Embolien
	• Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT)
	
	Unerwünschte Ereignisse (UE)
	Im vorliegenden Dossier wurden ausschließlich unter der Behandlung aufgetretene UE bzw. SUE dargestellt (hier: *Treatment Emergent Adverse Events* [TEAE] bzw. *Treatment Emergent Serious Adverse Events* [TESAE]).
	Ein TEAE/TESAE war definiert als jegliches UE/SUE, das am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. Ferner konnte ein TEAE/TESAE auch ein Ereignis sein, welches nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung auftrat und sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation im Schweregrad verschlechterte.
	Ein UE war definiert als jegliches unbeabsichtigte medizinische Ereignis, welches bei einem Patienten oder einem Probanden einer klinischen Studie, dem ein pharmazeutisches Produkt verabreicht worden war, auftrat. Das UE musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen. Ein UE konnte jegliches unerwünschtes und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich ein abnormales Testergebnis einer Laboruntersuchung), Symptom oder Erkrankung sein,

Studie	Operationalisierung
	das in einem temporären Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinisches Produktes stand, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zwischen diesem Anzeichen, Symptom oder der Erkrankung und dem medizinischen Produkt vermutet wurde. Jegliche Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustandes, welche in einem temporären Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation stand (z. B. wenn dieses nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftrat) wurde ebenfalls als UE definiert. Unerwünschte Ereignisse umfassten: • abnormale Labortestergebnisse • Veränderungen von Befunden aus körperlichen Untersuchungen • jegliches unerwünschte medizinische Ereignis – unabhängig von einem kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation – wie Verletzung, Ereignisse, die einen operativen Eingriff erforderlich machten, Unfälle oder scheinbar in keinem Zusammenhang stehende Erkrankungen • Überempfindlichkeit Ferner konnte ein UE auch ein Anzeichen oder Symptom aufgrund folgender Ereignisse sein: • Überdosierung des Arzneimittels • Entzug des Arzneimittels • Arzneimittelmissbrauch • Fehlanwendung des Arzneimittels • Arzneimittelinteraktionen • Arzneimittelabhängigkeit • Exposition im Mutterleib **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** Der Prüfarzt oder der Sponsor bestimmte die Schwere eines UE anhand der folgenden Definitionen. Ein UE wurde als SUE betrachtet, wenn eines der folgenden Bedingungen zutraf: • Tod: Hierzu gehörte jeglicher Todesfall, der während der aktiven Studienphase und innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. Die Todesursache oder das UE, welches einen tödlichen Ausgang hatte, war das SUE • Lebensbedrohliches UE: Dieses umfasste jegliches UE, welches den Patienten aus Sicht des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbare Lebensgefahr brachte (d. h. dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können). • Dauerhafte, anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder eine substanzielle Einschränkung der Fähigkeit, ein normales Leben zu führen: Jegliche substanzielle Einschränkung der Fähigkeit eines Patienten, ein normales Leben zu führen. • Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung: Eine Hospitalisierung war definiert als die Aufnahme eines Patienten in einem Krankenhaus für eine beliebige Zeitdauer. • Eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler: Eine feste, dauerhafte Behinderung, die während oder vor der Geburt festgestellt wurde. • Krebserkrankung: Das Auftreten oder die Diagnose einer neuen Krebserkrankung im Verlauf dieser Studie wurde als SUE eingestuft. Eine neue Krebserkrankung ist eine Krebserkrankung, die sich histopathologisch

Studie	Operationalisierung
	von der in der Studie untersuchten Krebserkrankung unterscheidet (d. h. keine Metastasierung oder Krankheitsprogression). • Ein medizinisch signifikantes Ereignis: Die Entscheidung, ob ein Ereignis ein wichtiges medizinisches Ereignis war, erfolgte auf medizinischer und wissenschaftlicher Basis. Ein medizinisch signifikantes Ereignis musste nicht unbedingt zum Tode führen, lebensbedrohlich sein oder eine Hospitalisierung erfordern. Wenn jedoch festgestellt wurde, dass das Ereignis für den Patienten potenziell gefährdend war und/oder einen Eingriff erforderte, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern, sollte dieses medizinisch signifikante Ereignis als schwerwiegend gemeldet werden. Beispiele solcher Ereignisse sind eine Intensivbehandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause aufgrund allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krämpfen, welche nicht zu einer Hospitalisierung führten, oder die Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit oder ein Arzneimittelmissbrauch. **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)** Arterielle Verschlüsse und Venenthrombosen/venöse Embolien wurden als AESI für Ponatinib definiert. Diese umfassten arterielle und venöse thromboembolische sowie okklusive unerwünschte Ereignisse, welche die Kriterien für SUE erfüllten, sowie UE, welche die SUE-Kriterien nicht erfüllten. Bei AESI ist eine kontinuierliche Überwachung durch die Prüfärzte sowie eine schnelle Identifizierung und Weiterleitung an den Sponsor erforderlich. Sämtliche AESI, unabhängig davon, ob es sich um ein SUE handelte oder nicht, mussten dem Sponsor unverzüglich gemeldet werden (innerhalb von 24 Stunden). Gemäß Sponsor sind die nachfolgend gelisteten Ereignisse (sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende gemäß Einschätzung des Prüfarztes) als AESI einzustufen und sollten daher innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden: A. Myokardinfarkt (MI): Zur Definition des MI wurde die dritte universelle Definition des MI herangezogen [Thygesen 2012]: a. Angina (neu diagnostizierte oder Verschlechterung einer bestehenden oder instabilen Angina) b. Koronare Herzkrankheit (KHK; neu diagnostizierte oder Verschlechterung einer bestehenden KHK) oder Symptome, die auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hindeuteten [Thygesen 2012] c. Zerebrovaskuläre ischämische Erkrankung, einschließlich ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, vaskuläre Stenose, transitorische ischämische Attacke (TIA), zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit, welche mittels diagnostischen Neuroimaging-Verfahren dokumentiert worden war, oder Symptome, die auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung hindeuteten [Easton 2009] d. Neuauftreten oder Verschlechterung einer peripheren Arterienverschluss-krankheit (z. B. der Nierenarterie, Mesenterialarterie oder Oberschenkel-arterie) oder Symptome, die auf eine periphere Gefäßerkrankung hindeuteten. e. Thrombose von Netzhautgefäßen, sowohl venös als auch arteriell f. Venöse Thromboembolien, die zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Organfunktion oder anderen signifikanten Folgen führen können (z. B. Lungenembolie, Pfortaderthrombose oder Nierenvenenthrombose), oder Symptome, die auf eine Venenthrombose hindeuteten. **Bestimmung des Schweregrades** Der Schweregrad von UE wurde gemäß *National Cancer Institute* (NCI) *Common*

Studie	Operationalisierung
	Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 eingestuft. Sofern ein UE nicht in den CTCAE definiert war, stellte der Prüfarzt den Schweregrad eines UE anhand der folgenden Definitionen fest: • mild (Grad 1): Das UE war für den Patienten bemerkbar, aber es beeinträchtigte nicht die regelmäßigen Aktivitäten. • moderat (Grad 2): Das UE beeinträchtigte die regelmäßigen Aktivitäten, aber es sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an. • schwerwiegend (Grad 3): Das UE schränkte die Handlungsfähigkeiten des Patienten bei der Durchführung regelmäßiger Aktivitäten trotz symptomatischer Therapie signifikant ein. • lebensbedrohlich (Grad 4): Der Patient befand sich in unmittelbarer Lebensgefahr. • Tod (Grad 5): Der Patient verstarb aufgrund einer Komplikation oder eines Zustandes, der durch UE ausgelöst wurde. **Nachbeobachtung und Erhebung/Dokumentation von UE** Sämtliche UE (schwerwiegende, nicht schwerwiegende und AESI) wurden im UE-Abschnitt im elektronischen Patientenerhebungsbogen ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (Anmerkung: für die Auswertung relevant sind ausschließlich TEAE, welche per Definition ab der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten) bis maximal 30 Tage nach der letzten zugeteilten Dosis der Studienmedikation oder nachdem die Behandlung durch den Prüfarzt/den Patienten abgebrochen worden war, je nachdem was sich später ereignete, dokumentiert. Jegliche UE (schwerwiegende, nicht schwerwiegende und AESI), die zum Ende des Berichtszeitraumes noch nicht aufgelöst waren, mussten bis zu ihrer Auflösung auf den ursprünglichen Zustand zu *Baseline*, ihrer Stabilisierung oder bis sie als chronisch/irreversibel eingestuft worden waren nachbeobachtet werden. **Auswertung** Sämtliche UE/SUE wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 22.0) und *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE; Version 4.0) kodiert und eingestuft. Dargestellt wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem UE/SUE. Ferner wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit den AESI AOE und VTE für jede Kohorte zusammengefasst. Es erfolgte zudem eine Darstellung der UE/SUE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT). Bei Patienten, bei denen dasselbe Ereignis in der Zusammenfassung mehrfach auftrat, wurde der höchste NCI CTCAE-Grad erfasst. Es wurden UE (TEAE) nach SOC und PT dargestellt, die in mindestens 10 Patienten auftraten, sowie SUE (TESAE) nach SOC und PT, die eine Häufigkeit von ≥ 5 % aufwiesen. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population). Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit und Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
AP24534-14-203 (OPTIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
AP24534-14-203 (OPTIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
AP24534-14-203 (OPTIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE von besonderem Interesse (AESI)						
AP24534-14-203 (OPTIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde im Rahmen der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) unverblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte anhand der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population). Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die *Treated*-Population bestand in der für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte A aus 100 % (N=94) der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ adäquat umgesetzt wurde. Ferner finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-22 und Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ 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 die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE)“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „Behandlungsabbruch aufgrund UE“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Treated*-Population)

AP24534-14-203 (OPTIC)	**Ponatinib 45 mg (Kohorte A)**	
Ereignis	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	94	92 (97,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	94	29 (30,9)
Behandlungsabbruch aufgrund UE	94	13 (13,8)
AESI - Arterieller Verschluss		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	94	8 (8,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	94	4 (4,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	94	4 (4,3)
Schwere SUE (CTCAE-Grad ≥ 3)	94	3 (3,2)
AESI - Venenthrombose/venöse Embolie		
Unerwünschte Ereignisse	94	1 (1,1)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	94	0 (0,0)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	94	0 (0,0)
Schwere SUE (CTCAE-Grad ≥ 3)	94	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]

In Studie AP24534-14-203 (OPTIC) trat bei 92 (97,9 %) der 94 Patienten in Kohorte A mindestens ein UE auf (Tabelle 4-23). Mindestens ein SUE trat bei 30,9 % (n=29) der Patienten auf, und 13 Patienten (13,8 %) brachen die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Ferner wurden im Rahmen der OPTIC-Studie die UE „arterieller Verschluss“ (*Arterial Occlusive Event*, AOE) und „Venenthrombose/venöse Embolie“ *(Venous Thromboembolic Event*, VTE) als UE von besonderem Interesse (AESI) dokumentiert. Insgesamt wurde bei 8,5 % der Patienten (n=8) mindestens ein AOE dokumentiert. Die Hälfte dieser Patienten (4,3 %; n=4) hatte einen AOE mit CTCAE-Grad ≥ 3. Mindestens ein schwerwiegender AOE trat ebenfalls bei 4,3 % der Patienten auf, wobei dieser bei 3,2 % der Patienten (n=3) einen CTCAE-Grad ≥ 3 hatte. Bei einem Patienten (1,1 %) wurde eine VTE dokumentiert, wobei diese einen CTCAE-Grad < 3 aufwies.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Inzidenzen gemäß SOC und PT (*Safety*-Population)

Studie AP24534-14-203 (OPTIC)	**Kohorte A (45 mg) (N=94)**
Ereignis[a] **Organklasse (SOC)** *Preferred Term (PT)*	**Alle Grade, n (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**53 (56,4)**
Thrombozytopenie	41 (43,6)
Neutropenie	27 (28,7)
Anaemie	20 (21,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**51 (54,3)**
Ausschlag	10 (10,6)
Trockene Haut	10 (10,6)
Untersuchungen	**51 (54,3)**
Lipase erhöht	19 (20,2)
Thrombozytenzahl vermindert	11 (11,7)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (18,1)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (11,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**42 (44,7)**
Abdominalschmerz	10 (10,6)
Obstipation	10 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**34 (36,2)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**32 (34,0)**
Fieber	15 (16,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**31 (33,0)**
Gefäßerkrankungen	**28 (29,8)**
Hypertonie	22 (23,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**27 (28,7)**
Hypertriglyceridämie	11 (11,7)

Studie AP24534-14-203 (OPTIC)	**Kohorte A (45 mg) (N=94)**
Ereignis[a] **Organklasse (SOC)** *Preferred Term (PT)*	**Alle Grade, n (%)**
Erkrankungen des Nervensystems	**24 (25,5)**
Kopfschmerz	15 (16,0)
Herzerkrankungen	**20 (21,3)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**14 (14,9)**
Augenerkrankungen	**10 (10,6)**

In Tabelle 4-24 wurden die in der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) aufgetretenen UE bei Patienten in Kohorte A nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) aufgeführt, insofern sie eine Häufigkeit von ≥ 10 Patienten aufwiesen. Bei 92 Patienten (97,9 %) trat unter der Behandlung mindestens ein UE auf.

In der relevanten Patientenpopulation traten am häufigsten UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" auf (n=53; 56,4 % der Patienten). Dabei wurde in den meisten Fällen das UE „Thrombozytopenie" dokumentiert (n=41; 43,6 % der Patienten). Insgesamt litten 51 Patienten (54,3 %) an Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes mit Ausschlag als häufigstes UE (n=10; 10,6 %). Weiterhin traten bei 51 Patienten (54,3 %) UE in der SOC „Untersuchungen" auf. In dieser SOC wurden bei ≥ 10 Patienten erhöhte Werte für die Lipase (n=19; 20,2 % der Patienten), Alaninaminotransferase (n=17; 18,1 % der Patienten) und Aspartataminotransferase (n=11; 11,7 % der Patienten) sowie eine verminderte Thrombozytenzahlen (n=11; 11,7 % der Patienten) gemessen. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts betrafen 42 Patienten (44,7 %), die UE Abdominalschmerz sowie Obstipation traten bei jeweils 10 Patienten (10,6 %) auf. In der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" wurden Ereignisse bei 34 Patienten (36,2 %) dokumentiert. Unter allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort litten 32 Patienten (34,0 %), dabei wurde bei 15 Patienten (16,0 %) Fieber dokumentiert. Weitere Ereignisse betrafen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=31; 33,0 % der Patienten) sowie Gefäßerkrankungen (n=28; 29,8 % der Patienten), 22 Patienten (23,4 %) erlitten Hypertonie. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten bei 27 Patienten (28,7 %) auf, mit Hypertriglyceridämie (n=11; 11,7 % der Patienten) als am häufigsten auftretendes UE. Weiterhin wurden Erkrankungen des Nervensystems (n=24; 25,5 % der Patienten) dokumentiert, Kopfschmerzen betrafen 15 Patienten (16,0 %). Unter den hier dargestellten UE nach SOC und PT traten Herzerkrankungen (n=20; 21,3 % der Patienten), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (n=14; 14,9 % der Patienten) sowie Augenerkrankungen (n=10; 10,6 % der Patienten) am seltensten auf.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus der RCT AP24534-14-203 (OPTIC) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Inzidenzen gemäß SOC und PT (*Safety*-Population)

Studie AP24534-14-203 (OPTIC)	**Kohorte A (45 mg) (N=94)**
Ereignis[a] **Organklasse (SOC)** *Preferred Term (PT)*	**Alle Grade, n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**8 (8,5)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**7 (7,4)**
Thrombozytopenie	5 (5,3)
Herzerkrankungen	**6 (6,4)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**5 (5,3)**

a: Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % (alle Grade)

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl an Patienten; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]

In Tabelle 4-25 wurden die in der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) aufgetretenen SUE bei Patienten in Kohorte A nach SOC und PT aufgeführt, insofern sie eine Häufigkeit von ≥ 5 % aufwiesen. Bei 29 Patienten (30,9 %) trat unter der Behandlung mindestens ein SUE auf.

Die Mehrheit der 94 Patienten erlitt ein SUE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (n=8; 8,5 % der Patienten) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (n=7; 7,4 % der Patienten), wobei 5 Patienten (5,3 %) von Thrombozytopenie betroffen waren. Weitere SOC, in denen bei mindestens 5 % der Patienten SUE berichtet wurden, waren Herzerkrankungen (n=6; 6,4 % der Patienten) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n=5; 5,3 % der Patienten).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ liegt lediglich eine RCT (AP24534-14-203 [OPTIC]) zugrunde, daher war keine Meta-Analyse durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden.

[16] unbesetzt

Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-27 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
AP24534-14-203 (OPTIC)	**Protokoll der Studie** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2018 Clinical Study Protocol, Amendment 4 Protocol Version 5.0 – 01 March 2018 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2018] **Dokumentation der statistischen Methoden (SAP)** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2019 Statistical Analysis Plan Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses; Protocol Number: AP24534-14-203; Protocol Date: Version 2.2 17 December 2019 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2019] **Studienberichte der Studie**

Studienbezeichnung	Quelle
	ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2020 Clinical Study Report Key Tables A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses; Executed: 23 Feb 2020 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020] **Studienregistereinträge** ClinicalTrials.gov: NCT02467270 [ClinicalTrials.gov 2020] EU Clinical Trials Register: 2014-001617-12 [EU Clinical Trials Register 2020] **Publikationen** García-Gutiérrez V, Cortes J, Deininger MW, Baer M, Kota VK, Akard L, et al. The OPTIC study: a multi-center, randomized phase 2 trial with response-based dose reduction to evaluate three starting doses of ponatinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016; 16: S59–60 [García-Gutiérrez 2016] Cortes E, Lomaia E, Turkina A, Moiraghi B, Undurraga Suttonet M, et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses, Abstract ASCO Meeting Library. 2019 [Cortes 2019].

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer***

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

1) Studien des pharmazeutischen Unternehmers

2) Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

3) Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

4) Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

5) Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-32: 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)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AP24534-07-101 NCT00660920	ja	ja	abgeschlossen	96 Monate	Ponatinib
AP24534-10-201 NCT01207440 (PACE)	ja	ja	abgeschlossen	83 Monate	Ponatinib
AP24534-11-106 NCT01667133	nein	ja	abgeschlossen	71 Monate	Ponatinib
AP24534-14-028 NCT03933852 (PONDEROSA)	nein	ja	laufend	91 Monate	Ponatinib
AP24534-14-032 NCT03807479 (PONS)	nein	ja	laufend	23 Monate	Ponatinib
AP24534-14-401 NCT02455024 (OMNI)	nein	ja	laufend	31 Monate	Ponatinib
Incyte-30006 CST_OBS_BE_Devos NCT03678454	nein	ja	laufend	62 Monate	Ponatinib
TOPASE	nein	ja	laufend	24 Monate	Ponatinib
POST-PACE Study	nein	ja	abgeschlossen	34 Monate	Ponatinib
CST_OBS_IT_Foa_OITI (ex-Breccia)	nein	ja	laufend	24 Monate	Ponatinib
CarPAs	nein	ja	laufend	36 Monate	Ponatinib
Quellen: ClinicalTrials.gov; Angaben des Herstellers					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-37 bilden den Studienstatus mit Datum vom 07.05.2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-37 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
AP24534-11-106 NCT01667133	Dosisfindungsstudie; keine Zulassungsstudie
AP24534-14-028 NCT03933852 (PONDEROSA)	laufend; keine Zulassungsstudie
AP24534-14-032 NCT03807479 (PONS)	laufend; keine Zulassungsstudie
AP24534-14-401 NCT02455024 (OMNI)	laufend; keine Zulassungsstudie
297-402-00002 NCT03709017	laufend; keine Zulassungsstudie
Incyte-30006 CST_OBS_BE_Devos NCT03678454	laufend; keine Zulassungsstudie
TOPASE	laufend; keine Zulassungsstudie
POST-PACE Study	keine Zulassungsstudie
CST_OBS_IT_Foa_OITI (ex-Breccia)	laufend; keine Zulassungsstudie
CarPAs	laufend; keine Zulassungsstudie

4.3.2.3.1.2 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[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])**
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Zulassungsstudien						
AP24534-07-101	ja	nein	ja	ja [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d]	ja [ClinicalTrials.gov 2019a]	ja [Cortes 2012] [Dorer 2016]
AP24534-10-201 (PACE)	ja	nein	ja	ja [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]	ja [ClinicalTrials.gov 2019b]	ja [Cortes 2018] [Cortes 2013] [Nicolini 2017] [Deininger 2016] [Dorer 2016]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Zur Abbildung der Studienlage mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ponatinib werden die Ergebnisse aus den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 (Phase I) und AP24534-10-201 (Phase II; PACE) dargestellt. Zusätzlich werden im Folgenden unterstützend die Ergebnisse des systematischen Reviews herangezogen, der die Ergebnisse aus 30 Publikationen zu 26 klinischen Studien sowie Beobachtungsstudien zu TKI einschloss und im Rahmen dessen drei weitere Studien (retrospektive Fallserien) zu Ponatinib ausgewertet wurden [Binotto 2018, Breccia 2018, Luciano 2017].

4.3.2.3.1.3 Systematischer Review

Zur Einordnung der Effektstärken aus den einarmigen Zulassungsstudien wurde im Rahmen eines *Health Technology Assessments* (HTA) ein systematischer Review durchgeführt [Dietrich 2019, Dietrich 2020]. Dieser zielte darauf ab, einen umfassenden Überblick über die Studienlage zu anderen TKI zu liefern einschließlich der Ergebnisse für zentrale Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der resistenten Behandlungssituation.

Auch sollten die Ergebnisse des systematischen Reviews dahingehend unterstützen, die Sicherheitsdaten besser einordnen zu können. Da für die dritte (3L) und höhere Linie nur eine sehr begrenzte Evidenzlage für die anderen TKI zur Verfügung steht [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019e], erfolgte der Einschluss von Studien ab der zweiten Linie (2L). Zudem wurde der Fokus auf Patienten mit Resistenz gesetzt, da Studien auf Unterschiede in den Therapieergebnissen bei resistenten und intoleranten Patienten hinweisen [Saussele 2011].

Zielsetzung

Das Ziel des im Rahmen dieses Moduls präsentierten systematischen Reviews war die Bewertung des Nutzens und der Sicherheit von Ponatinib und anderer TKI sowie - insofern möglich - ein Vergleich von Ponatinib vs. anderen TKI bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) und Vorliegen mindestens einer Resistenz gegenüber einem TKI.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte

- Mortalität
- Wirksamkeit
  - MMR
- Morbidität
  - Verschlechterung der Erkrankung durch Übergang von der chronischen Phase in die Blastenkrise
- Sicherheit
  - CTCAE-Grade 3/4
  - Notwendigkeit einer Dosisreduktion

Für die Bewertung wurden RCT, einarmige Studien sowie prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien mit mindestens 10 Patienten je Arm herangezogen.

Methodik

Forschungsfrage

Die Forschungsfrage wurde anhand des PICOS-Schemas präzisiert (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: PICOS-Schema

E1	Studientyp (Design)	RCT, einarmige Studien sowie prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien mit mindestens 10 Patienten je Arm
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit mindestens einer vorangegangen Resistenz und a) CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise b) Ph+ ALL
E3	Interventionen	Ponatinib, Imatinib, Nilotinib, Bosutinib, Dasatinib
E4	Vergleichstherapie	keine Einschränkung
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	• Mortalität o Todesfälle • Wirksamkeit o Gutes molekulares Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR) • Morbidität o Verschlechterung der Erkrankung durch Übergang von der chronischen Phase in die Blastenkrise • Sicherheit o CTCAE-Grade 3/4 o Notwendigkeit einer Dosisreduktion
E6	Publikationssprache	Englisch und Deutsch
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
A0	Kein Ergebnisbericht	Keine Ergebnisse berichtet
A8	Doppelpublikation/nicht verwendeter Datenschnitt	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A: Ausschlusskriterium; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E: Einschlusskriterium; PICOS: Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study type		

Studientyp (Design)

Für die hier untersuchte Fragestellung sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) grundsätzlich möglich und durchführbar.

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind klinische Studien zu Orphan Drugs hinsichtlich der erforderlichen statistischen Power jedoch häufig sehr stark limitiert. Zudem erschwert die Tatsache, dass die Studienteilnehmer oft über große geographische Gebiete verstreut sind, die Rekrutierung der Patienten in den erforderlichen multizentrischen und multinationalen Studien, wodurch diese mit entsprechend hohen Kosten assoziiert sind.

Da RCT bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und der Sicherheit vorrangig Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Aufgrund des Orphan-Status von Ponatinib und der damit einhergehenden nur sehr geringen Patientenzahl in den Studien sowie der vorliegenden chronischen Erkrankung wurden darüber hinaus zur Komplettierung der Evidenz weitere Studien mit geringerer Ergebnissicherheit (einarmige Studien, retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien) für die Bewertung herangezogen, bei denen mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm aufgenommen worden waren.

Patientenpopulation (Indikation)

Ponatinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019]

- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt;

- Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukamie (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.

Da im vorliegenden Review ein Vergleich mit anderen TKI vorgesehen war, die per definitionem einige dieser Kriterien nicht erfüllen können, wurde die Patientenpopulation festgelegt auf erwachsene Patienten mit mindestens einer vorangegangen Resistenz und

- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise

sowie

- Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukamie (Ph+ ALL).

Zur Identifizierung resistenter Patienten wurde auf die seitens der Autoren einer jeweiligen Publikation verwendeten Definitionen zurückgegriffen, da hierzu keine allgemeingültige Definition identifiziert werden konnte. Die Onkopedia-Leitlinie spricht beispielhaft von Verlust des vollständigen hämatologischen Ansprechens (CHR), Verlust des guten zytogenetischen Ansprechens (MCyR), Progression zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise und Tod [Hochhaus 2018].

Explizit ausgeschlossen wurden Patienten, für die lediglich Warnzeichen oder ein suboptimales Ansprechen nach Kriterien des Europäischen Leukämienetzwerks (*European Leukemia Net*, ELN) konstatiert worden waren [Baccarani 2013].

Sofern entsprechende Ergebnisse für resistente Patienten nicht explizit in den Publikationen ausgewiesen wurden, konnten diese nicht für die Auswertung herangezogen werden. Eine Ausnahme bildeten Studien, in denen der Anteil resistenter Patienten mindestens 90 % betrug.

Interventionen

Im Fokus der Analyse standen die TKI Ponatinib, Imatinib, Nilotinib, Bosutinib und Dasatinib innerhalb der zugelassenen Dosierungen (Tabelle 4-41). Es wurden keine Kombinationen mit Chemotherapie betrachtet.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Startdosis 45 mg Ponatinib einmal täglich [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019]. Für die Standarddosis von 45 mg einmal täglich steht eine 45 mg-Filmtablette zur Verfügung. Die Behandlung sollte so lang fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt.

Die empfohlene Dosierung von Imatinib beträgt 400 mg täglich bei Patienten in der chronischen Phase und 600 mg in der akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise. Gemäß Fachinformation ist eine Dosiserhöhung auf maximal 800 mg bei Progression der Erkrankung, keiner zufriedenstellenden Remission oder Verlust einer vorher erreichten Remission in Betracht zu ziehen [Novartis Europharm Limited 2019a].

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Nilotinib 400 mg zweimal täglich bei Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer Vortherapie [Novartis Europharm Limited 2019b].

Die empfohlene Dosis von Bosutinib beträgt 500 mg einmal täglich bei CML-Patienten in der chronischen, akzelerierten Phase oder Blastenkrise. In klinischen Studien war eine Dosissteigerung erlaubt, allerdings nur bei unzureichendem Ansprechen [Pfizer Europe MA EEIG 2019].

Dasatinib ist laut Fachinformation in der täglichen Dosis von 100 mg bei Patienten in der chronischen Phase und 140 mg bei Patienten in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise empfohlen. Eine Dosissteigerung ist laut Fachinformation eine Option bei unzureichendem Ansprechen, jedoch nicht für die Initialtherapie vorgesehen [Bristol-Myers Squibb PHARMA EEIG 2019].

Zwischenzeitlich werden TKI in der Praxis jedoch auch in geringeren Dosen eingesetzt, um Toxizitäten zu reduzieren, sodass auch Studien eingeschlossen wurden, in denen Patienten geringere als die empfohlenen Dosierungen erhalten hatten (bei Ponatinib üblicherweise 15 oder 30 mg). Betrug der Anteil an Patienten mit abweichender Dosierung maximal 10 %, wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Anderenfalls wurden die Ergebnisse nur extrahiert, sofern sie differenziert für die zulassungskonforme Dosierung dargestellt worden waren.

Eine Ko-Medikation mit Chemotherapie war nicht erlaubt.

Tabelle 4-41: Dosierungen der zugelassenen TKI nach Indikation

Indikation	**Wirkstoff**	**Dosierung laut Fachinformation**	**Dosierungsspanne**
CML	Ponatinib [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019]	Die empfohlene Startdosis beträgt **45 mg** Ponatinib einmal täglich. Für die Standarddosis von 45 mg einmal täglich steht eine 45 mg-Filmtablette zur Verfügung. Das Risiko für Arterienverschlüsse ist wahrscheinlich dosisabhängig. Eine **Verringerung der Dosis von Iclusig auf 15 mg** sollte für **CP-CML**-Patienten **mit einem guten zytogenetischen Ansprechen erwogen** werden, wobei die folgenden Faktoren in die individuelle Patienten-Bewertung eingehen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte	45 mg einmal täglich ggf. senken auf 15 mg einmal täglich
CML	Bosutinib [Pfizer Europe MA EEIG 2019]	Ph+ CML in der CP, AP oder BK mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung: Die empfohlene Dosis beträgt **500 mg Bosutinib einmal täglich**. Dosisanpassung: In der klinischen Phase-I/II-Studie mit CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung war eine **Dosissteigerung von 500 mg auf 600 mg einmal täglich [...]**	500 mg einmal täglich ggf. steigern auf 600 mg einmal täglich
CML	Dasatinib [Bristol-Myers Squibb PHARMA EEIG 2019]	Die empfohlene **Initialdosis** in der **chronischen** Phase der CML beträgt **100 mg** Dasatinib **einmal täglich.** Die empfohlene **Initialdosis** in der **akzelerierten** Phase oder in der **myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise** (fortgeschrittene Stadien) der CML oder bei Ph+ ALL beträgt **140 mg einmal täglich**	100 mg einmal täglich (CP) 140 mg einmal täglich (AP, BP)

Indikation	**Wirkstoff**	**Dosierung laut Fachinformation**	**Dosierungsspanne**
CML	Imatinib [Novartis Europharm Limited 2019a]	Die empfohlene Dosierung von Glivec beträgt bei erwachsenen Patienten in der **chronischen** Phase der CML **400 mg**/Tag. Die empfohlene Dosierung von Glivec beträgt bei erwachsenen Patienten in der **akzelerierten** Phase **600 mg**/Tag. Die empfohlene Dosierung von Glivec beträgt bei erwachsenen Patienten in der **Blastenkrise 600 mg**/Tag. Eine **Dosiserhöhung** von 400 mg auf 600 mg oder **800 mg** bei Patienten in der **chronischen** Phase der Erkrankung oder von 600 mg auf **maximal 800 mg (2-mal 400 mg** täglich) bei Patienten in der **akzelerierten** Phase oder der **Blastenkrise** kann [..] unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: **Progression** der Erkrankung (zu jeder Zeit), keine zufriedenstellende hämatologische Remission nach mindestens 3 Monaten Behandlung, fehlende zytogenetische Remission nach 12 Monaten Behandlung oder Verlust einer vorher erreichten hämatologischen und/oder zytogenetischen Remission.	400 mg einmal täglich (CP) 600 mg einmal täglich (AP/BP) 600 mg einmal täglich (Progression CP) 400 mg zweimal täglich (Progression AP/BP)
CML	Nilotinib [Novartis Europharm Limited 2019b]	**400 mg zweimal täglich** bei Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung.	400 mg zweimal täglich
ALL	Ponatinib [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019]	Die empfohlene Startdosis beträgt **45 mg** Ponatinib einmal täglich. Für die Standarddosis von 45 mg einmal täglich steht eine 45 mg-Filmtablette zur Verfügung.	45 mg einmal täglich
ALL	Dasatinib [Bristol-Myers Squibb PHARMA EEIG 2019]	Die empfohlene Initialdosis in der akzelerierten Phase oder in der myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise (fortgeschrittene Stadien) der CML oder bei **Ph+ ALL** beträgt **140 mg einmal täglich**	140 mg einmal täglich

Indikation	**Wirkstoff**	**Dosierung laut Fachinformation**	**Dosierungsspanne**
ALL	Imatinib [Novartis Europharm Limited 2019a]	Die empfohlene Dosierung von Glivec bei erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL beträgt **600** mg/Tag. Für Erwachsene mit **rezidivierter oder refraktärer** Ph+ ALL ist eine Glivec-Monotherapie mit **600** mg/Tag sicher und wirksam und kann gegeben werden, bis eine Progression der Erkrankung auftritt	600 mg einmal täglich
Quellen: jeweilige Fachinformationen			

Vergleichstherapie

Es erfolgte keine Einschränkung der Vergleichstherapien. Zudem wurden auch nicht vergleichende Studien eingeschlossen.

Endpunkte

Im vorliegenden Review wurden die folgenden Endpunkte bewertet:

Mortalität

Zur Ermittlung der Mortalität wurden generell die Angaben zu Todesfällen herangezogen, da in der Regel keine Berechnungen von Hazard Rates zum Gesamtüberleben vorlagen. Um den unterschiedlichen Beobachtungzeiträumen in den Studien Rechnung zu tragen, wurden die Ergebnisse nach adäquaten Beobachtungszeiträumen in Subgruppenanalysen geclustert (siehe unten).

Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

Als Endpunkt zur Ermittlung des Ansprechens wurde das MMR herangezogen.

Sofern in den Publikationen keine kumulierten/aggregierten Angaben zu den MMR-Raten zu finden waren, jedoch die Ergebnisse für einzelne Patienten (N≥ 10) dargestellt wurden, wurde die Anzahl an Patienten ermittelt, die eine *Best Response* ≤ 0,1 aufwiesen.

Verschlechterung der Erkrankung durch Übergang von der chronischen Phase in die Blastenkrise

Die Definition der Blastenkrise wurde von den Autoren übernommen.

Dabei wurde nicht differenziert, ob die Definition der ELN [Baccarani 2013] oder diejenige der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) herangezogen worden war. Beide werden in der Leitlinie der DGHO zitiert [Hochhaus 2018].

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4

Zunächst war geplant, den Anteil an Patienten mit CTCAE-Grad 3/4 auszuwerten. Nach Selektion der Studien anhand der vordefinierten Einschlusskriterien berichteten jedoch nur zwei Studien die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4, während mehrere Studien nur Ergebnisse zu spezifischen oder den am häufigsten aufgetretenen UE nach Art und Schweregrad berichteten. Um einen Vergleich der UE CTCAE-Grad 3/4 zwischen den Studien zu ermöglichen, war es notwendig, vom ursprünglichen statistischen Analyseplan (SAP) abzuweichen. Aus diesem Grund wurden die nach den vordefinierten Einschlusskriterien eingeschlossenen Studien nochmals auf das Vorliegen jeglicher Daten zu UE CTCAE Grad 3/4 hin geprüft und diese dann extrahiert. Basierend auf der Anzahl der am häufigsten aufgetretenen UE CTCAE-Grad 3/4 nach Art (z. B. jegliches hämatologisches UE CTCAE-Grad 3/4) in einer bestimmten Studie wurde die Anzahl der gesamten UE CTCAE-Grad 3/4 nach einem Bayes'schen Modellansatz geschätzt.

Notwendigkeit einer Dosisreduktion

Ziel war, hierüber Informationen zum Management von UE zu erfassen.

Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens eines dieser Endpunkte hin überprüft.

Studiendauer

Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wurde verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme generell ereignisgesteuert ist.

Lagen zu einer Studie Publikationen mit unterschiedlichen *Follow-up*-Zeiten vor, so wurde die Publikation mit der längsten Beobachtungsdauer herangezogen. Wurden in dieser lediglich ein Subset der eingeschlossenen Patienten oder nur einzelne Endpunkte berichtet, so wurde gegebenenfalls ergänzend auf ältere Publikationen zurückgegriffen.

Kein Ergebnisbericht

Sofern ein Treffer keine Ergebnisse auswies, wurde er mit dem Ausschlussgrund A0 gekennzeichnet. Dies betraf insbesondere Registereinträge, die mittels der Literaturdatenbank EMBASE identifiziert worden waren, aber in denen keine Ergebnisdarstellung erfolgte (lediglich das Studiendesign skizziert). Registereinträge mit Ergebnissen wurden gemäß der vordefinierten Kriterien selektiert.

Datenquellen und Suchbegriffe

Die Suchen wurden in MEDLINE und der Cochrane Library am 21.05.2019 durchgeführt. In EMBASE erfolgte die Suche am 23.05.2019. Im Rahmen der Suche in EMBASE wurden auch Abstracts der *American Society of Hematology*, *American Society of Clinical Oncology* und *European Hematology Association* erfasst.

Die Suchbegriffe wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Interventionen
- Indikation
- Studientyp
    - Filter nach Wong [Wong 2006]
    - adaptierter Filter nach BMJ

Die *BMJ Publishing Group Limited* hat den Filter *cohort, case-control, case series, and case study strategy* für die Recherche in MEDLINE entwickelt (Tabelle 4-42) [BMJ Publishing Group Limited 2019].

Tabelle 4-42: Suchstrategie der *BMJ Publishing Group Limited* für MEDLINE Kohortenstudien, Fallkontroll-Studien und Fallserien

#	Suchbegriff
#1	exp cohort studies/
#2	cohort$.tw.
#3	controlled clinical trial.pt.
#4	epidemiologic methods/
#5	limit 4 to yr=1966-1989
#6	exp case-control studies/
#7	(case$ and control$).tw.
#8	(case$ and series).tw.
#9	or/1-3,5-8

Da dieser an die Online-Suchoberfläche der *Offshore Vessel Inspection Database* (OVID) angepasst ist, wurde er für die Suchoberfläche in PubMed adaptiert. Ferner wurden die Suchbegriffe „phase 2[tiab]“ und „phase II[tiab]“ ergänzt.

Auf eine gezielte Suche nach „resistent“, „intolerant“, „Ph+“ o. ä. wurde verzichtet, um die Sensitivität der Suche nicht zu gefährden.

Folgende Synonyme und verwandten Begriffe wurden in den Recherchen herangezogen (Tabelle 4-43):

Tabelle 4-43: Suchbegriffe

	Spalte 1 (Intervention und Komparatoren)	**Spalte 2** (Indikation)	**Spalte 3** (adaptierter Filter nach BMJ)	**Spalte 4** (Filter nach Wong)
Aspekt	Bosutinib[tiab] Dasatinib[mh] Dasatinib[tiab] Imatinib[tiab] Nilotinib[tiab] Ponatinib[tiab]	Acute lymphoblastic leukaemia[tiab] Acute lymphoblastic leukemia[tiab] Chronic myeloid leukaemia[tiab] Chronic myeloid leukemia)[tiab]	epidemiologic methods[mh] Filters: Publication date from 1966/01/01 to 1989/12/31 cohort*[tiab] controlled clinical trial[pt] cohort studies[mh] case-control studies[mh] case*[tiab] AND control*[tiab] case*[tiab] AND series[tiab] case reports[pt] case*[tiab] AND report*[tiab] case*[tiab] AND stud*[tiab] phase 2[tiab] phase II[tiab]	placebo[mh] placebo[tiab] randomized[MeSH Terms] randomized[tiab] randomized controlled trial[pt]
Synonym	Bosulif[tiab] SKI606[tiab] SKI-606[tiab] PF-05208763[tiab] Sprycel[tiab] BMS 354825[tiab] 354825, BMS[tiab] BMS354825[tiab] BMS-354825[tiab] Imatinib mesylate[mh]	CML[tiab] Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[mh] Chronic myeloid leukaemia[tiab] Chronic myeloid leukemia[tiab] Chronic myelogenous leukaemia[tiab] Chronic myelogenous leukemia[tiab] chronic myelocytic leukaemia[tiab] chronic myelocytic leukemia[tiab] chronic granulocytic leukaemia[tiab] chronic granulocytic leukemia[tiab]		

	Spalte 1 (Intervention und Komparatoren)	**Spalte 2** (Indikation)	**Spalte 3** (adaptierter Filter nach BMJ)	**Spalte 4** (Filter nach Wong)
	Imatinib mesilate[tiab] Imatinib Methanesulfonate[tiab] Methanesulfonate, Imatinib[tiab] STI571[tiab] STI-571[tiab] STI 571[tiab] Gleevec[tiab] Glivec[tiab] ST 1571[tiab] ST1571[tiab] CGP 57148[tiab] CGP57148B[tiab] CGP-57148[tiab] CGP57148[tiab] Tasigna[tiab] AMN107[tiab] Iclusig[tiab] Ponatinib hydrochloride[tiab] AP24534[tiab] AP-24534[tiab] AP 24534[tiab]	ALL[tiab] Acute lymphocytic leukaemia[tiab] Acute lymphocytic leukemia[tiab] acute AND Leukemia, Lymphoid[mh] Philadelphia chromosome-positive leukaemia[tiab] Philadelphia chromosome-positive leukemia[tiab] Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia[tiab]		

[mh]=MeSH-Term in PubMed; [tiab]=Title/Abstract

Für die Suche in PubMed (MEDLINE) wurde folgender Suchalgorithmus (*Search string*) verwendet (Tabelle 4-44):

Tabelle 4-44: Suchalgorithmus PubMed (Suche am 21.05.2019)

Search	Query	Items found
#77	Search (#75 OR #76)	**1.599**
#76	Search (#38 AND #58 AND #74)	290
#75	Search (#38 AND #58 AND #68)	1.496
#74	Search (#69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73)	865.050
#73	Search placebo[mh]	34.351
#72	Search placebo[tiab]	203.314
#71	Search randomized[MeSH Terms]	99.055
#70	Search randomized[tiab]	479.629
#69	Search randomized controlled trial[pt]	482.950
#68	Search (#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67)	3.415.380
#67	Search phase II[tiab])	52.554
#66	Search phase 2[tiab]	16.015
#65	Search (case*[tiab] AND series[tiab])	173.508
#64	Search (case*[tiab] AND control*[tiab])	465.587
#63	Search case-control studies[mh]	993.095
#62	Search controlled clinical trial[pt]	571.178
#61	Search cohort*[tiab]	515.641
#60	Search cohort studies[mh]	1.857.996
#59	Search epidemiologic methods[mh] Filters: Publication date from 1966/01/01 to 1989/12/31	500.018
#58	Search (#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57)	73.966
#57	Search Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia[tiab]	63
#56	Search Philadelphia chromosome-positive leukemia[tiab]	94
#55	Search Philadelphia chromosome-positive leukaemia[tiab]	5
#54	Search acute Leukemia, Lymphoid[mh]	34.698
#53	Search Acute lymphocytic leukemia[tiab]	3.425
#52	Search Acute lymphocytic leukaemia[tiab]	360
#51	Search ALL[tiab]	838
#50	Search chronic granulocytic leukemia[tiab]	792

Search	Query	Items found
#49	Search chronic granulocytic leukaemia[tiab]	447
#48	Search chronic myelocytic leukemia[tiab]	1.193
#47	Search chronic myelocytic leukaemia[tiab]	135
#46	Search Chronic myelogenous leukemia[tiab]	7.686
#45	Search Chronic myelogenous leukaemia[tiab]	761
#44	Search Chronic myeloid leukemia[tiab]	12.030
#43	Search Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[mh]	19.036
#42	Search CML[tiab]	16.226
#41	Search Chronic myeloid leukaemia[tiab]	2.561
#40	Search Acute lymphoblastic leukemia[tiab]	24.346
#39	Search Acute lymphoblastic leukaemia[tiab]	4.652
#38	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37)	17.254
#37	Search AP 24534[tiab]	2
#36	Search AP-24534[tiab]	2
#35	Search AP24534[tiab]	34
#34	Search Ponatinib hydrochloride[tiab]	0
#33	Search Iclusig[tiab]	15
#32	Search AMN107[tiab]	76
#31	Search Tasigna[tiab]	45
#30	Search CGP57148[tiab]	8
#29	Search CGP-57148[tiab]	11
#28	Search CGP57148B[tiab]	27
#27	Search CGP 57148[tiab]	11
#26	Search ST1571[tiab]	34
#25	Search ST 1571[tiab]	2
#24	Search Glivec[tiab]	429
#23	Search Gleevec[tiab]	966
#22	Search STI 571[tiab]	348
#21	Search STI-571[tiab]	348
#20	Search STI571[tiab]	890
#19	Search Methanesulfonate, Imatinib[tiab]	12
#18	Search Imatinib Methanesulfonate[tiab]	4

Search	Query	Items found
#17	Search Imatinib mesilate[tiab]	54
#16	Search Imatinib mesylate[mh]	9.712
#15	Search BMS-354825[tiab]	94
#14	Search BMS354825[tiab]	5
#13	Search 354825, BMS[tiab]	94
#12	Search BMS 354825[tiab]	94
#11	Search Sprycel[tiab]	49
#10	Search PF-05208763[tiab]	0
#9	Search SKI-606[tiab]	64
#8	Search SKI606[tiab]	8
#7	Search Bosulif[tiab]	7
#6	Search Ponatinib[tiab]	522
#5	Search Nilotinib[tiab]	1.812
#4	Search Imatinib[tiab]	12.622
#3	Search Dasatinib[tiab]	2.886
#2	Search Dasatinib[mh]	1.817
#1	Search Bosutinib[tiab]	391

Die Suche in der Cochrane Library wurde ohne Filter durchgeführt, die in EMBASE nur mit dem Wong-Filter.

Selektion relevanter Publikationen

Das Titel-/Abstract-Screening der identifizierten Treffer erfolgte durch mindestens zwei Reviewer (bis zu vier) gemäß der vordefinierten Einschlusskriterien unabhängig voneinander. Treffer bzw. Publikationen, die dabei bereits ersichtlich eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden unter Angabe des Ausschlussgrundes ausgeschlossen.

Die verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden nachfolgend auf Basis der Volltexte von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden die abweichenden Einschätzungen diskutiert und ein Konsens gebildet.

Datenextraktion

Die Daten wurden für die beiden Indikationen CML und ALL separat ausgewertet. Dabei wurde die Datenextraktion von einem Review-Autor durchgeführt und einem weiteren überprüft.

Ferner wurden die Daten zum einen gepoolt über alle Studien für die einzelnen TKI ausgewertet. Zum anderen wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Studiendauer für die Ergebnisdarstellungen für Zeiträume
  - bis einschließlich ein Jahr
  - > 1 Jahr bis einschließlich 2 Jahre
  - 2 Jahre bis einschließlich 5 Jahre
  - 5 Jahre

Hierzu wurde die offizielle Studienbeobachtungsdauer herangezogen. Wurde lediglich eine Spanne für die Beobachtungsdauer pro Patient angegeben, so wurde der obere Wert herangezogen.

- Patienten mit einer T315I-Mutation
- Phase (AP, BP, CP)
- nach Therapielinie (zweite Therapielinie [2L] sowie ab der dritten Therapielinie [≥ 3L])

Bewertung des Verzerrungspotentials

Die Qualität der identifizierten RCT wurde von zwei Reviewern unabhängig mittels des *Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool* bewertet . Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden die abweichenden Einschätzungen diskutiert und ein Konsens gebildet. Die folgenden Kategorien wurden jeweils mit hohem Risiko eines Bias, unklar oder geringem Risiko eines Bias bewertet:

- Randomisierung (*Selection Bias*)
- Verdeckte Zuteilung (*Selection Bias*)
- Verblindung der Teilnehmer und behandelnden Personen (*Performance Bias*)
- Verblindung der Endpunkterheber (*Detection Bias*)
- fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (*Attrition Bias*)
- selektive Berichterstattung (*Reporting Bias*)
- anderer Bias

Ein Attrition Bias kann entstehen durch Unterschiede in der Anzahl und gleichzeitig Unterschieden in den Gründen für fehlende Daten zwischen den Studiengruppen. Fehlten bei einem der berichteten Endpunkte mehr als 15 % der Auswertungspopulation oder betrug die Differenz der zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5 %, so wurde von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Um eine selektive Berichterstattung der Ergebnisse zu beurteilen, wurde jede eingeschlossene Studie auf ClinicalTrials.gov für die geplante Bewertung von MMR, Tod und Sicherheit im Studienprotokoll überprüft und mit den in der jeweiligen Publikation veröffentlichten

Ergebnissen verglichen. Studien, die nicht auf ClinicalTrials.gov registriert sind, wurden als unklar eingestuft. Da eine selektive Berichterstattung von Ergebnissen nicht anhand einer Publikation (ohne Kenntnisse der vollständigen Studienergebnisse) bewertet werden kann, wurde diese im Allgemeinen als unklar eingestuft.

„Anderer Bias“ wurde anhand des Studiendesigns bewertet. Dabei wurden einarmige Studien generell mit hoch bewertet.

Um einen Publikationsbias zu beurteilen, wurden für die Analysen *Funnel Plots* erstellt, die den Standardfehler gegenüber der Effektschätzung (hier logisch transformierter Anteil) darstellen, um einen Publikationsbias oder andere Verzerrungen optisch zu erfassen.

Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm R Version 3.6.0 (R Core Team. 2019. R Projekt für Statistische Berechnungen: Freigabe 2019. Wien, Österreich).

Um einzelne Studien und Gesamtanteile einschließlich 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) darzustellen, wurden *Forest Plots* verwendet. Die Gesamtproportionen werden sowohl auf Basis des Fixed Effects- als auch des Random Effects-Modells dargestellt.

Es wurde ein meta-analytisches Modell nach der Logit-Transformation basierend auf der Inverse-Varianz-Methode verwendet, das einen gewichteten Durchschnitt der Interventionseffekte in den einzelnen Studien, gewichtet mit ihren Standardfehlern, bildet.

Die Kontinuitätskorrektur von 0,5 in Studien mit Nullzellenfrequenzen wurde angewendet und ein *DerSimonian-Laird*-Schätzer für die Varianz zwischen den Studien verwendet. Es wurden *Wilson-Score*-Konfidenzintervalle für einzelne Studien verwendet, die die normalen Approximationsintervalle für Proportionen verbessern.

Die statistische Heterogenität wurde durch die Berechnung der I^2-Statistiken bewertet. Die Heterogenität wurde als signifikant angesehen, wenn I^2 >60 % betrug.

Subgruppenanalysen wurden für die Follow-up-Dauer (≤ 12 Monate vs. >12-24 Monate vs. >24 Monate), Patienten mit T315I-Mutation, Krankheitsphase bei CML-Patienten (AP vs. BP vs. CP) und Therapielinie (2L vs. ≥ 3L) für Subgruppen von ≥ 10 Patienten durchgeführt.

Für die Meta-Analyse von UE-Ergebnissen wurde ein Bayes'sches hierarchisches (logistische Regression) Modell verwendet, bei dem angenommen wurde, dass die Ereignisse einer Normalverteilung folgen, die von unten her um die Anzahl jeglicher UE Grad 3/4 zensiert wurde. Ein normalverteilter A-Prior mit Mittelwert 0 und einer Standardabweichung von 0,5 wurde für den Mittelwert der log odds gewählt, und eine halbe Normalverteilung mit Skala 1 wurde für die Standardabweichung zwischen den Studien angenommen. Diese Wahl führte zu angemessenen Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die Intervall-zensierten Studien.

Das *Fixed Effects Model* (FEM) basierte auf einem zensierten Binomialmodell mit einer *a priori* gleichmäßigen Verteilungsannahme für die Verteilung der unerwünschten Ereignisse.

Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde zwischen dem 21. und 23. Mai 2019 durchgeführt und ergab 3.659 Treffer (Abbildung 2).

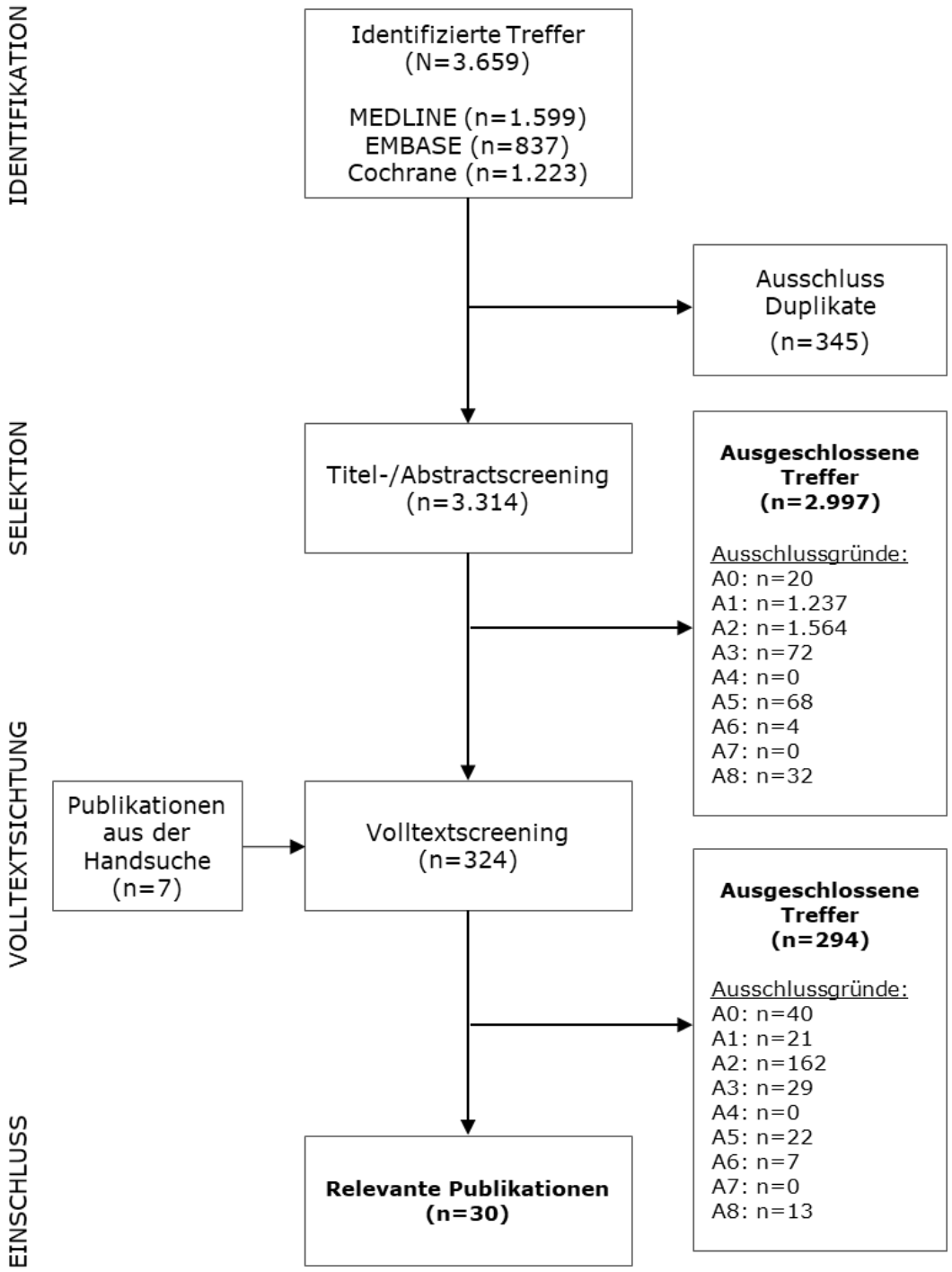

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche (systematischer Review)

Nach dem Entfernen von Duplikaten und dem Screening von Titeln und Abstracts blieben 324 Publikationen für die Volltextrecherche übrig. Schließlich wurden 30 Publikationen mit

Ergebnissen zu 26 klinischen Studien und Beobachtungsstudien identifiziert, die die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllten (Publikationen, die kumulierte Ergebnisse von zwei Studien berichteten, wurden als zwei Studien gezählt, mehrere Publikationen einer Studie wurden einmal gezählt):

- Apperley, J. F.; Cortes, J. E.; Kim, D. W.; Roy, L.; Roboz, G. J. et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009; 27(21): 3472-3479.

- Binotto, G. C., F.; Gugliotta, G.; Abruzzese, E.; Iurlo, A.; et al. PONATINIB 15 MG DAILY, COMBINING EFFICACY AND TOLERABILITY. A RETROSPECTIVE SURVEY IN ITALY. Jun 16, 2018.2018. 23rd European Hematology Association Congress.

- Breccia, M.; Abruzzese, E.; Castagnetti, F.; Bonifacio, M.; Gangemi, D. et al. Ponatinib as second-line treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients in real-life practice. Annals of hematology 2018; 97(9): 1577-1580.

- Breccia, M.; Molica, M.; Zacheo, I.; Serrao, A.; Alimena, G. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. Annals of hematology 2015; 94(3): 393-397.

- Brummendorf, T. H.; Cortes, J. E.; Khoury, H. J.; Kantarjian, H. M.; Kim, D. W. et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. British journal of haematology 2016; 172(1): 97-110.

- Chansung, K.; Sirijerachai, C.; Lekhakula, A.; Viboonjuntra, P.; Niparuck, P. et al. Nilotinib as second-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: thailand experience. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206 2016; 128(22) (no pagination).

- Cortes, J.; Kim, D. W.; Raffoux, E.; Martinelli, G.; Ritchie, E. et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia 2008; 22(12): 2176-2183.

- Cortes, J. E.; Kantarjian, H.; Shah, N. P.; Bixby, D.; Mauro, M. J. et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England journal of medicine 2012; 367(22): 2075-2088.

- Cortes, J. E.; Khoury, H. J.; Kantarjian, H. M.; Lipton, J. H.; Kim, D. W. et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. American journal of hematology 2016; 91(12): 1206-1214.

- Cortes, J. E.; Kim, D. W.; Pinilla-Ibarz, J.; le Coutre, P. D.; Paquette, R. et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 2018; 132(4): 393-404.

- de Lima, L. T.; Vivona, D.; Bueno, C. T.; Hirata, R. D.; Hirata, M. H. et al. Reduced ABCG2 and increased SLC22A1 mRNA expression are associated with imatinib response in chronic myeloid leukemia. Medical oncology (Northwood, London, England) 2014; 31(3): 851.

- Gambacorti-Passerini, C.; Brummendorf, T. H.; Kim, D. W.; Turkina, A. G.; Masszi, T. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. American journal of hematology 2014; 89(7): 732-742.

- Garcia-Gutierrez, V.; Milojkovic, D.; Hernandez-Boluda, J. C.; Claudiani, S.; Martin Mateos, M. L. et al. Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients. Annals of hematology 2019; 98(2): 321-330.

- Garg, R. J.; Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Quintas-Cardama, A.; Faderl, S. et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood 2009; 114(20): 4361-4368.

- Huang, X.; Jiang, Q.; Hu, J.; Li, J.; Jin, J. et al. Four-year follow-up of patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: efficacy and safety. Frontiers of medicine 2018.

- Hughes, T. P.; Hochhaus, A.; Kantarjian, H. M.; Cervantes, F.; Guilhot, F. et al. Safety and efficacy of switching to nilotinib 400 mg twice daily for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response or failure on front-line imatinib or nilotinib 300 mg twice daily. Haematologica 2014; 99(7): 1204-1211.

- Hussain, S.; Usman Shaikh, M. Response and Adverse Effects of Nilotinib in Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients: Data From a Developing Country. Clinical therapeutics 2015; 37(11): 2449-2457.

- Inokuchi, K.; Kumagai, T.; Matsuki, E.; Ohashi, K.; Shinagawa, A. et al. Efficacy of molecular response at 1 or 3 months after the initiation of dasatinib treatment can predict an improved response to dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant Japanese patients with chronic myelogenous leukemia during the chronic phase. Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH 2014; 54(3): 197-204.

- Kantarjian, H.; Pasquini, R.; Levy, V.; Jootar, S.; Holowiecki, J. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer 2009; 115(18): 4136-4147.

- Koren-Michowitz, M.; le Coutre, P.; Duyster, J.; Scheid, C.; Panayiotidis, P. et al. Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant. Cancer 2010; 116(19): 4564-4572.

- le Coutre, P. D.; Giles, F. J.; Hochhaus, A.; Apperley, J. F.; Ossenkoppele, G. J. et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Leukemia 2012; 26(6): 1189-1194.

- Luciano, L.; Specchia, G.; Martino, B.; Accurso, V.; Santoro, M. et al. A Real Life Evaluation of Efficacy and Safety of Ponatinib Therapy in CML Patients. Blood 2017; 130(Suppl 1): 2905.

- Mauro, M. J.; Cortes, J. E.; Kantarjian, H. M.; Shah, N. P.; Bixby, D. L. et al. Ponatinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: final report from a phase 1 trial. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206 2016; 128(22) (no pagination).

- Nct Dasatinib (BMS-354835) Versus Imatinib Mesylate in Subjects With Chronic Myeloid Leukemia. Https://clinicaltrials.gov/show/nct00103844 2005.

- Nct Study of Dasatinib in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia and a Suboptimal Response to Imatinib. Https://clinicaltrials.gov/show/nct00320190 2006.

- Nicolini, F. E.; Basak, G. W.; Kim, D. W.; Olavarria, E.; Pinilla-Ibarz, J. et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer 2017; 123(15): 2875-2880.

- Ottmann, O.; Dombret, H.; Martinelli, G.; Simonsson, B.; Guilhot, F. et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 2007; 110(7): 2309-2315.

- Shah, N. P.; Rousselot, P.; Schiffer, C.; Rea, D.; Cortes, J. E. et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. American journal of hematology 2016; 91(9): 869-874.

- Tiribelli, M.; Latagliata, R.; Luciano, L.; Castagnetti, F.; Gozzini, A. et al. Impact of BCR-ABL mutations on response to dasatinib after imatinib failure in elderly patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. Annals of hematology 2013; 92(2): 179-183.

- Xu, L.; Zhu, H.; Hu, J.; Wu, D.; Jiang, H. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to nilotinib and dasatinib for adult patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. Frontiers of medicine 2015; 9(3): 304-311.

Die im Volltext ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund sind entsprechend im Anhang des systematischen Reviews dokumentiert (Abschnitt 12.2 [Dietrich 2020]).

Insgesamt wurden 20 einarmige und sieben vergleichende Studien eingeschlossen (Zur einarmigen PACE-Studie lag neben einer Publikation zur Studie ein Vergleich vs. ASZT in der Indikation Ph+ ALL vor; sie geht daher zweifach in die Zählung ein). Vier dieser Studien waren RCT. Darüber hinaus waren vier Studien retrospektive Kohortenstudien, zwei prospektive- und sechs retrospektive Fallserien. Die Daten zweier Studien waren als gepoolte Analyse verfügbar und wurden entsprechend extrahiert [Koren-Michowitz 2010].

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Zulassungsstudien

Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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**
AP24534-07-101	Einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Studie, Dosisfindungsstudie	Patienten ab 18 Jahren mit fortgeschrittenen Blutkrebserkrankungen (z. B. Leukämien, multiples Mylom [MM])	Die Patienten wurden bei der Aufnahme in Kohorten der jeweiligen Startdosis zugeordnet. Dosierungen waren 2 mg, 4 mg, 8 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg und 60 mg Ponatinib einmal täglich oral in Kapsel- (bis 45 mg) oder Tablettenform (ab 45 mg) ingesamt: n=81 Pat. Patienten mit CML: n=60	Beobachtungszeit: ab der 1. Dosis Ponatinib bis 30 Tage nach der letzten Dosis Mediane *Follow-up*-Zeit: **Gesamtpopulation[a]** 144,6 Wochen (Spanne: 2,1 bis 397,1) **CP-CML** 241,0 Wochen (Spanne: 7,3 bis 397,1) **CP-CML mit T315I** 322,1 Wochen (Spanne: 76,4; 397,1) **AP-CML** 58,1 Wochen (Spanne: 2,1 bis 213,7) **BP-CML** 15,4 Wochen (Spanne: 4,6 bis 39,6)	Fünf Studienzentren in den USA Patientenrekrutierung: 05.06.2008 bis 13.10.2010 Studienende: 31.05.2016 *Data cut-off*: 1. CSR:23.03.2012 2. CSR: 06.01.2014 Datenstand finaler CSR (*final Data cut-off*): 18.10.2016	**Primäres Studienziel** Bestimmung der MTD oder einer empfohlenen Dosis von Ponatinib **Sekundäre Studienziele** • Sicherheit von Ponatinib bei Patienten mit resistenten/ refraktären Blutkrebs-erkrankungen; • Anti-Tumor-Aktivität von Ponatinib bei Patienten mit refraktären Blutkrebs-erkrankungen; • Pharmakokinetik (PK) von Ponatinib; • Pharmakodynamische Aktivität von Ponatinib bei CML- und Ph+ ALL-Patienten; • Potenzielle pharmakogenomische Marker für die Anti-Tumor-Aktivität von Ponatinib.

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 (PACE)	Einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II	Patienten ab 18 Jahren, mit CML (jegliche Phase: CP, AP, BP) oder Ph+ ALL, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren oder bei denen eine T315I-Mutation vorlag.	Ponatinib 45 mg, einmal täglich oral in Tablettenform ingesamt: n=449 Pat. Patienten mit CML: n=417	Beobachtungszeit: ab der 1. Dosis Ponatinib bis 30 Tage nach der letzten Dosis *Follow-up*-Zeit Überleben: alle 12 Wochen ± 2 Wochen ab letzter Ponatinib-Dosis oder nach Behandlungsabbruch bis maximal 96 Monate nach Zuordnung des letzten Patienten zur Therapie Mediane *Follow-up*-Zeit: **Gesamtpopulation[a]** 37,3 Monate (Spanne: 0,1-73,1) **CP-CML** 246,9 Wochen (Spanne: 0,6-317,8) **CP-CML ohne T315I (R/I)** 249,2 Wochen (Spanne: 0,6-317,8) **CP-CML mit T315I** 236,2 Wochen (Spanne: 6,4-314,7) **AP-CML**	66 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea und USA Patientenrekrutierung: 21.09.2010 bis 04.10.2011 Studienende: 31.08.2017 Datenstand finaler CSR (*final data cut-off*): 06.02.2017	**Primäre Endpunkte (abhängig von Studienkohorte)** Kohorten A und B: gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) Kohorten C-F: gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) **Sekundäre Endpunkte** • vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR; Kohorte A, B); • bestätigtes zytogenetisches Ansprechen (MCyR); • gutes molekulares Ansprechen (MMR); • Zeit bis zum Ansprechen; • Dauer des Ansprechens; • PFS; • OS; • Sicherheit und Verträglichkeit.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				140,2 Wochen (Spanne: 15,7-312,2) **AP-CML ohne T315I (R/I)** 140,2 Wochen (Spanne: 15,7-310,0 **AP-CML mit T315I** 129,8 Wochen (Spanne: 18,4-312,2) **BP-CML** 26,9 Wochen (Spanne: 0,3-288,3) **BP-CML ohne T315I (R/I)** 24,4 Wochen (Spanne: 0,3-288,3) **BP-CML mit T315I** 27,7 Wochen (Spanne: 1,9-158,9) Maximale *Follow-up*-Zeit Gesamtüberleben: 317,6 Wochen (6 Jahre)		

a: Umfasst Daten von CP-, AP- und BP-CML-Patienten sowie von Ph+ ALL-Patienten.

ALL: akute lymphatische Leukämie; AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronisch myeloische Leukämie; CHR: vollständiges hämatologisches Ansprechen; CP: Chronische Phase; CSR: Studienbericht; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; MTD: maximal tolerierbare Dosis, OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben

Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Intervention**	***Behandlungscharakteristika***	***Begleitmedikation***
AP24534-07-101	Die Patienten wurden bei der Aufnahme in Kohorten der jeweiligen Startdosis zugeordnet. Dosierungen: 2 mg, 4 mg, 8 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg und 60 mg Ponatinib einmal täglich oral in Kapsel- (bis 45 mg) oder Tablettenform (ab 45 mg)	Patienten erhielten Ponatinib gemäß der vorgegebenen Dosis der Kohorten-Einteilung in einem Zyklus von 28 Tagen. Zwischen den Zyklen gab es keine Pause in der Medikation (sog. *drug holiday*). Patienten nahmen die vorgegebene Dosis immer zur selben Zeit mit Wasser 2 Stunden nach einer leichten Mahlzeit ein und sollten anschließend weitere 2 Stunden weder essen noch trinken. Eine vergessene Dosis sollte unter keinen Umständen nachgeholt werden.	Die Einnahme von Begleitmedikationen war ab Unterzeichnung der Patienteneinverständnis-erklärung möglich und wurde im CRF dokumentiert; palliative und supportive Maßnahmen waren zur Unterstützung erlaubt. Folgende Medikamente waren von der Regelung ausgenommen: 1. jegliche andere Krebstherapien, jedes andere Prüfpräparat oder –gerät, medizinische Produkte mit bekannte QT-Zeit-Verlängerung im EKG, größere Operationen mit erforderlichem Krankenhaus-aufenthalt; 2. gegebenenfalls zeitlich begrenzte Behandlung der Patienten mit Hydroxyharnstoff, Allopurinol oder Leukopherese; 3. Medikamente als wirksame Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP450-Enzymen, insbesondere CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2C9, sollten vermieden werden.
AP24534-10-201 (PACE)	45 mg Ponatinib, einmal täglich, oral als Filmtablette	Ein Dosierungs-Zyklus dauerte 28 Tage. Die Einnahme erfolgte mit Wasser, mit/ohne Mahlzeit, etwa immer zur selben Zeit.	Die Einnahme von Begleitmedikationen war ab Unterzeichnung der Patienteneinverständnis-erklärung möglich und wurde im CRF im Rahmen des 30-tägigen Follow-up-Visits dokumentiert. Folgende Medikamente waren von der Regelung ausgenommen: 4. jegliche andere Krebstherapien, jedes andere Prüfpräparat oder –gerät; Medikamente, die bekanntermaßen mit der Entwicklung von Torsade-de Point-Arrhythmien assoziiert sind; pflanzliche Arzneimittel und freiverkäufliche Präparate mit pflanzlichen Bestandteilen; 5. elektiver Eingriff mit erforderlichem Krankenhaus-aufenthalt; 6. Medikamente als wirksame Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP450-

Studie	**Intervention**	***Behandlungscharakteristika***	***Begleitmedikation***
			Enzymen, insbesondere CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2C9, sollten vermieden werden.

CRF: Datenerhebungsbogen; CYP: Cytochrom P450

Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie **Gruppe**	**N**	**Phase der Erkrankung** **N (%)**	**Alter** **(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mutationsstatus bei Aufnahme** **N (%)**
AP24534-07-101	**CP-CML:** N=43[a] **AP-CML**: N=9[a] **BP-CML:** N=8[a]	Gesamtanzahl Patienten der Studienpopulation: 81 **CP-CML, N=43:** Kohorte 1 (2 mg): 0 Kohorte 2 (4 mg): 3 Kohorte 3 (8 mg): 0 Kohorte 4 (15 mg): 7 Kohorte 5 (30 mg): 5 Kohorte 6 (60 mg): 11 Kohorte 7 (45 mg): 10 Kohorte 8 (45 mg Tbl.): 4 Kohorte 9 AML (45 mg Tbl.): 0 Kohorte 10 (60 mg): 3 **AP-CML, N=9:** Kohorte 1 (2 mg): 1 Kohorte 2 (4 mg): 0 Kohorte 3 (8 mg): 5 Kohorte 4 (15 mg): 1 Kohorte 5 (30 mg): 0 Kohorte 6 (60 mg): 0 Kohorte 7 (45 mg): 2 Kohorte 8 (45 mg Tbl.): 0 Kohorte 9 AML (45 mg Tbl.): 0 Kohorte 10 (60 mg): 0 **BP-CML, N=8:** Kohorte 1 (2 mg): 0 Kohorte 2 (4 mg): 0	**CP-CML (N=43):** 56,5 (14,4) Median: 55,0 Spanne: 27-85 **AP-CML (N=9):** 61,4 (12,1) Median: 61,0 Spanne: 42-77 **BP-CML (N=8):** 50,6 (16,7) Median: 50,5 Spanne: 26-73	**CP-CML (N=43):** weiblich: 22 (51,2) männlich: 21 (48,8) **AP-CML (N=9):** weiblich: 3 (33,3) männlich: 6 (66,7) **BP-CML (N=8):** weiblich: 3 (37,5) männlich: 5 (62,5)	**CP-CML (N=43):** Pat. ohne Mutation: 13 (30,2) T315I: 12 (27,9) Pat. mit 1 Mutation: 24 (55,8) Pat. mit ≥2 Mutationen: 3 (7,0) Pat. ohne Sequenzierung: 3 (7,0) **AP-CML (N=9):** Pat. ohne Mutation: 4 (44,4) T315I: 1 (11,1) Pat. mit 1 Mutation: 3 (33,3) Pat. mit ≥2 Mutationen: 1 (11,1) Pat. ohne Sequenzierung: 1 (11,1) **BP-CML (N=8):** Pat. ohne Mutation: 1 (12,5) T315I: 2 (25,0) Pat. mit 1 Mutation: 5 (62,5) Pat. mit ≥2 Mutationen: 1 (12,5) Pat. ohne Sequenzierung: 1 (12,5)

Studie **Gruppe**	**N**	**Phase der Erkrankung** **N (%)**	**Alter** **(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mutationsstatus bei Aufnahme** **N (%)**
		Kohorte 3 (8 mg): 2 Kohorte 4 (15 mg): 0 Kohorte 5 (30 mg): 2 Kohorte 6 (60 mg): 1 Kohorte 7 (45 mg): 0, Kohorte 8 (45 mg Tbl.): 2 Kohorte 9 AML (45 mg Tbl.): 0 Kohorte 10 (60 mg): 1			
CP-CML ohne T315I	31	**CP-CML ohne T315I, N=31**	**CP-CML ohne T315I (N=31):** 59,8 (14,8) Median: 62,0 Spanne: 27-85	**CP-CML ohne T315I (N=31):** weiblich: 18 (58,1) männlich: 13 (41,9)	**CP-CML ohne T315I (N=31):** T315I: 0 (0,0)
CP-CML mit T315I	12	**CP-CML mit T315I, N=12**	**CP-CML mit T315I (N=12):** 48,1 (9,3) Median: 45,5 Spanne: 33-64	**CP-CML mit T315I (N=12):** weiblich: 4 (33,3) männlich: 8 (66,7)	**CP-CML mit T315I (N=12):** T315I: 12 (100,0)

Studie **Gruppe**	**N**	**Phase der Erkrankung** **N (%)**	**Alter** **(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mutationsstatus bei Aufnahme** **N (%)**
AP24534-10-201 (PACE)	417[a]	Gesamtanzahl Patienten der Studienpopulation: 449 **CP-CML, N=270[d]:** Kohorte A: ohne T315I (R/I): 203, Kohorte B: mit T315I: 64, ohne Kohortenzuordnung: 3[a] **AP-CML, N=85[e]**: Kohorte C: ohne T315I (R/I): 65, Kohorte D: mit T315I: 18, ohne Kohortenzuordnung: 2[a] **BP-CML, N=62**: ohne T315I (R/I): 38, mit T315I: 24[b] Kohorte E[c]: 48 Kohorte F[c]: 46	**CP-CML (N=270)[d]:** 57,6 (15,1) Median: 60,0 Spanne: 18-94 **AP-CML (N=85)[e]:** 55,4 (14,8) Median: 60,0 Spanne: 23-82 **BP-CML (N=62):** 50,2 (16,5) Median: 53,0 Spanne: 18-74	**CP-CML (N=270)[d]:** weiblich: 126 (46,7) männlich: 144 (53,3) **AP-CML (N=85)[e]:** weiblich: 48 (56,5) männlich: 37 (43,5) **BP-CML (N=62):** weiblich: 25 (40,3) männlich: 37 (59,7)	**CP-CML (N=270)[d]:** Pat. ohne Mutation: 138 (51,1) T315I: 64 (23,7) Pat. mit 1 Mutation: 103 (38,1) Pat. mit ≥2 Mutationen: 29 (10,7) Pat. ohne Sequenzierung: 2 (3,2) **AP-CML (N=85)[e]:** Pat. ohne Mutation: 40 (47,1) T315I: 18 (21,2) Pat. mit 1 Mutation: 37 (43,5) Pat. mit ≥2 Mutationen: 6 (7,1) **BP-CML (N=62)** Pat. ohne Mutation: 17 (27,4) T315I: 24 (38,7) Pat. mit 1 Mutation: 33 (53,2) Pat. mit ≥2 Mutationen: 10 (16,1) Pat. ohne Sequenzierung: 2 (3,2)

Studie **Gruppe**	**N**	**Phase der Erkrankung** **N (%)**	**Alter** **(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mutationsstatus bei Aufnahme** **N (%)**
CP-/AP-/BP-CML ohne T315I (R/I)		**CP-CML ohne T315I (R/I), N=203** **AP-CML ohne T315I (R/I), N=65** **BP-CML ohne T315I (R/I), N=38**	**CP-CML ohne T315I (R/I; N=203):** 59,2 (14,3) Median: 61,0 Spanne: 22-94 **AP-CML ohne T315I (R/I; N=65):** 55,4 (14,6) Median: 60,0 Spanne: 23-82 **BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):** 52,9 (15,5) Median: 54,5 Spanne: 18-74	**CP-CML ohne T315I (R/I; N=203):** weiblich: 108 (53,2) männlich: 95 (46,8) **AP-CML ohne T315I (R/I; N=65):** weiblich: 40 (61,5) männlich: 25 (38,5) **BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):** weiblich: 13 (34,2) männlich: 25 (65,8)	**CP-CML ohne T315I (R/I; N=203):** Pat. ohne Mutation: 136 (67,0) Pat. mit 1 Mutation: 53 (26,1)[a] Pat. mit ≥2 Mutationen: 14 (6,9)[a] Pat. ohne Sequenzierung: 2 (3,2) **AP-CML ohne T315I (R/I; N=65):** Pat. ohne Mutation: 39 (60,0) Pat. mit 1 Mutation: 20 (30,8) Pat. mit ≥2 Mutationen: 4 (6,2) Pat. ohne Sequenzierung: 2 (3,2) **BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):** Pat. ohne Mutation: 17 (44,7) Pat. mit 1 Mutation: 12 (31,6) Pat. mit ≥2 Mutationen: 7 (18,4)

Studie **Gruppe**	**N**	**Phase der Erkrankung** **N (%)**	**Alter** **(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mutationsstatus bei Aufnahme** **N (%)**
CP-/AP-/BP-CML mit T315I		**CP-CML mit T315I, N=64** **AP-CML mit T315I, N=18** **BP-CML mit T315I, N=24**	**CP-CML mit T315I (N=64):** 52,7 (16,7) Median: 52,0 Spanne: 18-87 **AP-CML mit T315I (N=18):** 54,1 (16,4) Median: 54,0 Spanne: 24-78 **BP-CML mit T315I (N=24):** 45,9 (17,5) Median: 45,0 Spanne: 18-74	**CP-CML mit T315I (N=64):** weiblich: 16 (25,0) männlich: 48 (75,0) **AP-CML mit T315I (N=18):** weiblich: 7 (38,9) männlich: 11 (61,1) **BP-CML mit T315I (N=24):** weiblich: 12 (50,0) männlich: 12 (50,0)	**CP CML mit T315I (N=64):** Pat. ohne Mutation: 0 (0,0) T315I: 64 (100,0) Pat. mit 1 Mutation: 50 (78,1)[a] Pat. mit ≥2 Mutationen: 14 (21,9)[a] Pat. ohne Sequenzierung: 2 (3,2) **AP-CML mit T315I (N=18):** Pat. ohne Mutation: 0 (0,0) T315I: 18 (100,0) Pat. mit 1 Mutation: 16 (88,9) Pat. mit ≥2 Mutationen: 2 (11,1) Pat. ohne Sequenzierung: 2 (3,2) **BP-CML mit T315I (N=24):** Pat. ohne Mutation: 0 (0,0) T315I: 24 (100,0) Pat. mit 1 Mutation: 21 (87,5) Pat. mit ≥2 Mutationen: 3 (12,5)

a: *Treated*-Population in Studie AP24534-07-101, *Safety*-Population in Studie AP24534-10-201
b: Anteil aus Kohorte E (ohne T315I [R/I]) und Kohorte F (mit T315I)
c: Patienten mit BP-CML zusammen mit Ph+-ALL-Studienteilnehmern dargestellt; n=32 (7,1 %) der Patienten waren mit Ph+ ALL diagnostiziert; diese werden separat

Studie **Gruppe**	**N**	**Phase der Erkrankung** **N (%)**	**Alter** **(Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Mutationsstatus bei Aufnahme** **N (%)**

in Modul 4B beschrieben.

d: Die CP-CML-Population umfasst sämtliche Patienten der Kohorten A (ohne T315I-Mutation [R/I]) und B (mit T315I-Mutation) sowie Patienten mit CP-CML, bei denen zu Studienbeginn keine T315I-Mutation nachgewiesen worden war und die nicht resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren.

e: Die AP-CML-Population umfasst sämtliche Patienten der Kohorten C (ohne T315I-Mutation [R/I]) und D (mit T315I-Mutation) sowie Patienten mit AP-CML, bei denen zu Studienbeginn keine T315I-Mutation nachgewiesen worden war und die nicht resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren.

AP: akzelerierte Phase; BCR-ABL: Fusionsprotein aus *Breakpoint Cluster Region* und *Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog* 1 Proteinkinase; BP: Blastenkrise; CML: chronisch Myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl an Patienten; n.b.: nicht berechnet; R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib; SD: Standardabweichung; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; w: weiblich

Quellen:
Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]
Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b]
Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie **Gruppe**	**N**	**ECOG-Performance-Status n (%)**	**Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (Jahre), MW (SD)**	**Resistenz oder Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, N (%)**	**Vortherapie mit TKI** **N (%)**
AP24534-07-101	60[a]	**CP-CML (N=43):** 0: 19 (44,2) 1: 22 (51,2) 2: 2 (4,7) **AP-CML (N=9):** 0: 2 (22,2) 1: 7 (77,8) 2: 0 (0,0) **BP-CML (N=8):** 0: 4 (50,0) 1: 1 (12,5) 2: 3 (37,5)	**CP-CML (N=43):** 7,6 (5,2) Median: 6,6 Spanne: 0,8-23,5 **AP-CML (N=9):** 8,8 (4,7) Median: 6,7 Spanne: 2,7-16,2 **BP-CML (N=8):** 7,0 (5,7) Median: 6,5 Spanne: 1,6-19,8	**CP-CML (N=40):** Intoleranz: 12 (30,0%) A**P-CML (N=9):** Intoleranz: 3 (33,3) **BP-CML (N=8):** Intoleranz:3 (37,5)	**CP-CML (N=43):** 1 TKI: 1 (2,3) 2 TKI: 16 (37,2) ≥ 3 TKI: 26 (60,5) **AP-CML (N=9):** 1 TKI: 0 (0,0) 2 TKI: 1 (11,1) ≥ 3 TKI: 8 (88,9) **BP-CML (N=8):** 1 TKI: 0 (0,0) 2 TKI: 2 (25,0) ≥ 3 TKI: 6 (75,0)
CP-CML ohne T315I	31	**CP-CML ohne T315I (N=31):** 0: 14 (45,2) 1: 16 (51,6) 2: 1 (3,2)	**CP-CML ohne T315I (N=31):** 8,4 (5,1) Median: 6,8 Spanne: 0,9-23,5	**CP-CML ohne T315I (N=28):** Intoleranz: 9 (32,1%)	**CP-CML ohne T315I (N=31):** 1 TKI: 1 (3,2) 2 TKI: 8 (25,8) ≥ 3 TKI: 22 (71,0)
CP-CML mit T315I	12	**CP-CML mit T315I (N=12):** 0: 5 (41,7) 1: 6 (50,0) 2: 1 (8,3)	**CP-CML mit T315I (N=12):** 5,3 (4,8) Median: 3,9 Spanne: 0,8-16,6	**CP-CML mit T315I (N=12):** Intoleranz: 3 (25,0%)	**CP-CML mit T315I (N=12):** 2 TKI: 8 (66,7) ≥ 3 TKI: 4 (33,3)

Studie **Gruppe**	**N**	**ECOG-Performance-Status n (%)**	**Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (Jahre), MW (SD)**	**Resistenz oder Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, N (%)**	**Vortherapie mit TKI** **N (%)**
AP24534-10-201 **(PACE)**	417[a]	**CP-CML (N=270)[c]:** 0: 189 (70,0) 1: 77 (28,5) 2: 4 (1,5) 3: 0 (0,0) **AP-CML (N=85)[d]:** 0: 47 (55,3) 1: 31 (36,5) 2: 7 (8,2) 3: 0 (0,0) **BP-CML (N=62):** 0: 20 (32,3) 1: 22 (35,5) 2: 19 (30,6) 3: 1 (1,6)	**CP-CML (N=270)[c]:** 8,0 (5,5) Median: 7,0 Spanne: 0,5-27,4 **AP-CML (N=85)[d]:** 9,0 (6,3) Median: 7,0 Spanne: 0,3-28,5 **BP-CML (n=62):** 5,5 (5,3) Median: 4,0 Spanne: 0,5-27,2	**CP-CML (N=270)[c]:** Resistenz[e]: 215 (79,6) Intoleranz[f]: 39 (14,4) ohne R/I: 16 (5,9) **AP-CML (N=85)[d]:** Resistenz[e]: 74 (87,1) Intoleranz[f]: 6 (7,1) ohne R/I: 5 (5,9) **BP-CML (N=62):** Resistenz[e]: 59 (95,2) Intoleranz[f]: 2 (3,2) ohne R/I: 1 (1,6)	**CP-CML (N=270)[c]:** 1 TKI: 18 (6,7) 2 TKI: 90 (33,3) ≥ 3 TKI: 162 (60,0) **AP-CML (N=85)[d]:** 1 TKI: 5 (5,9) 2 TKI: 29 (34,1) ≥ 3 TKI: 51 (60,0) **BP-CML (N=62):** 1 TKI: 2 (3,2) 2 TKI: 23 (37,1) ≥ 3 TKI: 37 (59,7)
CP-/AP-/BP-CML ohne T315I (R/I)	**CP-CML ohne T315I (R/I):** N=203 **AP-CML ohne T315I (R/I):** N=65 **BP-CML ohne T315I**	**CP-CML ohne T315I (R/I; N=203):** 0: 139 (68,5) 1: 60 (29,6) 2: 4 (2,0) 3: 0 (0,0) **AP-CML ohne T315I (R/I; N=65):** 0: 33 (50,8) 1: 25 (38,5) 2: 7 (10,8) 3: 0 (0,0) **BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):** 0: 12 (31,6)	**CP-CML ohne T315I (R/I; N=203):** 8,7 (5,7) Median: 7,9 Spanne: 0,5-27,4 **AP-CML ohne T315 I (R/I; N=65):** 9,3 (6,7) Median: 7,1 Spanne: 0,3-28,5 **BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):** 6,4 (5,7) Median: 5,1	**CP-CML ohne T315 I (R/I; N=203):** Resistenz[e]: 165 (81,3) Intoleranz[f]: 38 (18,7) ohne R/I: 0 (0,0) **AP-CML ohne T315I (R/I; N=65):** Resistenz[e]: 60 (92,3) Intoleranz[f]: 5 (7,7) ohne R/I: 0 (0,0) **BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):** Resistenz[e]: 36 (94,7) Intoleranz[f]: 2 (5,3)	**CP-CML ohne T315I (R/I; N=203):** 1 TKI: 4 (2,0) 2 TKI: 63 (31,0) ≥ 3 TKI: 136 (67,0) **AP-CML ohne T315I (R/I; N=65):** 1 TKI: 1 (1,5) 2 TKI: 22 (33,8) ≥ 3 TKI: 42 (64,6) **BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):** 1 TKI: 1 (2,6) 2 TKI: 10 (26,3)

Studie **Gruppe**	**N**	**ECOG-Performance-Status n (%)**	**Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (Jahre), MW (SD)**	**Resistenz oder Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, N (%)**	**Vortherapie mit TKI** **N (%)**
	(R/I): N=38	1: 14 (36,8) 2: 11 (28,9) 3: 1 (2,6)	Spanne: 0,6-27,2	ohne R/I: 0 (0,0)	≥ 3 TKI: 27 (71,1)
CP-/AP-/BP-CML mit T315I	**CP-CML mit T315I:** N=64 **AP-CML mit T315I:** N=18 **BP-CML mit T315I (R/I):** N=24	**CP-CML mit T315I (N=64):** 0: 47 (73,4) 1: 17 (26,6) 2: 0 (0,0) 3: 0 (0,0) **AP-CML mit T315I (N=18):** 0: 12 (66,7) 1: 6 (33,3) 2: 0 (0,0) 3: 0 (0,0) **BP-CML mit T315I (N=24):** 0: 8 (33,3) 1: 8 (33,3) 2: 8 (33,3) 3: 0 (0,0)	**CP-CML mit T315I (N=64):** 5,7 (4,1) Median: 4,8 Spanne: 1,2-19,5 **AP-CML mit T315I (N=18):** 7,5 (4,7) Median: 6,6 Spanne:1,2-15,9 **BP-CML mit T315I (N=24):** 4,1 (4,2) Median: 2,1 Spanne: 0,5-14,1	**CP-CML mit T315I (N=64):** Resistenz[e]: 50 (78,1) Intoleranz[f]: 1 (1,6) ohne R/I: 13 (20,3) **AP-CML mit T315I (N=18):** Resistenz[e]: 14 (77,8) Intoleranz[f]: 1 (5,6) ohne R/I: 3 (16,7) **BP-CML mit T315I (N=24):** Resistenz[e]: 23 (95,8) Intoleranz[f]: 0 (0,0) ohne R/I: 1 (4,2)	**CP-CML mit T315I (N=64):** 1 TKI: 11 (17,2) 2 TKI: 27 (42,2) ≥ 3 TKI: 26 (40,6) **AP-CML mit T315I (N=18):** 1 TKI: 3 (16,7) 2 TKI: 6 (33,3) ≥ 3 TKI: 9 (50,0) **BP-CML mit T315I (N=24):** 1 TKI: 1 (4,2) 2 TKI: 13 (54,2) ≥ 3 TKI: 10 (41,7)

a: *Treated*- Population in Studie AP24534-07-101, *Safety*-Population in Studie AP24534-10-201 (sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, inklusive 5 Patienten, die keiner Kohorte zugeordnet worden waren)

b: In Studie AP24534-07-101 wurden Patienten mit diagnostizierter Blutkrebserkrankung (außer Lymphom), die einen Rückfall hatten, gegenüber der Standardbehandlung refraktär waren oder für die keine Standardbehandlung verfügbar oder akzeptabel war eingeschlossen. Eine Resistenz gegenüber der Vortherapie wurde nicht vorausgesetzt.

c: Die CP-CML-Population umfasst sämtliche Patienten der Kohorten A (ohne T315I-Mutation [R/I]) und B (mit T315I-Mutation) sowie Patienten mit CP-CML, bei denen zu Studienbeginn keine T315I-Mutation nachgewiesen worden war und die nicht resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (n=3).

d: Die AP-CML-Population umfasst sämtliche Patienten der Kohorten C (ohne T315I-Mutation [R/I]) und D (mit T315I-Mutation) sowie Patienten mit AP-CML, bei

Studie **Gruppe**	**N**	**ECOG-Performance-Status n (%)**	**Zeit von Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (Jahre), MW (SD)**	**Resistenz oder Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, N (%)**	**Vortherapie mit TKI** **N (%)**
denen zu Studienbeginn keine T315I-Mutation nachgewiesen worden war und die nicht resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (n=2). e: Patienten mit Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, einschließlich Patienten, die sowohl resistent, als auch intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren. f: Patienten mit Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib (keine Resistenz). AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronisch myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl an Patienten; n.b.: nicht berechnet; R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, SD: Standardabweichung; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]					

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)

Studie **Gruppe**	**N**	**In der Vortherapie eingesetzte TKI, N (%)**
AP24534-07-101	60[a]	**Zugelassene TKI in der Vortherapie** **CP-CML (N=43):** Imatinib: 43 (100,0) Dasatinib: 35 (81,4) Nilotinib: 24 (55,8) <u>CP-CML ohne T315I (N=31):</u> Imatinib: 31 (100,0) Dasatinib: 24 (77,4) Nilotinib: 21 (67,7) <u>CP-CML mit T315I (N=12):</u> Imatinib: 12 (100,0) Dasatinib: 11 (91,7) Nilotinib: 3 (25,0) **AP-CML (N=9):** Imatinib: 9 (100,0) Dasatinib: 9 (100,0) Nilotinib: 7 (77,8) **BP-CML (N=8):** Imatinib: 8 (100,0) Dasatinib: 8 (100,0) Nilotinib: 5 (62,5)
AP24534-10-201 (PACE)	417[a]	**Zugelassene TKI in der Vortherapie[a, b]** **CP-CML (N=270)[c]:** Kein TKI: 1 (0,4) 1 TKI: 19 (7,0) Imatinib: 13 (4,8) Dasatinib: 5 (1,9) Nilotinib: 1 (0,4) 2 TKI: 106 (39,3) Imatinib+TKI der 2. Generation: 104 (38,5) Imatinib+Dasatinib: 66 (24,4) Imatinib+Nilotinib: 38 (14,1) Dasatinib +Nilotinib: 2 (0,7) 3 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 144 (53,3) <u>CP-CML ohne T315I (R/I; N=203):</u> Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 5 (2,5) Dasatinib: 4 (2,0) Nilotinib: 1 (0,5) 2 TKI: 75 (36,9) Imatinib+TKI der 2. Generation: 73 (36,0) Imatinib+Dasatinib: 47 (23,2) Imatinib+Nilotinib: 26 (12,8) Dasatinib +Nilotinib: 2 (1,0) 3 TKI: 123 (60,6)

Studie Gruppe	N	In der Vortherapie eingesetzte TKI, N (%)
		Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 123 (60,6) CP-CML mit T315I (N=64)**:** Kein TKI: 1 (1,6) 1 TKI: 11 (17,2) Imatinib: 10 (15,6) Dasatinib: 1 (1,6) Nilotinib: 0 (0,0) 2 TKI: 31 (48,4) Imatinib+TKI der 2. Generation: 31 (48,4) Imatinib+Dasatinib:19 (29,7) Imatinib+Nilotinib: 12 (18,8) Dasatinib+Nilotinib: 0 (0,0) 3 TKI: Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 21 (32,8) **AP-CML (N=85)[d]:** Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 6 (7,1) Imatinib: 5 (5,9) Dasatinib: 0 (0,0) Nilotinib: 1 (1,2) 2 TKI: 33 (38,8) Imatinib+TKI der 2. Generation: 33 (38,8) Imatinib+Dasatinib: 24 (28,2) Imatinib+Nilotinib: 9 (10,6) Dasatinib +Nilotinib: 0 (0,0) 3 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 46 (54,1) AP-CML ohne T315I (R/I; N=65): Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 1 (1,5) Dasatinib:0 (0,0) Nilotinib: 1 (1,5) 2 TKI: 27 (41,5) Imatinib+TKI der 2. Generation: 27 (41,5) Imatinib+Dasatinib: 18 (27,7) Imatinib+Nilotinib: 9 (13,8) Dasatinib+Nilotinib: 0 (0,0) 3 TKI: 37 (56,9) Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 37 (56,9) AP-CML mit T315I (N=18): Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 3 (16,7) Imatinib: 3 (16,7) Nilotinib: 0 (0,0) 2 TKI: 6 (33,3) Imatinib+TKI der 2. Generation: 6 (33,3) Imatinib+Dasatinib: 6 (33,3) Imatinib+Nilotinib: 0 (0,0) 3 TKI: Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 9 (50,0)

Studie Gruppe	N	In der Vortherapie eingesetzte TKI, N (%)
		BP-CML (N=62): Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 2 (3,2) Imatinib: 1 (1,6) Dasatinib: 1 (1,6) 2 TKI: 24 (38,7) Imatinib+TKI der 2. Generation: 22 (35,5) Imatinib+Dasatinib: 19 (30,6) Imatinib+Nilotinib: 3 (4,8) Dasatinib +Nilotinib: 2 (3,2) 3 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 36 (58,1) <u>BP-CML ohne T315I (R/I; N=38):</u> Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 1 (2,6) Imatinib: 0 (0,0) Dasatinib: 1 (2,6) 2 TKI: 10 (26,3) Imatinib+TKI der 2. Generation: 10 (26,3) Imatinib+Dasatinib: 7 (18,4) Imatinib+Nilotinib: 3 (7,9) Dasatinib +Nilotinib: 0 (0,0) 3 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 27 (71,1) <u>BP-CML mit T315I (N=24)</u>: Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 1 (4,2) Imatinib: 1 (4,2) Dasatinib: 0 (0,0) 2 TKI: 14 (58,3) Imatinib+TKI der 2. Generation: 12 (50,0) Imatinib+Dasatinib: 12 (50,0) Imatinib+Nilotinib: 0 (0,0) Dasatinib +Nilotinib: 2 (8,3) 3 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 9 (37,5)

a: In der vorliegenden Tabelle wird nur die Anzahl der Vortherapien mit zugelassenen TKI gezählt.

b: *Treated*-Population in Studie AP24534-07-101, *Safety*-Population in Studie AP24534-10-201

c: Die CP-CML-Population umfasst sämtliche Patienten der Kohorten A (ohne T315I-Mutation [R/I]) und B (mit T315I-Mutation) sowie Patienten mit CP-CML, bei denen zu Studienbeginn keine T315I-Mutation nachgewiesen worden war und die nicht resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (n=3).

d: Die AP-CML-Population umfasst sämtliche Patienten der Kohorten C (ohne T315I-Mutation [R/I]) und D (mit T315I-Mutation) sowie Patienten mit AP-CML, bei denen zu Studienbeginn keine T315I-Mutation nachgewiesen worden war und die nicht resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (n=2).

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronisch myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; N: Gesamtzahl an Patienten; R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin

Quellen:
Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals

Studie Gruppe	N	In der Vortherapie eingesetzte TKI, N (%)
Inc. 2017a] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wurden zwei einarmige, offene und international durchgeführte multizentrische Zulassungsstudien herangezogen: die Phase-I-Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 zur Bewertung der Sicherheit von oral verabreichtem Ponatinib sowie die Phase-II-Zulassungsstudie AP24534-10-201 (PACE) zur Bewertung der Wirksamkeit von Ponatinib.

Da zum Zeitpunkt der Initiation der Studien weder in den USA (FDA), Kanada (*Health Canada*), noch in Europa (EMA) für die in der Studie untersuchte Indikation Wirkstoffe zugelassen waren und der Einsatz eines Placebos in der hoch-therapierefraktären und stark vorbehandelten Studienpopulation ethisch nicht vertretbar war, wurden diese Studien ohne Vergleichsgruppe durchgeführt. Auf Basis der Rationalen, die von Ariad Pharmaceuticals Inc. im EMA *Scientific Advice Package* [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2013] beschrieben wurde, wurde dieses Studiendesign vom CHMP anerkannt [European Medicines Agency (EMA) 2013].

Studiendesign AP24534-07-101

Bei Studie AP24534-07-101 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Studie (Dosisfindungsstudie) zur Bewertung der Sicherheit von oral verabreichtem Ponatinib bei Patienten ab 18 Jahren mit fortgeschrittenen, rezidivierten oder refraktären Blutkrebserkrankungen einschließlich CML und Ph+ ALL, die unter Standardtherapie einen Rückfall hatten, auf die Standardversorgung nicht ansprachen oder für die keine geeignete Therapie verfügbar war (Zulassungsstudien

Tabelle 4-45). Das primäre Studienziel war die Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) oder einer empfohlenen Dosis von Ponatinib. Die sekundären Studienziele umfassten die Bewertung der Sicherheit und der Anti-Tumor-Aktivität (inkl. potenziell pharmakogenomischer Marker) sowie die Erfassung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Parameter unter Therapie mit Ponatinib.

Darüber hinaus wurde die antileukämische Wirksamkeit im Rahmen von Subgruppenanalysen bewertet, stratifiziert nach Zeitraum seit Diagnose, vorheriger Exposition gegenüber Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib, BCR-ABL-Mutationsstatus, Anfangsdosis sowie der Dosis, bei der ein Ansprechen erreicht wurde. Diese Analysen erfolgten sowohl für die gesamte Studienpopulation (inkl. Ph+ ALL-Patienten), als auch separat für CP-CML-Patienten bzw. AP-CML-, BP-CML- und Ph+ ALL-Patienten zusammen. Da der Hauptfokus des vorliegenden Dossiers neben der Differenzierung zwischen verschiedenen Phasen auf dem Vorliegen einer T315I-Mutation liegt und Ponatinib derzeit der einzig wirksame TKI bei Patienten mit T315I-Mutation ist, werden in Modul 4A des vorliegenden Dossiers ausschließlich Subgruppenanalysen nach Phase der Erkrankung und Vorliegen einer T315I-Mutation bei CP-CML-Patienten dargestellt.

Die Studie wurde in fünf Zentren in den USA durchgeführt. Der erste Patient wurde am 05.06.2008 in die Studie aufgenommen, der letzte Patient am 13.10.2010. Die Studie wurde am 31.05.2016 (letzter Patient, letzte Visite) abgeschlossen.

Zum 18.10.2016 *(final data cut-off)* waren in Studie AP24534-07-101 insgesamt 81 Patienten eingeschlossen (*Treated*- bzw. *Safety*-Population; identische Population; im Folgenden immer als *Treated*-Population bezeichnet). Diese wurden bei Aufnahme in die Studie jeweils in Kohorten mit entsprechender Startdosis (2 mg, 4 mg, 8 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg, und 60 mg) zugeordnet.

Dabei wurden zunächst mindestens drei Patienten in die erste Dosisstufe (Kohorte) aufgenommen. Der erste Patient wurde in dieser Dosierung 14 Tage lang beobachtet, bevor die nächsten zwei Patienten Ponatinib erhielten. Der Sponsor erlaubte dabei die Aufnahme weiterer Patienten in eine Kohorte, um sicherzustellen, dass es drei auswertbare Patienten gab, um den ersten Zyklus abzuschließen. Ein Zyklus umfasste 28 Tage. Darüber hinaus konnten bis zu 12 Patienten insgesamt in eine bestimmte Dosisstufe eingeschlossen werden, um die Sicherheit dieser Dosis weiterhin zu untersuchen. Für den Fall, dass einer der drei Patienten eine dosislimitierende Toxizität (DLT) in Zyklus 1 erfuhr, wurden mindestens drei weitere Patienten in diese Kohorte aufgenommen. Der Einschluss in die nachfolgende Dosierungskohorte erfolgte erst, nachdem alle drei bis sechs Patienten Zyklus 1 der Studienbehandlung abgeschlossen hatten. Erfuhren zwei der ersten drei auswertbaren Patienten, die mit einer bestimmten Dosierung behandelt worden waren, eine medikamentenbezogene DLT in Zyklus 1, so war die MTD überschritten und es sollten keine weiteren Patienten in diese Dosisstufe aufgenommen werden. In diesem Fall sollten dann weitere Patienten im vorherigen Dosislevel eingeschlossen werden. Sobald die MTD ermittelt worden war, sollten weitere Patienten in der MTD oder einer empfohlenen Dosis eingeschlossen

werden, sodass mindestens 12 auswertbare Patienten in der MTD oder einer Dosis von Interesse (empfohlene Dosis) behandelt wurden.

Die Entscheidungen über das Vorgehen der Dosiseskalation wurden zwischen den Prüfärzten und dem Sponsor getroffen. Die Prüfärzte und der Sponsor überprüften dazu fortlaufend die Sicherheitsdaten und trafen Entscheidungen über die Zweckmäßigkeit eines kontinuierlichen Zuwachses oder der Aufnahme zusätzlicher Patienten in die einzelnen Dosiskohorten und/oder über eine Dosiserhöhung durch Zugang zu einer höheren Dosiskohorte. Prüfärzte und Sponsor berücksichtigten dabei die Art der bei der ersten Dosierungsstufe aufgetretenen DLT bei ihren Entscheidungen zur Dosiseskalation für andere Dosisstufen.

Insgesamt ergaben sich 10 Kohorten, wobei jede Kohorte aus mindestens 3 Patienten bestand (sog. 3+3 Studiendesign). Die Patienten nahmen die jeweils vorgegebene Dosis immer zur selben Zeit mit Wasser zwei Stunden nach einer leichten Mahlzeit ein und waren anschließend angehalten, weitere zwei Stunden weder zu essen noch zu trinken. Eine vergessene Dosis sollte unter keinen Umständen nachgeholt werden.

Studienpopulation der Studie AP24534-07-101

An CML waren 60 der 81 eingeschlossenen Patienten in Studie AP24534-07-101 erkrankt. Im Durchschnitt erhielten Patienten mit CP-CML (N=43) 26,1 mg Ponatinib pro Tag (SD 12,7; Spanne: 4,0-53,6). Patienten mit AP-CML (N=9) erhielten im Mittel eine niedrigere Ponatinib-Dosis von 16,5 mg/Tag (SD 12,9; Spanne: 2,0-33,9) und Patienten mit BP-CML (N=8) eine durchschnittlich höhere Ponatinib-Dosis von 34,0 mg/Tag (SD 20,1; Spanne: 7,8-60,0).

Der Beobachtungszeitraum für jeden rekrutierten Patienten begann mit der ersten Gabe bis 30 Tage nach der letzten Gabe von Ponatinib. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für CP-CML-Patienten 241,0 Wochen (Spanne: 7,3-397,1), für AP-CML-Patienten 58,1 Wochen (Spanne: 2,1-213,7) und für BP-CML-Patienten 15,4 Wochen (Spanne: 4,6-39,6; Zulassungsstudien

Tabelle 4-45). Im Rahmen einer *Follow-up*-Visite etwa 30 Tage (frühestens 21 Tage, spätestens 42 Tage) nach der letzten Gabe von Ponatinib wurden Sicherheitsbewertungen durchgeführt.

Studiendesign AP24534-10-201 (PACE)

Studie AP24534-10-201 (PACE) war eine einarmige, offene, multizentrische, internationale Phase-II-Studie mit dem primären Ziel der Bestimmung der Wirksamkeit von Ponatinib bei Patienten ab 18 Jahren mit CML in jeglicher Phase (CP, AP und BP) oder mit Ph+ ALL, die entweder resistent oder intolerant gegenüber einer vorhergehenden TKI-Therapie (Dasatinib oder Nilotinib) waren und/oder eine T315I-Mutation aufwiesen. Die sekundären Studienziele umfassten die Charakterisierung der antileukämischen Aktivität von Ponatinib, des molekulargenetischen Status der Patienten und die Untersuchung der Sicherheit von Ponatinib bei diesen Patienten (Zulassungsstudien

Tabelle 4-45). Zur Charakterisierung der antileukämischen Aktivität wurden das klinische Ansprechen, das molekulare Ansprechen und die klinischen Behandlungsergebnisse erfasst.

Ferner wurden für den primären Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte Subgruppenanalysen nach potenziell prognostischen Faktoren durchgeführt, stratifiziert nach Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, ECOG-Status, geographische Region (USA vs. Rest der Welt), Zeit seit Diagnosestellung, Mutationsstatus zum Studieneintritt sowie vorheriger TKI-Therapie. Diese Analysen erfolgten separat für die einzelnen Phasen. Da der Hauptfokus des vorliegenden Dossiers neben der Differenzierung zwischen verschiedenen Phasen auf dem Vorliegen einer T315I-Mutation liegt und Ponatinib derzeit der einzig wirksame TKI bei Patienten mit T315I-Mutation ist, werden in Modul 4A des vorliegenden Dossiers ausschließlich Subgruppenanalysen nach Phase der Erkrankung und Vorliegen einer T315I-Mutation bei den CML-Patienten (CP, AP, BP) dargestellt.

Der erste Patient wurde am 21.09.2010 in die Studie aufgenommen, der letzte Patient am 04.10.2011. Zum 06.02.2017 (*final data cut-off*) waren insgesamt 449 Patienten (*Safety*-Population) in die Studie eingeschlossen; der finale CSR umfasst die Auswertungen zu den Studienergebnissen aus dem 5-Jahres-Follow-up [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]. Die Studie wurde am 31.08.2017 beendet.

Studienpopulation der Studie AP24534-10-201 (PACE)

Von insgesamt 449 eingeschlossenen Patienten (*Safety*-Population) waren 417 Patienten an CML erkrankt (Tabelle 4-47). Im Rahmen eines Screenings zu Studienbeginn erfolgte zunächst die Zuteilung der Studienteilnehmer abhängig von der Phase der Erkrankung (CP, AP und BP) jeweils nach Resistenz oder Intoleranz (R/I) gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib und Vorliegen einer T315I-Mutation in Kohorten. Eine Übersicht zum Vorgehen der Zuordnung der Patienten in den einzelnen Kohorten wird in Abbildung 3 dargestellt. Entsprechend wurden 444 Patienten sechs Kohorten (A-F) zugeordnet Tabelle 4-50. 267 CP-CML-Patienten wurden in die Kohorten A und B aufgeteilt (Kohorte A [R/I, ohne T315I-Mutation]: n=203, Kohorte B [mit T315I-Mutation]: n=64; Tabelle 4-47). 83 AP-CML-Patienten wurden in Kohorten C und D aufgeteilt (Kohorte C [R/I, ohne T315I-Mutation]: n=65, Kohorte D [mit T315I-Mutation]: n=18) und 62 BP-CML-Patienten in Kohorten E und F (Kohorte E [R/I, ohne T315I-Mutation]: n=38, Kohorte F [mit T315I-Mutation]: n=24). Außerdem waren 32 Ph+ ALL-Patienten Teil der Kohorten E und F (Kohorte E [R/I, ohne T315I-Mutation: n=10, Kohorte F [mit T315I-Mutation]: n=22). Die Betrachtung dieser Patienten wird separat in Modul 4B des vorliegenden Dossiers dargestellt. Bei 5 Studienteilnehmern konnte trotz positiv dokumentierter T315I-Anamnese keine T315I-Mutation detektiert werden, weshalb diese Patienten keiner Kohorte zugeordnet werden konnten. Davon waren drei Patienten an CP-CML und zwei an AP-CML erkrankt. Sie wurden dennoch behandelt und ihre Daten separat ausgewertet.

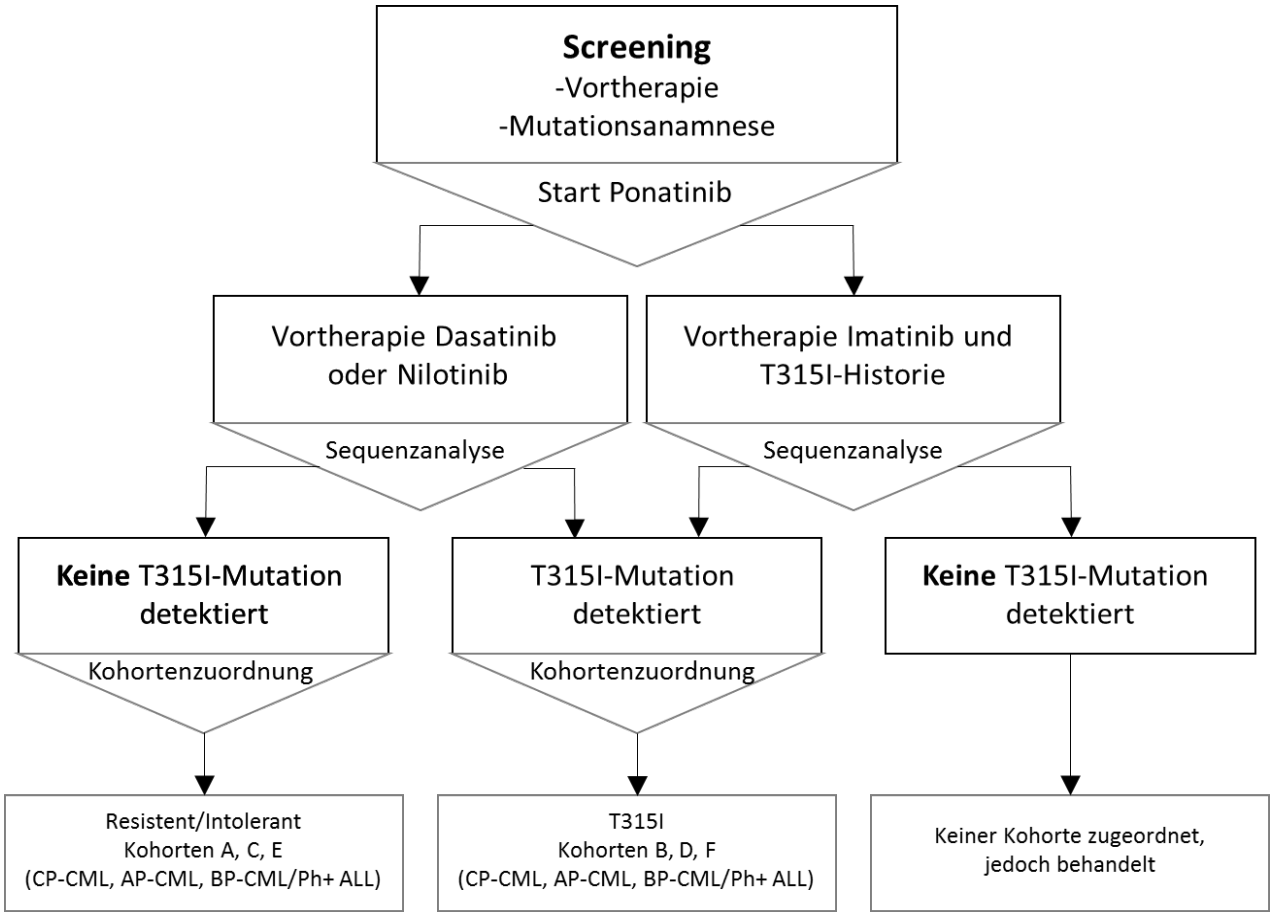

Abbildung 3: Übersicht zum Vorgehen der Zuteilung der Studienteilnehmer auf einzelne Kohorten (Studie AP24534-10-201)

Tabelle 4-50: Übersicht der Zuordnung der Patienten nach Phase der Erkrankung (Studie AP24534-10-201)

Eigenschaft einer Kohorte	**CP-CML**	**AP-CML**	**BP-CML oder Ph+ ALL**
Ohne T315I-Mutation (resistent oder intolerant [R/I] gegenüber Dasatinib oder Nilotinib)	Kohorte A	Kohorte C	Kohorte E
T315I-Mutation nachgewiesen	Kohorte B	Kohorte D	Kohorte F
Quelle: Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]			

Die Studienteilnehmer nahmen 45 mg Ponatinib einmal täglich mit Wasser etwa immer zur selben Zeit unabhängig von einer Mahlzeit ein. Im Durchschnitt erhielten CP-CML-Patienten mit 28,1 mg (SD 11,3; Spanne: 3,0-45,0) Ponatinib pro Tag eine vergleichbare Dosis wie AP-CML-Patienten (29,2 mg [SD 13,1; Spanne: 5,0-45,0] pro Tag). Patienten mit BP-CML erhielten durchschnittlich eine höhere Ponatinib-Dosis von 38,5 mg (SD 8,4; Spanne: 15,0-47,0) täglich.

Die Patienten sollten so lange in Behandlung bleiben, wie sie weiterhin von einer Therapie mit Ponatinib profitierten oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, der Entwicklung einer Intoleranz, dem Widerruf der Einverständniserklärung des Patienten, der Entscheidung des Prüfarztes oder der Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden.

Der Beobachtungszeitraum für jeden rekrutierten Patienten begann mit der ersten Gabe von Ponatinib bis 30 Tage nach der letzten Gabe von Ponatinib oder dem Behandlungsabbruch. Innerhalb von zwei Wochen nach Therapieende oder Behandlungsabbruch wurde eine Visite durchgeführt (*End-of-Treatment*). Außerdem erfolgte eine *Follow-up*-Untersuchung 30 ± 7 Tage nach Gabe der letzten Dosis des Studienmedikaments. Die mediane Nachbeobachtungsphase (mediane *Follow-up*-Zeit) für alle Studienteilnehmer betrug 37,3 Monate (Spanne: 0,1-73,1). Die mediane Nachbeobachtungszeit für CP-CML-Patienten betrug 246,9 Wochen (Spanne: 0,6-317,8), für AP-CML-Patienten 140,2 Wochen (Spanne: 15,7-312,2) und für BP-CML-Patienten 26,9 Wochen (Spanne: 0,3-288,3) Zusätzlich wurde der Überlebensstatus alle 12 ± 2 Wochen ab Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. Abbruch der Therapie erhoben. Ein *Follow-up* war geplant bis maximal 96 Monate nach Zuordnung des letzten Patienten zur Therapie.

Charakteristika der Patienten in den Zulassungsstudien

Während in Studie AP24534-07-101 generell Patienten mit fortgeschrittenen, rezidivierten oder refraktären Blutkrebserkrankungen - einschließlich CML, Ph+ ALL oder auch multiplem Myelom und akuter myeloischer Leukämie - eingeschlossen wurden, die unter Standardtherapie einen Rückfall hatten, auf die Standardversorgung nicht ansprachen oder für die keine geeignete Therapie verfügbar war, erfolgte der Einschluss in Studie AP24534-10-201

(PACE) speziell für Patienten mit refraktärer CML und Ph+ ALL. Aufgrund der Zulassungsindikation erfolgt im vorliegenden Modul 4A die Beschreibung der Studienpopulation pro Studie ausschließlich für CML-Patienten.

In beiden Studien befand sich die Mehrheit der Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung (CP-CML: AP24534-07-101 71,7 %; AP24534-10-201 64,7 %) gefolgt von Patienten in der akzelerierten Phase und der Blastenkrise (AP24534-07-101: AP-CML 15,0 %, BP-CML 13,3 %; AP24534-10-201: AP-CML 20,4 %, BP-CML 14,9 %; Tabelle 4-47).

In beiden Studien waren die CP-CML-Patienten im Durchschnitt zwischen 50 und 60 Jahre alt (Tabelle 4-47). AP-CML-Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von 55,4 Jahren in Studie AP24534-10-201 etwas jünger als AP-CML-Patienten in Studie AP24534-07-101 mit einem durchschnittlichen Alter von 61,4 Jahren. Das durchschnittliche Alter der BP-CML-Patienten war mit 50,6 und 50,2 Jahren in den beiden Studien vergleichbar. Während der Anteil männlicher und weiblicher CP-CML-Patienten in beiden Studien ausgewogen war, überwog der Anteil an männlichen Patienten in den Krankheitsphasen AP-CML und CP-CML in Studie AP24534-07-101 sowie in der Krankheitsphase BP-CML in Studie AP24534-10-201. In Studie AP24534-10-201 waren wiederum mehr weibliche Patienten mit AP-CML eingeschlossen worden (Tabelle 4-47).

Ein Screening auf das Vorliegen von Mutationen des BCR-ABL-Fusionsproteins wurde zu Studienbeginn in beiden Studien durchgeführt (Tabelle 4-47). Dabei zeigte sich bei 12 (27,9 %) CP-CML-Patienten in Studie AP24534-07-101 sowie bei 64 (23,7 %) CP-CML-Patienten in Studie AP24534-10-201 eine T315I-Mutation. Bei 13 (30,2 %; AP24534-07-101) bzw. 138 (51,1 %; AP24534-10-201) CP-CML-Patienten wurde keine Mutation zu Studienbeginn festgestellt. In Studie AP24534-07-101 wies lediglich ein Patient (11,1 %) mit AP-CML eine T315I-Mutation auf, während bei 4 Patienten (44,4) keine Mutationen nachgewiesen werden konnten. In Studie AP24534-10-201 wiesen 18 Patienten (21,2 %) mit AP-CML eine T315I-Mutation auf, 40 Patienten (47,1 %) hatten keine Mutationen. In der BP-CML-Population wurde in Studie AP24534-07-101 bei zwei Patienten (25,0 %) eine T315I-Mutation nachgewiesen und bei einem Patienten (12,5 %) konnten keine Mutationen nachgewiesen werden. In Studie AP24534-10-201 lag der Anteil an BP-CML-Patienten mit T315I-Mutation bei 38,7 % (n=24), während 27,4 % (n=17) der BP-CML-Patienten keine Mutationen aufwiesen.

Die Mehrheit der CML-Patienten wies in beiden Studien zu Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 auf (Tabelle 4-48). Die Patienten waren somit generell im Allgemeinen entweder ohne Einschränkung (ECOG Grad 0) oder ausschließlich im Rahmen körperlicher Anstrengung eingeschränkt (ECOG Grad 1). Bei BP-CML-Patienten war der Anteil an Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 im Vergleich zu Patienten in den anderen Krankheitsphasen am größten, sodass Patienten in dieser Krankheitsphase einen schlechteren Gesundheitszustand aufwiesen (37,5 % vs. 4,7 % [CP-CML] vs. 0 % [AP-CML] in Studie AP24534-07-101; 30,6 % vs. 1,5 % [CP-CML] vs. 8,2 % [AP-CML] in Studie AP24534-10-201).

Im Durchschnitt war der Zeitraum von Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib für CML-Patienten in der akzelerierten Phase in beiden Studien am längsten (AP-CML: AP24534-07-101 8,8 [SD 4,7] Jahre; AP24534-10-201: 9,0 [SD 6,3] Jahre; Tabelle 4-48). Für BP-CML-Patienten vergingen im Durchschnitt 7,0 (SD 5,7 [AP24534-07-101]) bzw. 5,5 Jahre (SD 5,3 [AP24534-10-201]) von der Diagnose bis zur ersten Ponatinib-Gabe sowie für CP-CML-Patienten 7,6 (SD 5,2; AP24534-07-101) bzw. 8,0 Jahre (SD 5,5; AP24534-10-201).

Alle Studienteilnehmer hatten bereits Therapieerfahrungen mit anderen TKI, wobei ein Patient in Studie AP24534-10-201 zuvor ausschließlich mit nicht zugelassenen TKI behandelt worden war. In Studie AP24534-10-201 war ein Einschlusskriterium, dass die Patienten zuvor mit Dasatinib oder Nilotinib behandelt worden waren und resistent oder gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren oder die beiden TKI nicht vertrugen. Alternativ mussten die Patienten eine T315I-Mutation nach einer beliebigen TKI-Therapie entwickelt haben. Die Mehrheit der CML-Patienten (alle Krankheitsphasen) beider Studien war in der vorangegangenen Therapie mit Imatinib oder Dasatinib behandelt worden (Tabelle 4-49). 53,3 % der CP-CML-Patienten, 54,1 % der AP-CML-Patienten und 58,1 % der BP-CML-Patienten in Studie AP24534-10-201 waren überdies mit 3 TKI (Imatinib, Dasatinib und Nilotinib) vorbehandelt worden (Tabelle 4-49). Ferner hatten 60,5 % der CP-CML-Patienten, 88,9 % der AP-CML-Patienten und 75,0 % der BP-CML-Patienten in Studie AP24534-07-101 bereits mindestens drei TKI erhalten. In Studie AP24534-10-201 lagen diese Anteile jeweils bei etwa 60 % (Tabelle 4-48).

Hinsichtlich der Entwicklung von Resistenzen zeigte sich die Mehrheit der CP-CML-Patienten (79,6%) in Studie AP24534-10-201 resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, konnten jedoch gleichzeitig auch Intoleranzen aufweisen (Tabelle 4-48). Ferner waren 14,4 % ausschließlich intolerant bezüglich dieser beiden TKI zu Studienbeginn. Im Vergleich dazu zeigten 30,0 % der CP-CML-Patienten in Studie AP24534-07-101 eine Intoleranz gegenüber diesen beiden TKI in der Vortherapie. Der Anteil an Patienten mit einer Intoleranz war in dieser Studie in der AP-CML und BP-CML-Population mit 33,3 % und 37,5 % etwas höher als in der CP-CML-Population. Auch in Studie AP24534-10-201 war der Anteil an Patienten mit Resistenz mit 87,1 % in der AP-CML-Population und 95,2 % in der BP-CML-Population höher als in der CP-CML-Population. Intoleranzen kamen in diesen Populationen mit 7,1 % (AP-CML) und 3,2 % (BP-CML) seltener vor.

Charakteristika der Patienten in Studie AP24534-07-101 nach T315I-Mutationsstatus

Von den 60 CML-Patienten litten 43 unter einer CP-CML, 12 dieser Patienten wiesen dabei eine T315I-Mutation auf, 31 Patienten hatten keine T315I-Mutation. Die Patienten in der Subgruppe ohne T315I-Mutation waren im Median mit 62,0 Jahren (Spanne: 27-85) älter als die Patienten in der Subgruppe mit T315I-Mutation (45,5 Jahre, Spanne: 33-64; Tabelle 4-47). Der Anteil an Frauen lag in der Subgruppe ohne T315I-Mutation mit 58,1 % höher als der Anteil an Männern (41,9 %), wohingegen in der Subgruppe mit T315I-Mutation der Anteil männlicher Patienten höher war als der Anteil weiblicher CP-CML-Patienten (66,7 % vs. 33,3 %).

In beiden Subgruppen wies die Mehrheit der Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 auf (CP-CML ohne T315I: n=30 [96,8 %]; CP-CML mit T315I: n=11 [91,7 %]; Tabelle 4-48). Der Zeitraum von der Diagnose bis zur ersten Gabe von Ponatinib war in der Subgruppe ohne T315I-Mutation durchschnittlich länger als in der Subgruppe mit T315I-Mutation (8,4 Jahre [SD 5,1] vs. 5,3 Jahre [SD 4,8]). In der Subgruppe ohne T315I-Mutation hatten bereits alle Patienten Therapieerfahrungen mit anderen TKI. Lediglich ein Patient (3,2 %) wurde zuvor mit nur einem anderen TKI behandelt, 8 (25,8 %) bzw. 22 (71,0 %) Patienten waren bereits mit 2 bzw. mindestens 3 TKI vorbehandelt worden (Tabelle 4-48). In der Subgruppe der Patienten mit T315I-Mutation hatten 8 (66,7 %) bereits 2 vorangegangene Therapien mit TKI durchlaufen, in 4 Fällen (33,3 %) waren mindestens drei TKI verabreicht worden. Eine Intoleranzentwicklung gegenüber Dasatinib oder Nilotinib wurde bei 9 (32,1 %) Patienten der Subgruppe ohne T315I-Mutation und 3 (25,0 %) Patienten mit T315I-Mutation verzeichnet.

Charakteristika der Patienten in Studie AP24534-10-201 nach T315I-Mutationsstatus

Die Patienten der Subgruppe CP-CML ohne T315I-Mutation (R/I, n=203) waren durchschnittlich 59,2 (SD 14,3) Jahre alt, in den Subgruppen AP-CML ohne T315I-Mutation (R/I, n=65) und BP-CML ohne T315I-Mutation (R/I, n=38) betrug das mittlere Alter 55,4 (SD 14,6) bzw. 52,9 (SD 15,5) Jahre (Tabelle 4-47). In den Subgruppen CP-CML ohne T3415I-Mutation (R/I) und AP-CML ohne T315I (R/I) war die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten weiblich (CP-CML ohne T3415I-Mutation [R/I]: n=108 [53,2 %] vs. n=95 [46,8 %]; AP-CML ohne T3415I-Mutation [R/I]: n=40 [61,5 %] vs. n=25 [38,5 %]). In der Subgruppe BP-CML ohne T315I (R/I) lag der Anteil an Männern bei 25 (65,8 %) gegenüber 13 (34,2 %) Frauen (Tabelle 4-47).

Weiterhin wiesen die Patienten aller Subgruppen ohne T315I -Mutation (R/I) mehrheitlich einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 auf (Tabelle 4-48). Lediglich bei 4 (2,0 %) CP-CML-Patienten ohne T315I (R/I), 7 (10,8 %) AP-CML-Patienten ohne T315I (R/I) und 11 (28,9 %) BP-CML-Patienten ohne T315I (R/I) lag der ECOG-Performance-Status bei 2. Die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib betrug in der Subgruppe CP-CML ohne T315I-Mutation (R/I) im Mittel 8,7 (SD 5,7) Jahre, wohingegen bei den Patienten in der Subgruppe AP-CML ohne T315I-Mutation (R/I) bereits durchschnittlich 9,3 (SD 6,7) Jahre vergangen waren. Die BP-CML-Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) erhielten im Durchschnitt nach 6,4 (SD 5,7) Jahren die erste Dosis Ponatinib. Der Anteil an Patienten, die Resistenzen gegenüber Dasatinib oder Nilotinib entwickelt hatten, lag bei 81,3 % (n=165, CP-CML ohne T315I [R/I]), 92,3 % (n=60, AP-CML ohne T315I [R/I]) und 94,7 % (n=36, BP-CML ohne T315I [R/I]; Tabelle 4-48). Demgegenüber wurden bei 18,7 % (n=38, CP-CML ohne T315I [R/I]), 7,7 % (n=5, AP-CML ohne T315I [R/I]) und 5,3 % (n=2, BP-CML ohne T315I [R/I]) der Patienten eine Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib festgestellt. Alle Patienten der Subgruppen ohne T315I-Mutation (R/I) wurden zuvor bereits mit mindestens einem TKI behandelt (Tabelle 4-48). Am höchsten war dabei der Anteil an Patienten, die bereits mit mindestens 3 TKI vortherapiert wurden (CP-CML ohne T315I [R/I]: n=136 [67,0 %]; AP-CML ohne T315I [R/I]: n=42 [64,6 %]; BP-CML ohne T315I [R/I]: n=27 [71,1 %]).

In den Subgruppen mit T315I-Mutation (R/I) lag der Altersdurchschnitt der BP-CML-Patienten mit 45,9 (SD 17,5) Jahren am niedrigsten. Die Patienten der Subgruppen CP-CML mit T315I-Mutation (R/I) und AP-CML mit T315I-Mutation (R/I) waren im Mittel 52,7 (SD 16,7) bzw. 54,1 (SD 16,4) Jahre alt (Tabelle 4-47). Der Anteil an Frauen war in den Subgruppen CP-CML mit T315I-Mutation (R/I) und AP-CML mit T315I-Mutation (R/I) im Vergleich zu den Männern niedriger (CP-CML mit T3415I-Mutation [R/I]: 25,0 % vs. 75,0 %; AP-CML mit T3415I-Mutation [R/I]: 38,9 % vs. 61,1 %). In der Subgruppe BP-CML mit T315I-Mutation (R/I) waren beiden Geschlechter mit je 50 % gleichmäßig vertreten.

Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn lag bei sämtlichen Patienten der Subgruppen CP-CML mit T315I-Mutation (R/I, n=64) und AP-CML mit T315I-Mutation (R/I, n=18) bei 0 oder 1. In der Subgruppe BP-CML mit T315I-Mutation (R/I) lag der Anteil an Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und 2 bei je 8 (je 33,3 %). Patienten mit T315I-Mutation (R/I) in den Subgruppen CP-CML und AP-CML erhielten ihre erste Dosis Ponatinib durchschnittlich 5,7 (SD 4,1) und 7,5 (SD 4,7) Jahre nach der Diagnose. In der Subgruppe BP-CML mit T315I-Mutation (R/I) betrug der Zeitraum im Mittel 4,1 (SD 4,2) Jahre (Tabelle 4-48). Die Untersuchung auf Resistenz oder Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib ergab, dass die Patienten mehrheitlich Resistenzen aufwiesen (CP-CML mit T315I [R/I]: n=50 [78,1 %]; AP-CML mit T315I [R/I]: n=14 [77,8 %]; BP-CML mit T315I [R/I]: 23 [95,8 %]). In den Subgruppen CP-CML mit T315I (R/I) und AP-CML mit T315I (R/I) waren 1,6 % (n=1) und 5,6 % (n=1) der Patienten intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib. Unter den BP-CML-Patienten mit T315I-Mutation (R/I) wurde kein Intoleranzfall festgestellt. Vortherapien mit TKI hatten alle Patienten der Subgruppen mit T315I-Mutation (R/I) erhalten. Unter den CP-CML-Patienten hatte die Mehrheit Erfahrung mit 2 (n=27 [42,2 %]) oder mindestens 3 (n=26 [40,6 %]) vorangegangenen TKI. Unter den AP-CML-Patienten mit T315I-Mutation (R/I) wurden 6 (33,3 %) bzw. 9 (50,0 %) Patienten mit 2 oder mindestens 3 TKI vorbehandelt. In der Subgruppe BP-CML mit T315I-Mutation (R/I) lag der Anteil an Patienten, welche bereits mit 2 bzw. mindestens 3 TKI vorbehandelt wurden, bei 54,2 % (n=13) bzw. 41,7 % (n=10).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Während die Studie AP24534-07-101 ausschließlich in USA Patienten rekrutierte, wurde die Studie AP24534-10-201 (PACE) an 66 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea und den USA durchgeführt. In Deutschland waren fünf Studienzentren an der Studie beteiligt, in denen 38 Patienten behandelt wurden.

Systematischer Review

Tabelle 4-51: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie		Studiendesign	Studienlaufzeit	Land	Relevante Patienten (n/N)	Krankheit	Linie	Behandlung		Follow-up (Monate)	Medianes Alter (Jahre, Spanne)	Männlich (%)
NCT/Acronym	Publikation							Arm 1	Arm 2			
NCT00101595 (START-L)	Cortes 2008 [Cortes 2008]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	01/2005-12/2007[a]	international	48/48	LBP-CML	2L	Dasa	n. a.	12	49,5 (17–73)	52%
	Ottmann 2007 [Ottmann 2007]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	01/2005-12/2007[a]	international	36/36	Ph+ ALL	2L	Dasa	n. a.	8	46 (15-85)	64%
NCT00101647 (START-A)	Apperley 2009 [Apperley 2009]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	12/2004-03/2008[a]	international	161/174	AP-CML	2L	Dasa	n. a.	14,1	57 (22-86)[b]	55%[b]
NCT00101816 (START-B)	Cortes 2008 [Cortes 2008]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	12/2004-03/2008	international	109/109	MBP-CML	2L	Dasa	n. a.	12	55 (21–81)	58%
NCT00103844	Kantarjian 2009 [Kantarjian 2009]	Offene randomisierte Studie	02/2005-11/2007	international	49/150	CP-CML	2L	Im-HD	Dasa (NR)	26	51 (24-80)	45%
	Nct 2005 [ClinicalTrials.gov 2005]	Offene randomisierte Studie	02/2005-03/2008	international	49/150	CP-CML	2L	Im-HD	Dasa (NR)	24	50 (13,6)[c]	45%
NCT00123474	Shah 2016 [Shah 2016]	Offene randomisierte Studie	07/2005-07/2014[a]	international	248/670	CP-CML	2L	Dasa 100 mg QD	Dasa 50 mg BID	84	n. a.	n. a.
NCT00261846	Brümmendorf 2016 [Brummendorf 2016]	Interventionelle einarmige Phase-I/II-Studie	01/2006[a]-05/2013 (Datenschnitt)	international	196/286	CP-CML	2L	Bosu	n. a.	43,6	50,5 (18,0–86,0)	58%
	Cortes 2016 [Cortes 2016a]	Interventionelle einarmige Phase-I/II-Studie	01/2006[a]-05/2014 (Datenschnitt)	international	64/119	CP-CML	3L	Bosu	n. a.	48	56 (20–79)[b] Im+Dasa-R: 56 (23–76) Im+Nilo-R: 53 (20–73)	45%[b] Im+Dasa-R: 47% Im+Nilo-R: 54%
	Gambacorti-Passerini 2014 [Gambacorti-Passerini 2014]	Interventionelle einarmige Phase-I/II-Studie	01/2006[a]-03/2011 (Datenschnitt)	international	132/288	CP-CML	2L	Bosu	n. a.	30,5	53 (18-91)[b]	53%[b]

Studie		Studiendesign	Studienlaufzeit	Land	Relevante Patienten (n/N)	Krankheit	Linie	Behandlung		Follow-up (Monate)	Medianes Alter (Jahre, Spanne)	Männlich (%)
NCT/Acronym	Publikation							Arm 1	Arm 2			
NCT00264160 (CAMN107AIL01) NCT00302016 (ENACT)	Koren-Michowitz 2010 [Koren-Michowitz 2010]	Retrospektive Analyse einer Fallserie (CAMN107AIL01; expanded access program) und eine interventionelle einarmige Phase-II-Studie (ENACT)	05/2006-08/2009[a] 01/2006-11/2008[a]	Israel Europa	66/88	AP-CML BP-CML CP-CML	≥2L	Nilo	n. a.	14,6	60 (23-85)[b]	38%[b]
NCT00320190	Nct 2006 [ClinicalTrials.gov 2006]	Offene randomisierte Studie	08/2006-01/2010	international	32/52	CP-CML	2L	Dasa	Im-HD	12	Dasa: 45,5 (14,83)[c] Im: 53,2 (14,24)[c]	Dasa: 68% Im: 77%
NCT00384228	Le Coutre 2012 [le Coutre 2012]	Interventionelle einarmige Phase-I/II-Studie	05/2005-01/2007[a]	international	109/137	AP-CML	2L	Nilo	n. a.	24	57 (22-82)[b]	55%[b]
NCT00471497 - extension	Hughes 2014 [Hughes 2014]	Offene randomisierte Studie	07/2007-07/2011[a]	international	24/54	CP-CML	2L	Nilo	n. a.	19	n. a.	n. a.
NCT00529763	Huang 2018 [Huang 2018]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	03/2008-2013	China	84/140	AP-CML CP-CML	2L	Dasa	n. a.	48	CP: 42,8±11,3 AP: 39,5±10,5	CP: 61% AP: 60%
NCT00660920 (AP24534-07-101)	Cortes 2012 [Cortes 2012]	Interventionelle einarmige phase I study	06/2008-10/2011 (Datenschnitt)	USA	60/81	AP-CML BP-CML CP-CML	≥2L	Pona[d]	n. a.	14	55 (27–85)	49%
	Mauro 2016 [Mauro 2016]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	06/2008[a]- 02/2015 (Datenschnitt)	USA[a]	60/81	AP-CML BP-CML CP-CML	≥ 3L	Pona[d]	n. a.	53,1	55	n. a.
NCT00866736	Inokuchi 2014 [Inokuchi 2014]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	03/2009-06/2012[a]	Japan	31/50	CP-CML	2L	Dasa	n. a.	12	57 (16-74)[e]	67%[e]
NCT01207440 (PACE)	Cortes 2018 [Cortes 2018]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	09/2010-02/2017	international	106/449	AP-CML BP-CML CP-CML (T315I-Mutation)	≥2L	Pona	n. a.	60	60 (18-94)[b]	53%[b]

Studie		Studiendesign	Studienlaufzeit	Land	Relevante Patienten (n/N)	Krankheit	Linie	Behandlung		Follow-up (Monate)	Medianes Alter (Jahre, Spanne)	Männlich (%)
NCT/Acronym	Publikation							Arm 1	Arm 2			
NCT01207440 (PACE) n. a. (EBMT registry)	Nicolini 2017 [Nicolini 2017]	Interventionelle einarmige Phase-II-Studie	09/2010-01/2019[a] 2000-2010	international	22/518	Ph+ ALL (T315I-Mutation)	≥2L	Pona	ASZT (NR)	48	64 (37-69)[f]	64%
n. a.	Binotto 2018 [Binotto 2018]	Retrospektive Fallserie	n. a.	Italien	55/62	CP-CML	≥2L	Pona[g]	n. a.	32,4[h]	57,5 (27,9-87,3)[b]	53%[b]
n. a.	Breccia 2015 [Breccia 2015]	Retrospektive Fallserie	n. a.	Italien	40/82	CP-CML	2L	Nilo	n. a.	48	51 (22-84)[b]	59%[b]
n. a.	Breccia 2018 [Breccia 2018]	Retrospektive Fallserie	n. a.	n. a.	26/29	CP-CML	2L	Pona[g]	n. a.	12	54 (32-72)[b]	59%[b]
n. a.	Chansung 2016 [Chansung 2016]	Prospektive Fallserie	n. a.	Thailand	68/104	CP-CML	2L	Nilo	n. a.	24	46 (16-79)[b]	58%[b]
n. a.	de Lima 2014 [de Lima 2014]	Prospektive Fallserie	09/2009-09/2010[i]	Brasilien	48/118	CP-CML	2L, 3L	Im-HD 2L	Nilo (3L) Dasa (3L; NR)	36,6[h]	51,2±13,4[c]	53%[b]
n. a.	Garcia-Gutierrez 2019 [Garcia-Gutierrez 2019]	Retrospektive Fallserie	11/2011-01/2016	Spain, Großbritannien	29/62	AP-CML BP-CML CP-CML	4L	Bosu	n. a.	14,3	53 (21-89)[b] Im+Nilo-I+Dasa-R: 57 (50-64) Im+Nilo-R+Dasa-R: 48 (23-73) Im+Nilo-R+Dasa-I: 48 (25-68)	51%[b] Im+Nilo-I+Dasa-R: 50% Im+Nilo-R+Dasa-R: 57% Im+Nilo-R+Dasa-I: 28%
n. a.	Garg 2009 [Garg 2009]	Retrospektive Kohortenstudie	09/2004-07/2008	USA	34/48	AP-CML BP-CML CP-CML	2L, 3L	Nilo (2L) Dasa[j] (3L)	Dasa (2L; NR) Nilo (3L; NR)	13	53 (18-70)	n. a.
n. a.	Hussain 2015 [Hussain 2015]	Retrospektive Kohortenstudie	10/2010-10/2011	Pakistan	82/82	AP-CML BP-CML CP-CML	2L	Nilo	n. a.	36	38,9 (12.2)[c]	74%

Studie		Studiendesign	Studienlaufzeit	Land	Relevante Patienten (n/N)	Krankheit	Linie	Behandlung		Follow-up (Monate)	Medianes Alter (Jahre, Spanne)	Männlich (%)
NCT/Acronym	Publikation							Arm 1	Arm 2			
n. a.	Luciano 2017 [Luciano 2017]	Retrospektive Fallserie	n. a.	Italien	49/49	AP-CML BP-CML CP-CML	≥2L	Pona[g]	n. a.	15,4	55 (19-78)	53%
n. a.	Tiribelli 2013 [Tiribelli 2013]	Retrospektive Kohortenstudie	n. a.	Italien	76/76	CP-CML	2L	Dasa	n. a.	21,4	Not mutated: 61 (49-80)[k] mutated: 62 (46-78)[k]	Not mutated: 43% mutated: 53%
n. a.	Xu 2015 [Xu 2015]	Retrospektive Kohortenstudie	02/2001-02/2014	China	10/93	AP-CML	3L	Dasa	Nilo (NR)	65	39 (20-65)[l]	76%[l]

ASZT: allogene Stammzelltransplantation; AP: akzelerierte Phase; Bosu: Bosutinib; BID: zweimal täglich; BP: Blastenkrise; CML: chronisch myeloische Leukämie ; CP: chronische Phase; Dasa: Dasatinib; HD: hohe Dosis; I: intolerant; Im: Imatinib; L: Therapielinie; LBP: lymphoide Blastenkrise; MBP: myeloide Blastenkrise; n: Gruppengröße (Anzahl an Patienten mit Ereignissen); N: totale Anzahl an Patienten; n. a.: nicht anwendbar; Nilo: Nilotinib; NR: nicht relevant (nicht in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien); Pona: Ponatinib; R: resistant

[a]Quelle: ClinicalTrials.gov; [b]Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation; [c]Mittelwert (SD); [d]Dosierung von 2-60 mg; [e]Basiert auf n=36 Imatinib-resistenten, ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten; [f]Median (IQR). [g]Dosierung von 15 mg, 30 mg and 45 mg (45 mg ist die empfohlene Dosis); [h]Mediane Behandlungsdauer; [i]Rekrutierungszeitraum. [j]Dosierung von 50-240 mg (3% der Patienten erhielten >140mg); [k]Medianes Alter bei Diagnose; [l]Angabe bezogen auf alle Patienten, die ein TKI der 2. Generation erhielten (n=33)

Alle in den Review eingeschlossenen Studien berichteten über Ergebnisse zum Einsatz von TKI in der zweiten Therapielinie oder darüber hinaus. In den relevanten Behandlungsarmen wurden Dasatinib (n=11) und Nilotinib (n=9) am häufigsten untersucht, gefolgt von Ponatinib (n=5), Imatinib (n=3) und Bosutinib (n=2) (Tabelle 4-51). In elf Studien wurden Patienten mit AP-CML, in zehn Studien Patienten mit BP-CML und in 21 Studien Patienten mit CP-CML untersucht. Lediglich zwei Studien berichteten über Ergebnisse bei Ph+ ALL-Patienten. Siebzehn Studien berichteten über Ergebnisse zu Mortalität/Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zu den Wirksamkeitsendpunkten MMR und Progression zur Blastenkrise wurden in 18 bzw. vier Studien beschrieben.

Der Sicherheitsendpunkt UE (CTCAE-Grad 3/4) und die Notwendigkeit einer Dosisreduktion wurden in zwei bzw. sechs Studien beschrieben. Aufgrund fehlender Daten über die Gesamtzahl an UE CTCAE-Grad 3/4 wurde vom ursprünglichen SAP abgewichen und jegliche Daten über UE CTCAE-Grad 3/4 extrahiert. Nach erneuter Durchsicht der eingeschlossenen Studien hinsichtlich UE CTCAE-Grad 3/4, spezifiziert nach Art der UE, konnten in das Bayes'sche Modell schließlich neun Studien einbezogen werden.

Insgesamt wurden fast 2.000 Patienten mit Resistenz gegen den vorherigen TKI aus 30 Behandlungsarmen analysiert. Die Stichprobengrößen variierten zwischen zehn und mehr als 200 Patienten mit einer medianen Follow-up-Dauer für die analysierten Endpunkte von acht bis 84 Monaten. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 38,9 und 64 Jahren, und 38 % bis 77 % der Patienten waren Männer. Zwei Studien (mit dem TKI Ponatinib) berichteten die relevanten Endpunkte für ≥ 10 Patienten mit T315I-Mutation.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Zulassungsstudien

Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AP24534-07-101	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
AP24534-10-201 (PACE)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die beiden Studien wird insgesamt als hoch bewertet, da es sich um einarmige, nicht vergleichende Kohortenstudien handelt. Damit entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Systematischer Review

Ein großer Teil der Studien zeigte ein hohes Verzerrungsrisiko, das durch einen Mangel an Randomisierung und Verblindung verursacht wurde (Tabelle 4-53). Weitere Einschränkungen waren eine unvollständige Berichterstattung über die Endpunkte Todesfälle, MMR sowie Sicherheit und Nichteinhaltung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips.

Tabelle 4-53: Synopse der methodischen Qualität: Bewertung der einzelnen Qualitätselemente für jede eingeschlossene Studie

	Randomisierung	**Verdeckte Zuteilung**	**Verblinding der Teilnehmer und behandelnden Personen**	**Verblinding der Endpunkterheber**	**Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung**	**Selektive Berichterstattung**	**Anderer Bias**
NCT00101595; CA180-015; START-L Cortes et al. 2008, LBP							
NCT00101595; CA180-015; START-L Ottmann et al. 2007							
NCT00101647; CA180-005; START-A Apperley et al. 2009							
NCT00101816; CA180-006; START-B Cortes et al. 2008, MBP							
NCT00103844; CA180-017; START-R Kantarjian et al. 2009							
NCT00103844; CA180-017; START-R Nct 2005							
NCT00123474 Shah et al. 2016							
NCT00261846 Brümmendorf et al. 2016							
NCT00261846 Cortes et al. 2016							
NCT00261846 Gambacorti-Passerini et al. 2014							

	Randomisierung	**Verdeckte Zuteilung**	**Verblinding der Teilnehmer und behandelnden Personen**	**Verblinding der Endpunkterheber**	**Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung**	**Selektive Berichterstattung**	**Anderer Bias**
NCT00264160; CAMN107AIL01 Koren-Michowitz et al. 2010							
NCT00302016; ENACT Koren-Michowitz et al. 2010							
NCT00320190 Nct 2006							
NCT00384228 Le Coutre et al. 2012							
NCT00471497 Hughes et al. 2014							
NCT00529763 Huang et al. 2018							
NCT00660920; AP24534-07-101 Cortes et al. 2012							
NCT00660920; AP24534-07-101 Mauro et al. 2016							
NCT00866736 Inokuchi et al., 2014							
NCT01207440, PACE Cortes et al. 2018							
NCT01207440, PACE Nicolini et al. 2017							
Binotto et al. 2018							
Breccia et al. 2015							
Breccia et al. 2018							
Chansung et al. 2016							

	Randomisierung	**Verdeckte Zuteilung**	**Verblinding der Teilnehmer und behandelnden Personen**	**Verblinding der Endpunkterheber**	**Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung**	**Selektive Berichterstattung**	**Anderer Bias**
de Lima et al. 2014							
Garcia-Gutierrez et al. 2019							
Garg et al. 2009							
Hussain et al. 2015							
Luciano et al. 2017							
Tiribelli et al. 2013							
Xu et al. 2015							
Grün: niedriges Biasrisiko; Gelb: unklares Biasrisiko; Rot: hohes Biasrisiko							

Die *Funnel Plots* für die beiden zentralen Endpunkte Todesfälle und MMR zeigten jeweils eine hohe Heterogenität in einer geringen Anzahl an Studien, aber keinen Publikationsbias (Abbildung 4). Die Punkte sollten idealerweise gleichmäßig innerhalb des Dreiecks verteilt sein. Zu beachten ist, dass Punkte, die sich aus Studien mit 0-Ereignissen ergeben, mit Vorsicht behandelt werden sollten, da in diesem Fall der logisch transformierte Anteil nicht existiert, weshalb Nuller-Ereignisse durch 0,5 ersetzt werden.

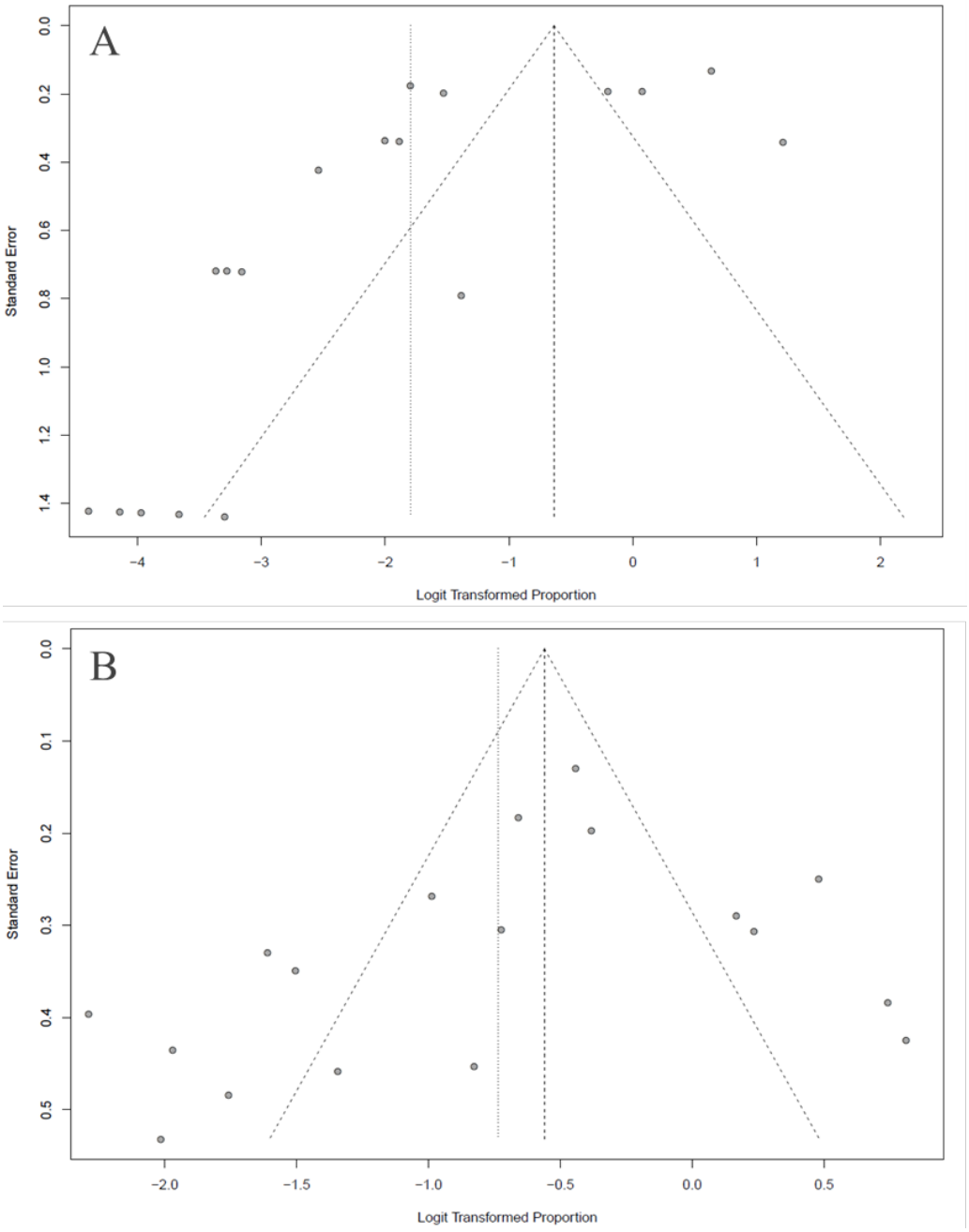

Abbildung 4: *Funnel Plots* der Studien, die Todesfälle (A) und MMR (B) berichten

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Molekulares Ansprechen**		**Progression in die Blastenkrise**
		Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	**Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)**	
AP24534-07-101	(ja; Todesfälle)	ja	ja	ja
AP24534-10-201 (PACE)	ja	ja	ja	ja
Systematischer Review	ja	ja	nein	ja
Studie	**Sicherheit**			
	UE, SUE, Abbruch aufgrund von UE		**Notwendigkeit einer Dosisreduktion**	**Übersicht der häufigsten AE**
AP24534-07-101	ja		ja	ja
AP24534-10-201 (PACE)	ja		ja	ja
Systematischer Review	ja		ja	nein

In den folgenden Abschnitten werden Daten zu folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
  - Todesfälle
  - Rate Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)
  - medianes Gesamtüberleben
- Morbidität
  - gutes molekulares Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR)
  - Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)
  - Progression in die Blastenkrise
- Sicherheit und Verträglichkeit
  - unerwünschte Ereignisse (UE)
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest* [AESI]/*Serious Adverse Event of Special Interest* [SAESI])
- Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT)

Die Auswahl der Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung bisheriger Beschlüsse und Tragender Gründe des G-BA in den Indikationen CML und ALL [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017c, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018c, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018d, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019d]. Darin wurden die Endpunkte zum Ansprechen, die üblicherweise in den entsprechenden Zulassungsstudien herangezogen werden, um die Wirksamkeit zu bewerten, zwar als grundsätzlich patientenrelevant gewertet. Der G-BA bemängelte jedoch, dass die Erhebung der Endpunkte nicht symptombezogen erfolgte, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Aufgrund fehlender Validierung als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte wurden Endpunkte zum Ansprechen in den entsprechenden Beschlüssen nur ergänzend dargestellt, und es wurde aus ihnen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet. Die Erhebung und Bewertung eines Ansprechens erfolgen per definitionem und nach internationalen Standards auf der Grundlage von Laborwerten [Hochhaus 2020]. Daher wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung des hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens verzichtet. Allerdings werden das Erreichen und die Dauer eines guten molekularen Ansprechens (MMR [MR^3]) berichtet, da es den zentralen Marker für die Feststellung von Anzeichen einer Krankheitsprogression darstellt, und bei Verlust der MMR eine Umstellung der Therapie erfolgen muss, um eine Progredienz der Erkrankung zu vermeiden [Hochhaus 2018, Hochhaus 2017c, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020a]. Ein frühes molekulares Ansprechen korreliert mit dem Gesamtüberleben (OS) und dem Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens, während signifikante Erhöhungen von BCR-ABL1-Transkriptlevels ein frühes Zeichen für ein Therapieversagen oder eine reduzierte Compliance sind [Hanfstein 2014].

Daten zur Transplantierbarkeit werden auch im vorliegenden Modul 4B nicht präsentiert, da weder Leitlinien noch GMALL-Protokoll (*German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*) eine Gabe von Ponatinib in Vorbereitung einer Stammzelltransplantation vorsehen [Gökbuget 2018].

Die in den Studien *a priori* ausgewählten AESI unterscheiden sich voneinander, da basierend auf den Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ponatinib die Liste der AESI im Laufe der Zeit ergänzt wurde und die im Dossier dargestellten Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten

durchgeführt wurden. Für das vorliegende Dossier wurden alle in den beiden Studien spezifizierten AESI jeweils für beide Studien ausgewertet.

Im Gegensatz zum Vorgängerdossier wird im vorliegenden Dossier auf einen historischen Vergleich verzichtet. Um die Effektgrößen der einarmigen Studien und insbesondere die Sicherheitsdaten besser einordnen zu können, wurde ein systematischer Review durchgeführt, der im vorliegenden Modul eingehend beschrieben ist.

Da Ponatinib der einzig wirksame TKI bei Patienten mit einer T315I-Mutation ist, liegt der Hauptfokus des Dossiers auf der Differenzierung der unterschiedlichen Krankheitsphasen sowie der Ph+ ALL einerseits und der Differenzierung von Patienten mit und ohne T315I-Mutation andererseits. Daher wurden die *a priori* geplanten Subgruppenanalysen, die zu Response-Endpunkten durchgeführt worden waren, hier nicht berichtet. Die Ergebnisse der Studie AP24534-10-201 (PACE) wurden jedoch für jeden Endpunkt (mit Ausnahme der einzelnen SOC und PT) und jede Krankheitsphase jeweils für alle Patienten sowie Patienten mit und ohne T315I-Mutation separat dargestellt [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020a]. Eine Übersicht der Interaktionsterme findet sich in Tabelle 4-72. Zu allen Wirksamkeitsendpunkten wurden Konfidenzintervalle berechnet. Außerdem wurden sowohl bei den Wirksamkeits- als auch Sicherheitsauswertungen für die Subgruppen die Konfidenzintervalle berechnet, um eventuelle Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation bewerten zu können.

4.3.2.3.3.1 Zulassungsstudien

Endpunkt „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 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertungen erhoben. Diese umfassten sämtliche Todesfälle, die im Verlauf der aktiven Studienphase, bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, auftraten. Sofern eine Autopsie durchgeführt wurde, wurden diese Ergebnisse im Patientenerhebungsbogen dokumentiert. Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage, ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation. Sicherheitsbewertungen erfolgten etwa 30 Tage (d. h. nach mindestens 21 Tagen und maximal 42 Tagen) nach der letzten Dosis Ponatinib. Die Informationen konnten auch im Rahmen der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten erhoben werden. Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
AP24534-10-201 (PACE)	Als Maß für die Mortalität wurde das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) herangezogen. Dieses war definiert als Zeitintervall ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod, zensiert zum letzten Datum an dem bekannt war, dass

Studie	Operationalisierung
	der Patient noch lebte. Im Rahmen der Nachbeobachtung nach Behandlungsende wurden die Überlebensdaten alle 12 Wochen (±2 Wochen) ab der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Zeitpunkt erhoben, an dem der Prüfarzt/Patient entschied, die Behandlung abzubrechen, je nachdem was sich später ereignete, und bis zu 96 Monate ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte Patient einer Behandlung zugeteilt worden war. Die Daten wurden im Rahmen einer Visite oder über telefonischen Kontakt erfasst. Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis. Das OS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Ferner wurden das mediane OS (Wochen) sowie die Spanne berechnet. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, welche einer der Kohorten A bis F zugeordnet worden waren und mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten. Patienten, bei denen bestätigt worden war, dass sie keine durch direkte Sequenzierung nachweisbare T315I-Mutation aufwiesen und die nicht resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (d. h. die nur mit Imatinib oder einem anderen TKI behandelt worden waren), wurden keiner Kohorte zugeordnet und nicht in die *Treated*-Population einbezogen, sondern separat analysiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Bei den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Gesamtüberleben) in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI)]**
Todesfälle, medianes OS			
AP24534-07-101			
CP-CML	43	3 (7,0) [1,5; 19,1]	n. e.
ohne T315I[b]	31	3 (9,7) [2,0; 25,8]	n. e.
mit T315I[c]	12	0 (0) [0,0; 26,5]	n. e.
Interaktionstest (p-Wert)		0,5478	0,1722
AP-CML	9	3 (33,3) [7,5; 70,1]	165,0 [30,9; 213,6]
BP-CML	8	5 (62,5) [24,5; 91,5]	12,0 [4,4; 22,0]
AP24534-10-201 (PACE)			
CP-CML	267	59 (22,1) [17,3; 27,6]	n. e.
ohne T315I (R/I)[d]	203	41 (20,2) [14,9; 26,4]	n. e.
mit T315I[e]	64	18 (28,1) [17,6; 40,8]	n. e.
Interaktionstest (p-Wert)		0,2259	0,2444
AP-CML	83	39 (47,0) [35,9; 58,3]	241,3 [140,0; n. e.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	30 (46,2) [33,7; 59,0]	241,3 [138,4; n. e.]
mit T315I[e]	18	9 (50,0) [26,0; 74,0]	263,9 [40,1; 306,1]
Interaktionstest (p-Wert)		0,7957	0,6048
BP-CML	62	54 (87,1) [76,1; 94,3]	29,9 [17,0; 40,6]
ohne T315I (R/I)[d]	38	32 (84,2) [68,7; 94,0]	26,6 [14,1; 54,1]
mit T315I[e]	24	22 (91,7) [73,0; 99,0]	29,9 [14,9; 46,1]
Interaktionstest (p-Wert)		0,4675	0,4337

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI)]**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutationen hatten (n=15) oder bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde (n=13) oder keine Sequenzierung durchgeführt wurde (n=3). c: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn. d: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn. e: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde. AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie CP: chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechnet/nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; R/I: resistent/intolerant Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]			

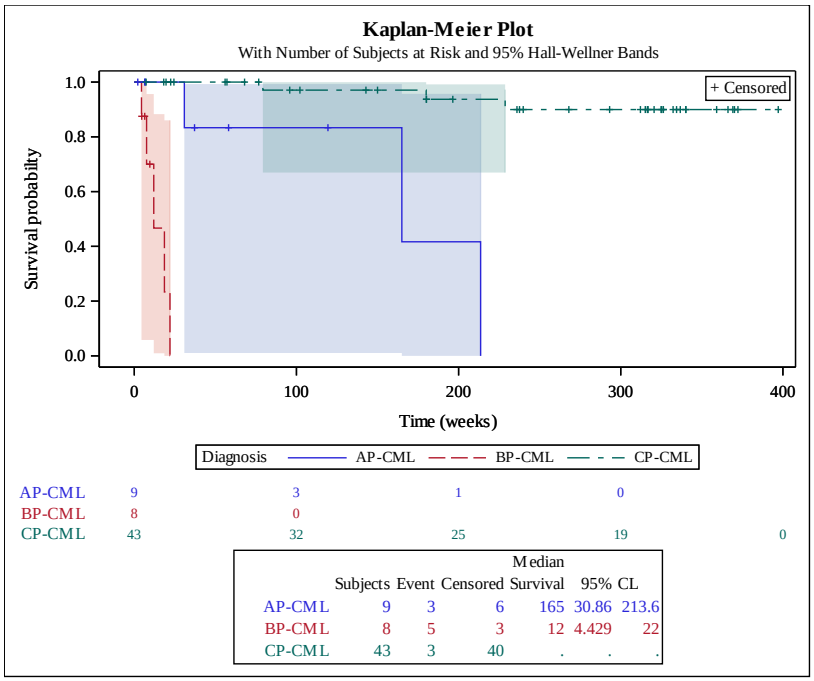

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

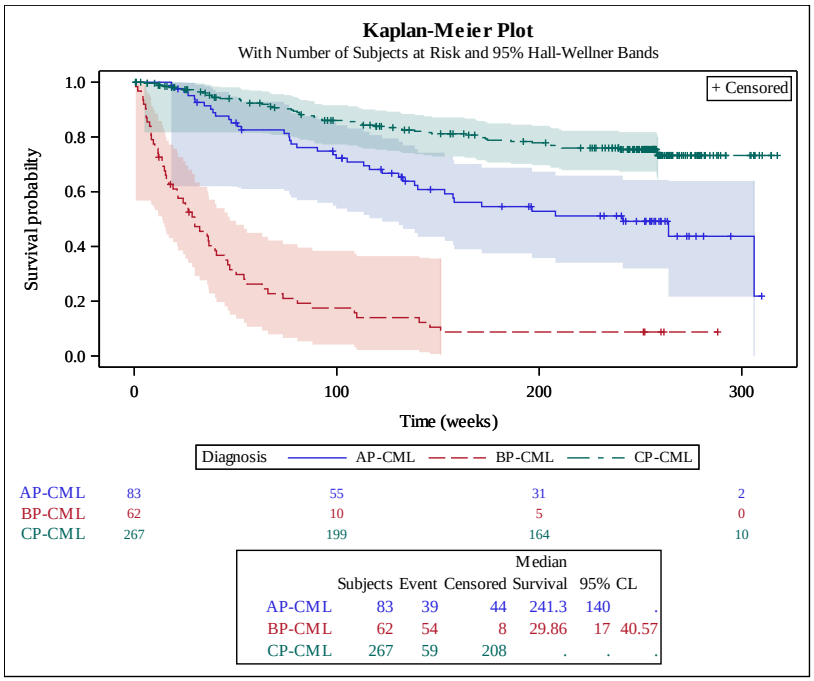

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

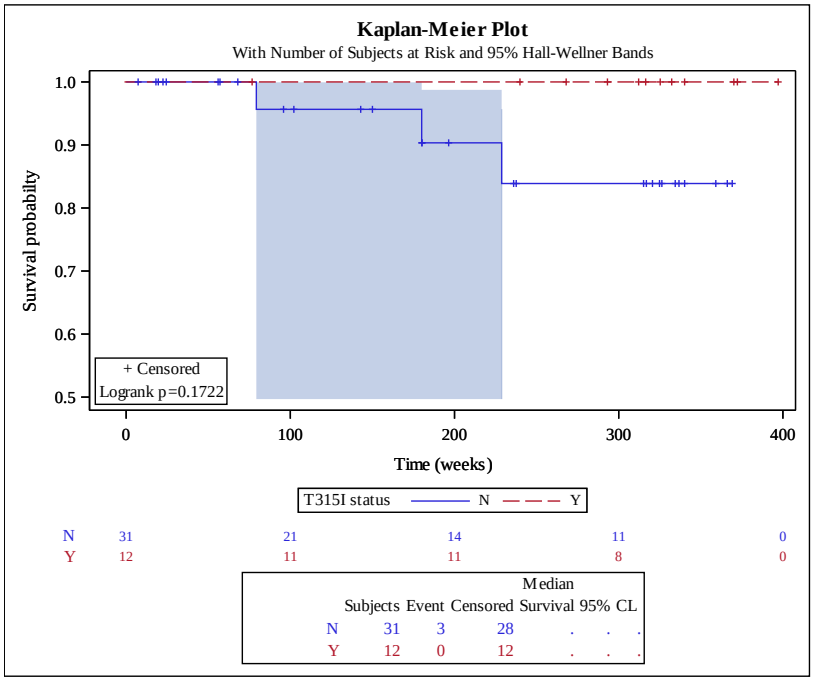

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

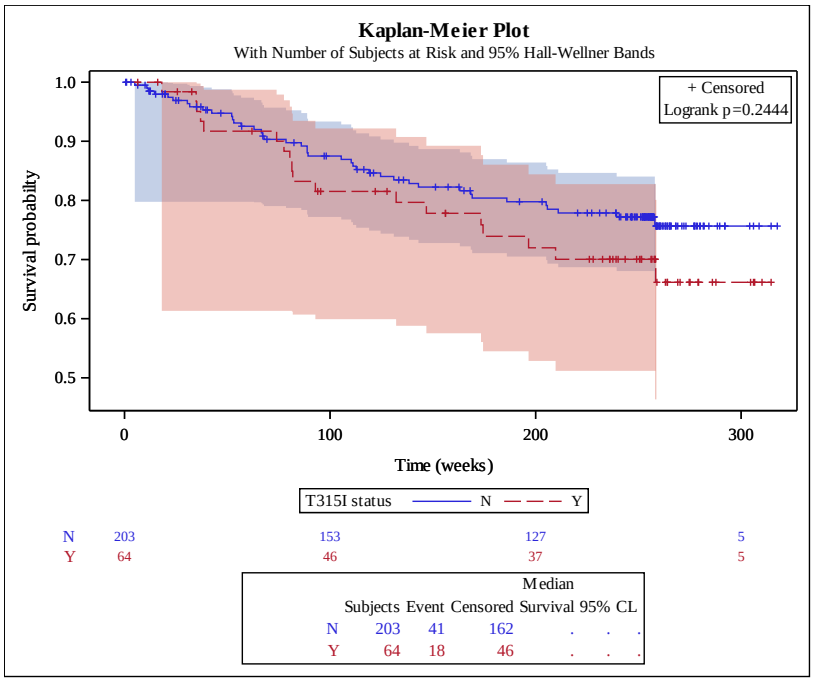

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

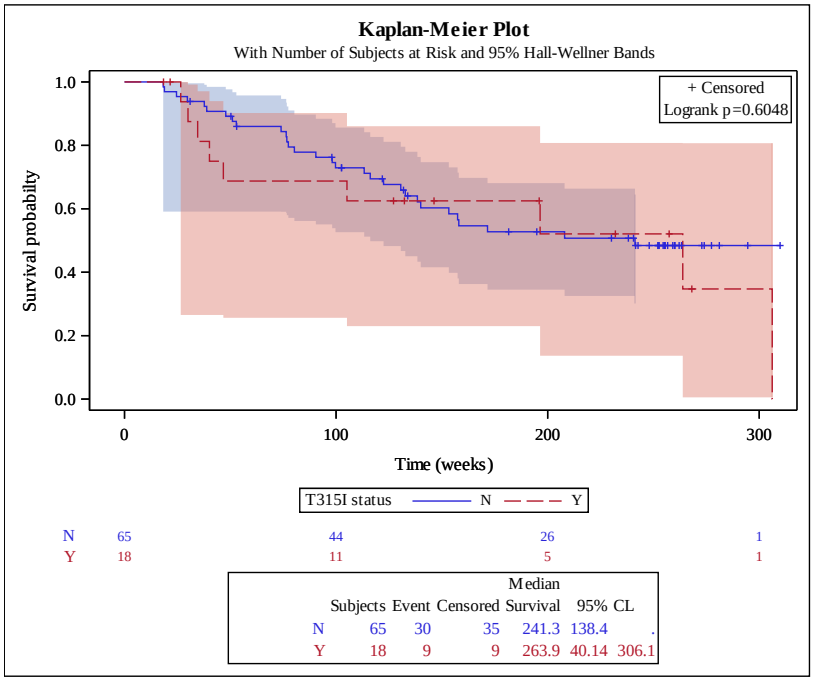

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der AP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

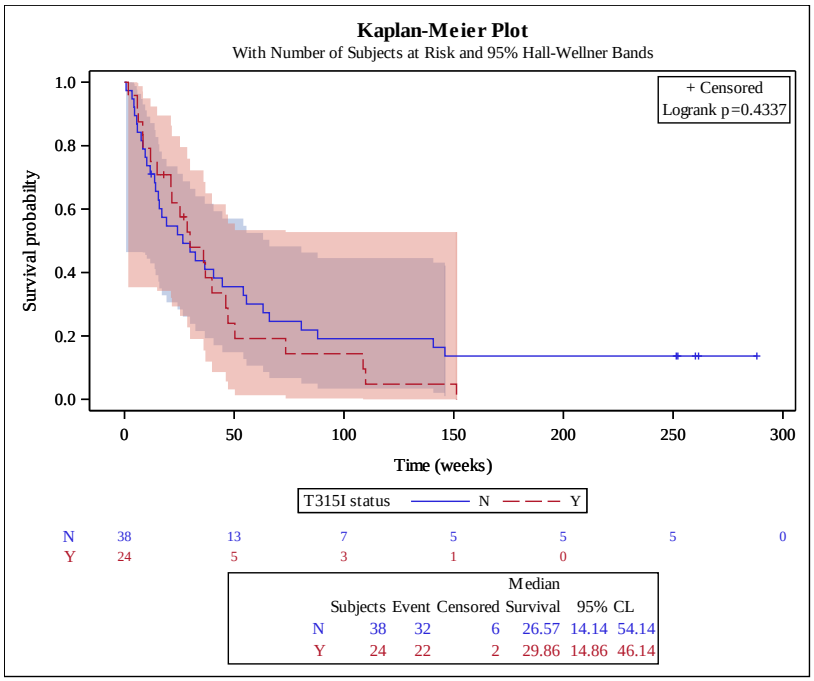

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der BP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

CP-CML-Population

AP24534-07-101

In der CP-CML-Population der Studie AP24534-07-101 verstarben insgesamt 7,0 % (n=3) der Patienten unter Ponatinib-Therapie, wobei das mediane OS nicht erreicht wurde (Tabelle 4-56; Abbildung 5). Bei den drei Patienten lag keine T315I-Mutation vor, wobei auch in dieser Population das mediane OS nicht erreicht wurde (Abbildung 7; mediane *Follow-up*-Zeit CP-CML-Population: 241,0 Wochen [Spanne: 7,3 bis 397,1]).

Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

AP24534-10-201 (PACE)

In der Studie AP24534-10-201 (PACE) verstarben im Beobachtungszeitraum 59 CP-CML-Patienten (22,1 %; mediane *Follow-up*-Zeit CP-CML-Population: 246,9 Wochen [Spanne: 0,6 bis 317,8; Tabelle 4-56). Davon hatten 18 Patienten eine T315I-Mutation. Somit verstarben 20,2 % (n=41) der Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) und 28,1 % (n=18) der Patienten mit T315I-Mutation.

Bis zum Zeitpunkt der Analyse (06.02.2017) wurde weder für die CP-CML-Patienten ohne T315I-Mutation (R/I; N=203) noch für die CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation (N=64) das mediane OS erreicht (Abbildung 6).

Die Interaktionsterme zeigten zudem keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei CP-CML-Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

AP-CML-Population

AP24534-07-101

In der AP-CML-Population der Studie AP24534-07-101 starben drei (33,3 %) von insgesamt neun Patienten unter Ponatinib-Therapie (mediane *Follow-up*-Zeit AP-CML-Population: 58,1 Wochen [Spanne: 2,1 bis 213,7]). Dies entsprach einem deutlich höheren Anteil als der Anteil an Todesfällen in der CP-CML-Population, wobei diese Gruppe mit 43 Patienten deutlich größer war (Tabelle 4-56). Das mediane OS für AP-CML-Patienten betrug 165,0 Wochen (95 %-KI [30,9; 213,6]; Abbildung 5).

AP24534-10-201 (PACE)

In der AP-CML-Population (N=83) der Studie AP24534-10-201 (PACE) verstarben 47 % (n=39) der Patienten im Beobachtungszeitraum (mediane *Follow-up*-Zeit AP-CML-Population: 140,2 Wochen [Spanne: 15,7 bis 312,2]; Tabelle 4-56). Von diesen Patienten, hatten neun eine T315I-Mutation. Somit verstarben 46,2 % (n=30) der Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) und 50,0 % (n=9) der Patienten mit T315I-Mutation.

Bei den AP-CML-Patienten (N=83) lag der Median des OS bei 241,3 Wochen (95 %-KI [140,0; n. e.]).

In der AP-CML-Kohorte ohne T315I-Mutation (R/I; N=65) betrug das mediane OS 241,3 Wochen (95 %-KI [138,4; n. e.]) und die Überlebenswahrscheinlichkeit in den Wochen 104, 156, 208 und 260 lag bei 72,9 %, 58,4 %, 50,7 % bzw. 48,4 %. In der AP-CML-T315I-Kohorte (N=18) betrug das mediane OS 263,9 Wochen (95 %-KI [40,1; 306,1]; Abbildung 9).

Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei AP-CML-Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

BP-CML-Population

AP24534-07-101

In der BP-CML-Population der Studie AP24534-07-101 verstarben insgesamt fünf (62,5 %) von acht Patienten unter Ponatinib-Therapie (Tabelle 4-56) und somit deutlich mehr als bei den CP- und AP-CML-Patienten (mediane *Follow-up*-Zeit BP-CML-Population: 15,4 Wochen [Spanne: 4,6 bis 39,6]). Das mediane OS für BP-CML-Patienten betrug 12,0 Wochen (95 %-KI [4,4; 22,0]) und war somit deutlich kürzer als bei Patienten in den anderen Krankheitsphasen (Abbildung 5).

AP24534-10-201 (PACE)

In der Studie AP24534-10-201 (PACE) verstarben 87,1 % (n=54) der Patienten mit BP-CML (N=62; mediane *Follow-up*-Zeit BP-CML-Population: 26,9 Wochen [Spanne: 0,3 bis 288,3];

Tabelle 4-56). Auch hier war dieser Anteil deutlich höher, als bei CP- und AP-CML-Patienten mit jeweils 22,1 % und 47,0 % (Tabelle 4-56).

Insgesamt wurde für BP-CML-Patienten (N=62) das Gesamtüberleben im Median auf 29,9 Wochen geschätzt (95 %-KI [17,0; 40,6]; Abbildung 6). Für BP-CML-Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) wurde das mediane Gesamtüberleben auf 26,6 Wochen (95 %-KI [14,1; 54,1]) und für BP-CML-Patienten mit T315I-Mutation auf 29,9 Wochen (95 %-KI [14,9; 46,1]) geschätzt (Abbildung 10).

Auch bei BP-CML-Patienten zeigten die Interaktionsterme keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität mit und ohne T315I-Mutation hin.

Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ – 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 4-57: Operationalisierung des Endpunkts „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	Das gute molekulare Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR [MR3]) war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der internationalen Skala (IS; d. h. ≤ 0,1 % BCR-ABL^{IS}; die Patienten mussten das b2a2/b3a2 [p210]-Transkript aufweisen), welches mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) im peripheren Blut gemessen wurde. Die qRT-PCR zur Untersuchung des molekularen Ansprechens wurde im zentralen molekularen Diagnoselabor (MolecularMD Portland Oregon) durchgeführt. Der BCR-ABL-qRT-PCR-Test bestimmte den Gehalt an BCR-ABL-Ribonukleinsäure (RNA) im Verhältnis zur ABL-RNA. In Abhängigkeit von der vorliegenden BCR-ABL-Isoform wurden zwei verschiedene *Assays* durchgeführt. Die p210-Version des *Assays* verwendet Primer, welche die b2a2- und b3a2-Formen von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse als IS normalisiertes BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Lag die b2a2/b3a2-Isoform nicht vor, so wurde die p190-Version des *Assays* durchgeführt. Im Rahmen der p190-Version des *Assays* wurden Primer verwendet, welche die e1a2-Form von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse einfach als BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Das MMR, welches einem BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der IS entsprach, konnte nur bei Patienten bewertet werden, welche die p210 (b2a2/b3a2)-Form von BCR-ABL aufwiesen. Die Probennahme zur Bestimmung des molekularen Ansprechens (BCR-ABL-Transkriptquantifizierung) bei CML- und Ph+ ALL-Patienten erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Beginn von Zyklus 3 und anschließend zu jedem ungeraden Zyklus bis Zyklus 9. Ab Zyklus 9 erfolgte die Probennahme alle 3 Monate (alle 6 Monate nach Protokolländerung Nr. 7). Die Probennahme zur Ermittlung des molekularen Ansprechens erfolgte vor Verabreichung der Studienmedikation. Die letzte Probennahme erfolgte bei der Visite zum Behandlungsende, die innerhalb von zwei Wochen (14 Tagen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden sollte. Die Daten konnten dabei entweder in Untersuchungen erhoben werden, die im Rahmen der Studie stattfanden, oder in der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten. Dargestellt wurden die MMR-Rate (Anzahl und Anteil an Patienten [%] mit Ereignis)

Studie	Operationalisierung
	sowie das korrespondierende 95 %-KI. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
AP24534-10-201 (PACE)	Das gute molekulare Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR) war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der internationalen Skala (IS; d. h. ≤ 0,1 % BCR-ABL^{IS}; die Patienten mussten das b2a2/b3a2 [p210]-Transkript aufweisen), welches mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) im peripheren Blut gemessen wurde. Die MMR-Rate war definiert als der Anteil an Patienten, der die MMR-Kriterien mindestens einmal nach Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation erfüllte. Die qRT-PCR zur Untersuchung des molekularen Ansprechens wurde im zentralen molekularen Diagnoselabor (MolecularMD Portland Oregon) durchgeführt. Der BCR-ABL-qRT-PCR-Test bestimmte den Gehalt an BCR-ABL-Ribonukleinsäure (RNA) im Verhältnis zur ABL-RNA. In Abhängigkeit von der vorliegenden BCR-ABL-Isoform wurden zwei verschiedene *Assays* durchgeführt. Die p210-Version des *Assays* verwendet Primer, welche die b2a2- und b3a2-Formen von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse als IS normalisiertes BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Lag die b2a2/b3a2-Isoform nicht vor, so wurde die p190-Version des *Assays* durchgeführt. Im Rahmen der p190-Version des *Assays* wurden Primer verwendet, welche die e1a2-Form von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse einfach als BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Das MMR, welches einem BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der IS entsprach, konnte nur bei Patienten bewertet werden, welche die p210 (b2a2/b3a2)-Form von BCR-ABL aufwiesen. Die Probennahme von peripherem Blut zur Bestimmung des molekularen Ansprechens erfolgte bei **CP-CML-Patienten** alle 3 Zyklen bis Zyklus 39 und anschließend alle 6 Zyklen für die gesamte Dauer der Studie. Bei **AP-, BP- und Ph+ ALL-Patienten** erfolgte die Probennahme des peripheren Blutes zur Bestimmung des molekularen Ansprechens alle 2 Zyklen bis Zyklus 24, dann alle 3 Zyklen bis Zyklus 39 und anschließend alle 6 Zyklen für die Dauer der Studie. Bei BP- und Ph+ ALL-Patienten wurde im Rahmen einer Knochenmark-aspiration auch eine Probe zur Untersuchung des molekularen Ansprechens entnommen. Die letzte Probennahme erfolgte bei der Visite zum Behandlungsende innerhalb von zwei Wochen (14 Tagen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Zeitpunkt, an dem der Patient/Prüfarzt die Entscheidung traf die Behandlung zu beenden, je nachdem was sich zu einem späteren Zeitpunkt ereignete. Die Daten konnten dabei entweder in Untersuchungen erhoben werden, die im Rahmen der Studie stattfanden, oder in der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten. Dargestellt wurden die MMR-Rate (Anzahl und Anteil an Patienten [%] mit Ereignis) sowie das korrespondierende zweiseitige exakte 95 %-KI. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, welche in eine der Kohorten A bis F zugeordnet worden waren und mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten. Patienten, bei denen bestätigt wurde, dass sie keine durch direkte Sequenzierung nachweisbare T315I-Mutation aufwiesen, und die nicht resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (d. h. die nur mit Imatinib oder einem anderen TKI behandelt worden waren), wurden keiner Kohorte zugeordnet und nicht in die *Treated*-Population einbezogen, sondern separat analysiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Bei den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N**[a]	**MMR-Rate n (%)** **[95%-KI]**	**Median** **[95 %-KI] Wochen**
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)			
AP24534-07-101			
CP-CML (gesamt)	43	24 (55,8) [39,9; 70,9]	97,4 [32,1; 241,0]
ohne T315I[b]	31	15 (48,4) [30,2; 66,9]	120,3 [33,1; 264,1]
mit T315I[c]	12	9 (75,0) [42,8; 94,5]	61,8 [12,1; 168,3]
Interaktionstest (p-Wert)		0,1741	0,4439
AP-CML (gesamt)	9	1 (11,1) [0,3; 48,2]	n. e. [8,1; n. e.]
BP-CML (gesamt)	8	0 (0,0) [0,0; 36,9]	n. e.
AP24534-10-201 (PACE)			
CP-CML (gesamt)	267	108 (40,4) [34,5; 46,6]	107,7 [72,0; 229,7]
ohne T315I (R/I)[d]	203	71 (35,0) [28,4; 42,0]	204,0 [107,7; n. e.]
mit T315I[e]	64	37 (57,8) [44,8; 70,1]	35,9 [24,0; 48,3]
Interaktionstest (p-Wert)		**0,0020**	**<0,0001**

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**MMR-Rate n (%)** **[95%-KI]**	**Median** **[95 %-KI] Wochen**
AP-CML (gesamt)	83	18 (21,7) [13,4; 32,1]	n. e. [132,1; n. e.]
ohne T315 (R/I)[d]	65	12 (18,5) [9,9; 30,0]	n. e. [194,9; n. e.]
mit T315I[e]	18	6 (33,3) [13,3; 59,0]	66,9 [32,4; 132,1]
Interaktionstest (p-Wert)		0,2027	**0,0076**
BP-CML (gesamt)	62	8 (12,9) [5,7; 23,9]	n. e.
ohne T315 (R/I)[d]	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]	n. e. [16,1; n. e.]
mit T315I[e]	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]	n. e. [9,6; n. e.]
Interaktionstest (p-Wert)		0,1361	0,2382

a: Anzahl Patienten in der Auswertung; Patienten, für die zu Studienbeginn (*Baseline*) keine valide MMR-Bewertung vorlag, oder die zu diesem Zeitpunkt bereits die MMR-Kriterien erfüllten, wurden als *Non-Responder* gewertet.

b: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutationen hatten (n=15) oder bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde (n=13) oder keine Sequenzierung durchgeführt wurde (n=3).

c: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.

d: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.

e: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. e.: nicht erreicht; R/I: resistent/intolerant

Quellen:
Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]
Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b]

Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in Zulassungsstudie AP24534-07-101, stratifiziert nach Dosis (*Treated*-Population, CP-CML-Patienten) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Ansprechrate n (%)**						
	4 mg (n=1)	**15 mg** (n=2)	**30 mg** (n=8)	**45 mg** (n=16)	**60 mg** (n=14)	**45-60 mg** (n=30)	**90 mg** (n=1)
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	0 (0)	2 (100,0)	3 (37,5)	12 (75,0)	5 (35,7)	17 (56,7)	1 (100,0)

Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]

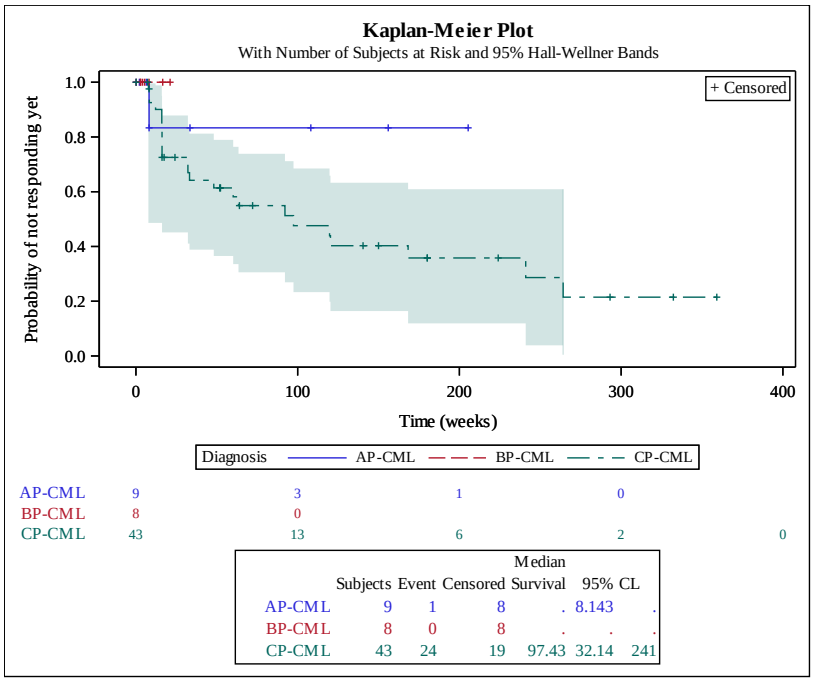

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen

a: Patienten, die kein MMR erreichten, wurden bei der letzten MMR-Bewertung zensiert.

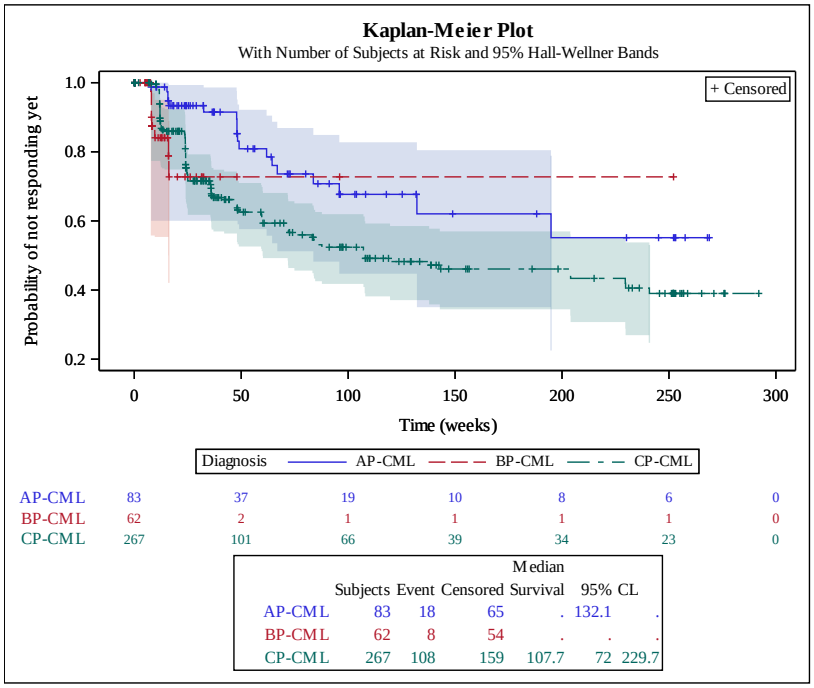

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-, BP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen

a: Patienten, die kein MMR erreichten, wurden bei der letzten MMR-Bewertung zensiert.

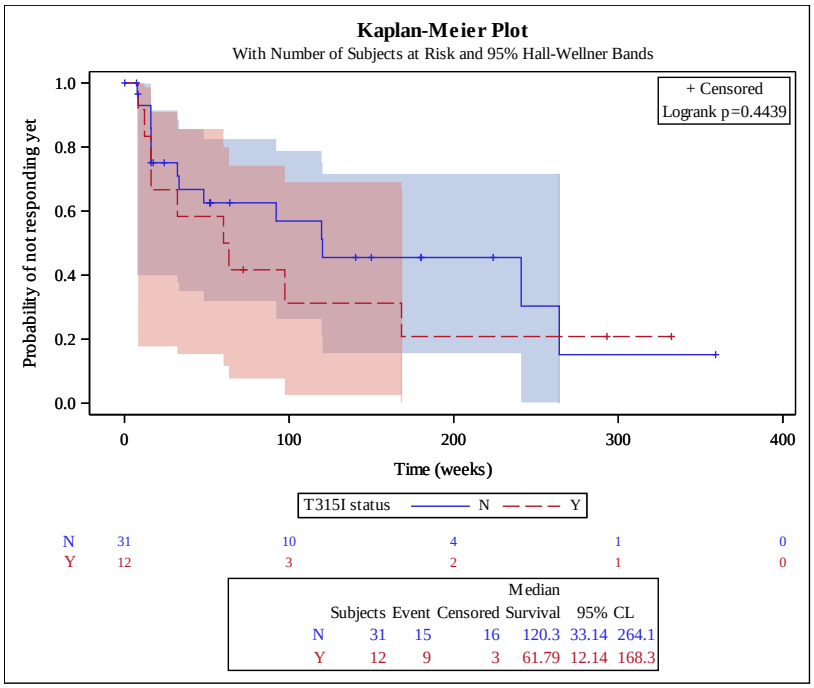

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen

a: Patienten, die kein MMR erreichten, wurden bei der letzten MMR-Bewertung zensiert.

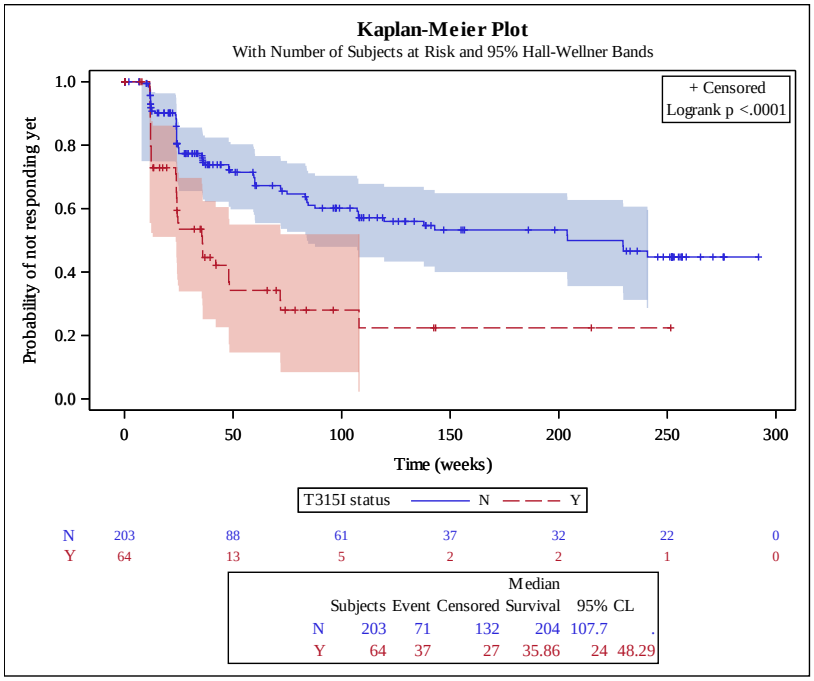

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen

a: Patienten, die kein MMR erreichten, wurden bei der letzten MMR-Bewertung zensiert.

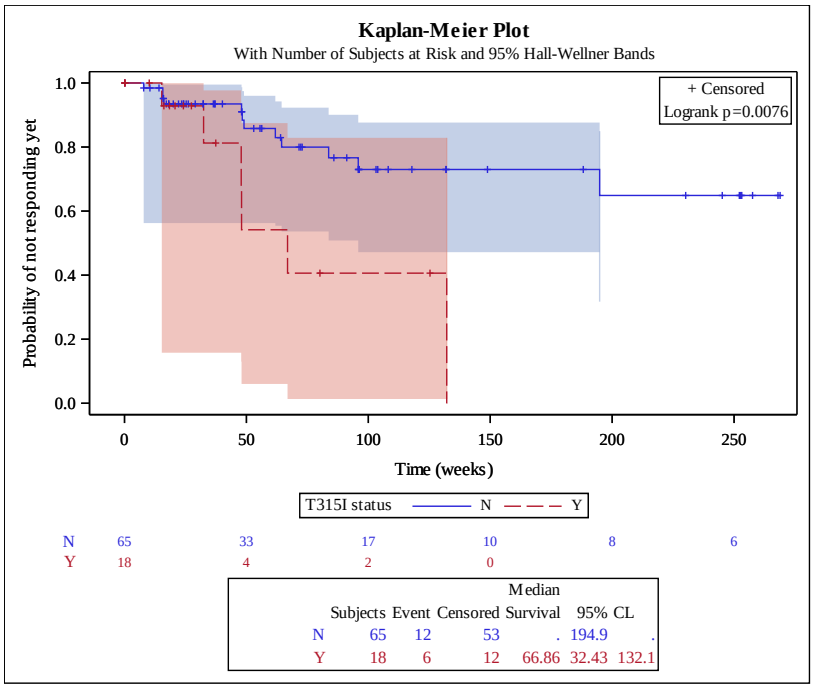

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der AP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen

a: Patienten, die kein MMR erreichten, wurden bei der letzten MMR-Bewertung zensiert.

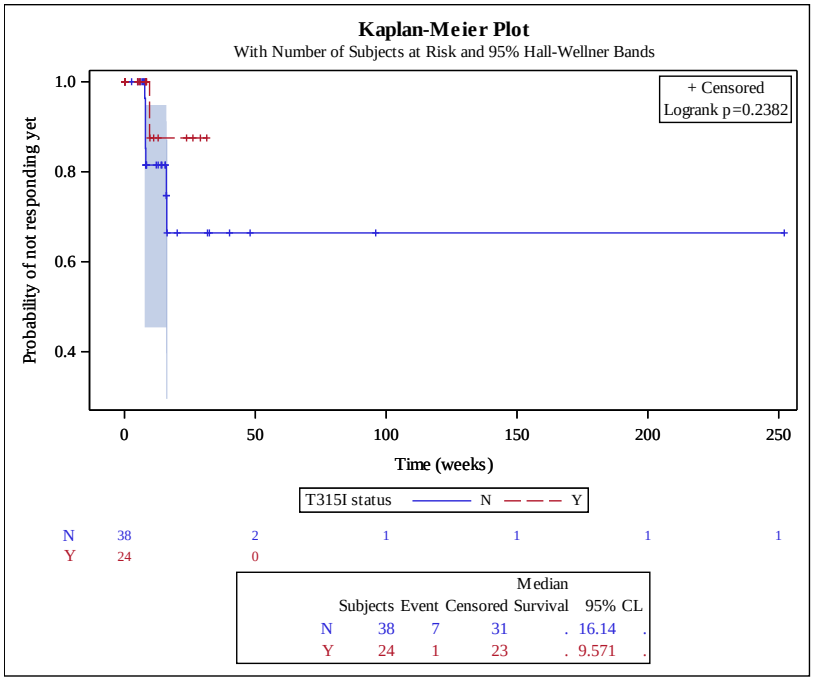

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der BP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population[a]) – weitere Untersuchungen

a: Patienten, die kein MMR erreichten, wurden bei der letzten MMR-Bewertung zensiert.

Tabelle 4-60: Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) (*Responder*) – weitere Untersuchungen

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Zeit bis zum Erreichen eines MMR [Median] Wochen**	**Spanne [Min/Max] Wochen**
Zeit bis zum Erreichen eines MMR (*Responder*)			
AP24534-07-101			
CP-CML	24	32,1	7,7-264,1
AP-CML	1	8,1	n. a.
BP-CML	0	n. a.	n. a.
AP24534-10-201 (PACE)			
CP-CML	108	24,0	7,9-240,9
AP-CML	18	48,1	7,9-194,9
BP-CML	8	8,1	7,7-16,1

a: Anzahl Patienten mit MMR

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; n. a.: nicht anwendbar

Quellen:
Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]
Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b]

Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

CP-CML-Population

AP24534-07-101

Die CP-CML-Patienten erreichten mit einer MMR-Rate von 55,8 % (n=24; 95 %-KI [39,9; 70,9]) deutlich häufiger ein MMR als AP- und BP-CML-Patienten (Tabelle 4-58). Ferner erreichte ein überwiegender Anteil an Patienten mit T315I-Mutation (75 %; n=9; 95 %-KI [42,8; 94,5]) ein MMR. Demgegenüber lag der Anteil an Patienten mit MMR, bei denen keine T315I-Mutation nachgewiesen wurde, bei 48,4 % (n=15; 95 %-KI [30,2; 66,9]). Bei CP-CML-Patienten (*Treated*-Population; Patienten ohne MMR wurden zum Zeitpunkt der letzten MMR-Erhebung zensiert) betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR 97,4 Wochen (95 %-KI [32,1; 241,0]; Abbildung 11). Bei Patienten mit T315I-Mutation betrug die mediane Zeit bis zum MMR 61,8 Woche (95 %-KI [12,1; 168,3]) während dieser Zeitraum bei Patienten ohne T315I-Mutation doppelt so lange war (120,3 Wochen; 95 %-KI [33,1; 264,1]; Abbildung 13). Deutlich kürzere Zeiten fanden sich bei Betrachtung der Patienten, die tatsächlich ein MMR erreicht hatten. Die mediane Dauer bis zum MMR lag hier bei 32,1 Wochen (Spanne 7,7-264,1). Diese Unterschiede könnten im niedrigeren medianen Alter (45,5 vs. 62,0 Jahre), der kürzeren medianen Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (3,9 vs. 6,8 Jahre) oder dem deutlich geringeren Anteil von Patienten mit ≥ 3 TKI in der Vortherapie (33,3 vs. 71,0 %) begründet sein. Der Interaktionsterm war jedoch nicht signifikant.

In der Studie AP24534-07-101 wurde ferner das MMR stratifiziert nach Dosis für CP-CML-Patienten analysiert (Tabelle 4-59). Sowohl in der 15 mg-Kohorte (n=2) als auch in der 90 mg-Kohorte (n=1) erreichten sämtliche Patienten im Studienverlauf ein MMR. In der 45 mg-Kohorte wiesen 75,0 % der Patienten (n=12) ein MMR auf, gefolgt von 56,7 % unter Behandlung mit 45-60 mg Ponatinib (n=17) und 37,5% (n=3) bzw. 35,7 % (n=5) der Patienten unter Behandlung mit 30 mg bzw. 60 mg Ponatinib. In der 4 mg-Kohorte wurde durch den Patienten kein MMR erreicht.

AP24534-10-201 (PACE)

Bei der Bestimmung des molekularen Ansprechens ergab sich für Ponatinib in der CP-CML-Population eine Ansprechrate von 40,4 % (n=108; 95 %-KI [34,5; 46,6]; Tabelle 4-58). In Studie AP24534-10-201 (PACE) betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR bei CP-CML-Patienten 107,7 Wochen (95 %-KI [72,0; 229,7]; Abbildung 12). Mehr als die Hälfte der Patienten mit T315I-Mutation (57,8 %; n=37; 95 %-KI [44,8; 70,1]) erreichten im Verlauf der Studie ein MMR. Bei Patienten ohne T315I-Mutation lag dieser Anteil bei 35,0 % (n=71; 95 %-KI [28,4; 42,0]). Die mediane Zeit bis zum MMR betrug in der *Treated*-Population 204,0 Wochen (95 %-KI [107,7; n. e.]) bei CP-CML-Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) und war somit deutlich länger als bei Patienten mit T315I-Mutation (35,9 Wochen; 95 %-KI [24,0; 48,3]; Abbildung 14). Auch hier fanden sich deutlich kürzere Zeiten bei ausschließlicher Betrachtung der MMR-*Responder*: 24,0 Wochen (Spanne 7,9-240,9).

Die signifikanten Interaktionsterme in der Studie AP24534-10-201 (PACE) bestätigen die Unterschiede zwischen den CP-CML-Patienten mit und ohne T315I-Mutation. Die höheren MMR-Raten bei Patienten mit T315I-Mutation sind jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Unterschiede in den Patientencharakteristika zurückzuführen, wie einem niedrigeren medianen Alter (52 vs. 61 Jahre), einer kürzeren medianen Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib (4,8 vs. 7,9 Jahre) oder einem geringeren Anteil von Patienten mit drei und mehr TKI in der Vortherapie (40,6 vs. 67,0 %).

AP-CML-Population

AP24534-07-101

In der Studie AP24534-07-101 erreichte ein Patient (11,1 %; 95 %-KI [0,3; 48,2]) ein MMR (Tabelle 4-58). Die MMR-Rate war somit deutlich geringer als bei CP-CML-Patienten. Die mediane Zeit bis zum MMR wurde in der *Treated*-Population im Beobachtungszeitraum nicht erreicht (Abbildung 11). Bei dem *Responder* lag sie bei 8,1 Wochen.

AP24534-10-201 (PACE)

Ponatinib führte in der gesamten AP-CML-Population zu einer MMR-Rate von 21,7 % (n=18; 95 %-KI [13,4; 32,1]; Tabelle 4-58). Diese war somit deutlich geringer, als bei CP-CML-Patienten. Dabei erreichte ein Drittel der Patienten mit T315I-Mutation ein MMR (n=6; 95 %-KI [13,3; 59,0]) gegenüber 18,5 % der Patienten ohne T315I-Mutation (n=12; 95 %-KI [9,9; 30,0]). Bei AP-CML-Gesamtpopulation sowie in der Kohorte ohne T315I-Mutation (R/I) wurde die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR im Beobachtungszeitraum nicht

erreicht (*Treated*-Population; Abbildung 12, Abbildung 15). In der Kohorte mit T315I-Mutation betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR 66,9 Wochen (95 %-KI [32,4; 132,1]). Bei den *Respondern* lag die Zeit bis zur MMR bei 48,1 Wochen (Spanne 7,9-194,9).

Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

BP-CML-Population

AP24534-07-101

In der Studie AP24534-07-101 wurden von keinem Patienten die MMR-Kriterien erfüllt (Tabelle 4-58).

AP24534-10-201 (PACE)

Bei 12,9 % (n=8; 95 %-KI [5,7; 23,9]) der Patienten konnte unter Ponatinib-Behandlung ein MMR erreicht werden (Tabelle 4-58). Bei Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) lag die MMR-Rate bei 18,4 % (n=7; 95 %-KI [7,7; 34,3]) und bei Patienten mit T315I-Mutation beim 4,2 % (n=1; 95 %-KI [0,1; 21,1]). Bei den BP-CML-Patienten wurde die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR sowohl in der Gesamtpopulation als auch die den beiden Kohorte nicht erreicht (Abbildung 12, Abbildung 16). Bei *Respondern* lag die mediane Zeit bis zum MMR bei 8,1 Wochen (Spanne 7,7-16,1).

Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Endpunkt „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ – 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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	Die Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR) war definiert als das zeitliche Intervall ab dem Zeitpunkt, an dem die Kriterien für ein MMR zum ersten Mal erfüllt worden waren bis zum Zeitpunkt, an dem die MMR-Kriterien zum ersten Mal nicht mehr erfüllt wurden, zensiert zum Zeitpunkt der letzten MMR-Bewertung, zu welcher die MMR-Kriterien noch erfüllt worden waren. Das gute molekulare Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR [MR3]) war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der internationalen Skala (IS; d. h. ≤ 0,1 % $BCR\text{-}ABL^{IS}$; die Patienten mussten das b2a2/b3a2 [p210]-Transkript aufweisen), welches mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) im peripheren Blut gemessen wurde. Die qRT-PCR zur Untersuchung des molekularen Ansprechens wurde im zentralen molekularen Diagnoselabor (MolecularMD Portland Oregon) durchgeführt. Der BCR-

Studie	Operationalisierung
	ABL-qRT-PCR-Test bestimmte den Gehalt an BCR-ABL-Ribonukleinsäure (RNA) im Verhältnis zur ABL-RNA. In Abhängigkeit von der vorliegenden BCR-ABL-Isoform wurden zwei verschiedene *Assays* durchgeführt. Die p210-Version des *Assays* verwendet Primer, welche die b2a2- und b3a2-Formen von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse als IS normalisiertes BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Lag die b2a2/b3a2-Isoform nicht vor, so wurde die p190-Version des *Assays* durchgeführt. Im Rahmen der p190-Version des *Assays* wurden Primer verwendet, welche die e1a2-Form von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse einfach als BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Das MMR, welches einem BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der IS entsprach, konnte nur bei Patienten bewertet werden, welche die p210 (b2a2/b3a2)-Form von BCR-ABL aufwiesen. Die Probennahme zur Bestimmung des molekularen Ansprechens (BCR-ABL-Transkriptquantifizierung) bei CML- und Ph+ ALL-Patienten erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Beginn von Zyklus 3 und anschließend zu jedem ungeraden Zyklus bis Zyklus 9. Ab Zyklus 9 erfolgte die Probennahme alle 3 Monate (alle 6 Monate nach Protokolländerung Nr. 7). Die Probennahme zur Ermittlung des molekularen Ansprechens erfolgte vor Verabreichung der Studienmedikation. Die letzte Probennahme erfolgte bei der Visite zum Behandlungsende, die innerhalb von zwei Wochen (14 Tagen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden sollte. Die Daten konnten dabei entweder in Untersuchungen erhoben werden, die im Rahmen der Studie stattfanden, oder in der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten. Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis (Progression oder Verlust des Ansprechens), die mediane Zeit in Wochen und das korrespondierende 95 %-KI sowie die Wahrscheinlichkeit für MMR nach 6, 12, 36 und 48 Monaten mit den entsprechenden 95 %-KI. Ferner wurde für die CP-CML-Population die mediane Dauer des MMR mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
AP24534-10-201 (PACE)	Bei Patienten mit einem Verlust des Ansprechens (definiert als erster Zeitpunkt, an dem die Ansprechkriterien nicht mehr erfüllt wurden), war die Dauer definiert als: • Datum des Verlusts des Ansprechens – Datum des ersten Ansprechens. Bei Patienten ohne Verlust des Ansprechens, war die Dauer definiert als: • Datum des letzten Ansprechens – Datum des ersten Ansprechens +1. Das MMR war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der internationalen Skala (IS; d. h. ≤ 0,1 % BCR-ABL^{IS}; die Patienten mussten das b2a2/b3a2 [p210] Transkript aufweisen), welches mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) im peripheren Blut gemessen wurde. Die qRT-PCR zur Untersuchung des molekularen Ansprechens wurde im zentralen molekularen Diagnoselabor (MolecularMD Portland Oregon) durchgeführt. Der BCR-ABL-qRT-PCR-Test bestimmte den Gehalt an BCR-ABL-Ribonukleinsäure (RNA) im Verhältnis zur ABL-RNA. In Abhängigkeit von der vorliegenden BCR-ABL-Isoform wurden zwei verschiedene *Assays* durchgeführt. Die p210-Version des *Assays* verwendet Primer, welche die b2a2- und b3a2-Formen von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse als IS normalisiertes BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Lag die b2a2/b3a2-Isoform nicht vor, so wurde die p190-Version des *Assays* durchgeführt. Im Rahmen der p190-Version des *Assays* wurden Primer verwendet, welche die e1a2-Form von BCR-ABL amplifizierten, wobei die Ergebnisse einfach als BCR-ABL:ABL-Verhältnis berichtet wurden. Das MMR, welches einem BCR-ABL:ABL-Verhältnis ≤ 0,1 % auf der IS entsprach, konnte nur bei Patienten bewertet werden, welche die p210 (b2a2/b3a2)-Form von BCR-ABL aufwiesen.

Studie	Operationalisierung
	Die Probennahme von peripherem Blut zur Bestimmung des molekularen Ansprechens erfolgte bei **CP-CML-Patienten** alle drei Zyklen bis Zyklus 39 und anschließend alle sechs Zyklen für die gesamte Dauer der Studie. Bei **AP-, BP- und Ph+ ALL-Patienten** erfolgte die Probennahme des peripheren Blutes zur Bestimmung des molekularen Ansprechens alle zwei Zyklen bis Zyklus 24, dann alle drei Zyklen bis Zyklus 39 und anschließend alle sechs Zyklen für die Dauer der Studie. Bei BP- und Ph+ ALL-Patienten wurde im Rahmen einer Knochenmark-aspiration auch eine Probe zur Untersuchung des molekularen Ansprechens entnommen. Die letze Probennahme erfolgte bei der Visite zum Behandlungsende innerhalb von zwei Wochen (14 Tagen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder zum Zeitpunkt, an dem der Patient/Prüfarzt die Entscheidung traf die Behandlung zu beenden, je nachdem was sich zu einem späteren Zeitpunkt ereignete. Die Daten konnten dabei entweder in Untersuchungen erhoben werden, die im Rahmen der Studie stattfanden, oder in der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten. Die Dauer des Ansprechens wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Ferner wurden die mediane Ansprechdauer und das 95 %-KI berechnet. In einer weiteren Analyse wurde die Dauer des Ansprechens definiert als die Zeit ab der ersten Bewertung, zu welcher die Ansprechkriterien zum ersten Mal erfüllt wurden, bis zur letzten Bewertung, zu der die Ansprechkriterien noch erfüllt wurden. Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis (Progression oder Verlust des Ansprechens), die mediane Zeit in Wochen und das korrespondierende 95 %-KI sowie die Wahrscheinlichkeit für MMR nach 6, 12 und 36 Monaten mit dem entsprechenden 95 %-KI. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, welche einer der Kohorten A bis F zugeordnet worden waren und mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten. Patienten, bei denen bestätigt wurde, dass sie keine durch direkte Sequenzierung nachweisbare T315I-Mutation aufwiesen, und die nicht resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (d. h. die nur mit Imatinib oder einem anderen TKI behandelt worden waren), wurden keiner Kohorte zugeordnet und nicht in die *Treated*-Population einbezogen, sondern separat analysiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Bei den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N**[a]	**Patienten mit Ereignis**[b] **n (%)**	**Median [95 %-KI] Wochen**	**Wahrscheinlichkeit für MMR nach 6 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrscheinlichkeit für MMR nach 12 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrscheinlichkeit für MMR nach 36 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrscheinlichkeit für MMR nach 48 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrscheinlichkeit für MMR nach 60 Monaten in % [95%-KI]**
Dauer des guten molekularen Ansprechens								
AP24534-07-101								
CP-CML	24	14 (58,3)	117,7 [35,0; n. e.]	75,0 [52,6; 87,9]	62,5 [40,3; 78,4]	45,8 [25,6; 64,0]	45,8 [25,6; 64,0]	45,8 [25,6; 64,0]
ohne T315I[c]	15	10 (66,7)	81,1 [24,0; n. e.]	66,7 [37,5; 84,6]	53,3 [26,3; 74,4]	40,0 [16,5; 62,8]	40,0 [16,5; 62,8]	40,0 [16,5; 62,8]
mit T315I[d]	9	4 (44,4)	n. e. [16,0; n. e.]	88,9 [43,3; 98,4]	77,8 [36,5; 93,9]	55,6 [20,4; 80,5]	55,6 [20,4; 80,5]	55,6 [20,4; 80,5]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.	0,2749	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
AP-CML	1	1 (100,0)	8,0 [n. a.]	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]
BP-CML	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
AP24534-10-201 (PACE)								
CP-CML	108	40 (37,0)	n. e. [223,0; n. e.]	79,9 [70,9; 86,4]	73,9 [64,3; 81,3]	61,0 [50,6; 69,8]	61,0 [50,6; 69,8]	59,2 [48,5; 68,4]
ohne T315I (R/I)[e]	71	28 (39,4)	n. e. [108,0; n. e.]	75,7 [63,8; 84,1]	68,3 [55,9; 77,8]	58,8 [46,1; 69,5]	58,8 [46,1; 69,5]	58,8 [46,1; 69,5]
mit T315I[f]	37	12 (32,4)	n. e. [97,9; n. e.]	88,6 [72,4; 95,5]	85,5 [68,6; 93,7]	65,3 [45,8; 79,2]	65,3 [45,8; 79,2]	60,3 [39,9; 75,6]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.	0,5375	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis[b] n (%)**	**Median [95 %-KI] Wochen**	**Wahrschein-lichkeit für MMR nach 6 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrschein-lichkeit für MMR nach 12 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrschein-lichkeit für MMR nach 36 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrschein-lichkeit für MMR nach 48 Monaten in % [95%-KI]**	**Wahrschein-lichkeit für MMR nach 60 Monaten in % [95%-KI]**
AP-CML	18	10 (55,6)	58,1 [20,3; n. e]	75,0 [46,3; 89,8]	50,0 [24,5; 71,0]	37,5 [15,4; 59,8]	37,5 [15,4; 59,8]	n. a.
ohne T315I (R/I)[e]	12	6 (50,0)	80,0 [8,1; n. e.]	81,8 [44,7; 95,1]	54,5 [22,9; 78,0]	45,5 [16,7; 70,7]	45,5 [16,7; 70,7]	n. a.
mit T315I[f]	6	4 (66,7)	31,7 [16,0; n. e.]	60,0 [12,6; 88,2]	40,0 [5,2; 75,3]	n. a.	n. a.	n. a.
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.	0,3279	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
BP-CML	8	4 (50,0)	n. e. [5,9; n. e.]	50,0 [15,2; 77,5]	50,0 [15,2; 77,5]	50,0 [15,2; 77,5]	50,0 [15,2; 77,5]	n. a.
ohne T315I (R/I)[e]	7	3 (42,9)	n. e. [5,9; n. e]	57,1 [17,2; 83,7]	57,1 [17,2; 83,7]	57,1 [17,2; 83,7]	57,1 [17,2; 83,7]	n. a.
mit T315I[f]	1	1 (100,0)	14,0 [n. a]	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]
Interaktionstest (p-Wert)		n. b.	0,3530	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung;

b: Ein Ereignis war definiert als Progression oder Verlust des Ansprechens.

c: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutationen hatten (n=8) oder bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde (n=5) oder keine Sequenzierung durchgeführt wurde (n=2).

d: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.

e: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.

f: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. e.: nicht erreicht; R/I: resistent/intolerant

Quellen:
Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]
Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b]
Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

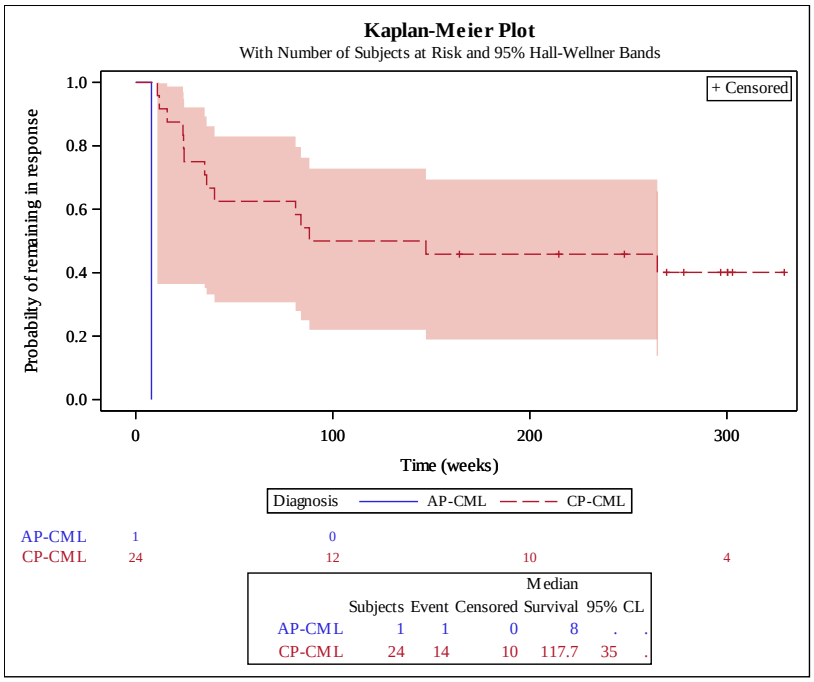

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (in Wochen) der CP- und AP-CML-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

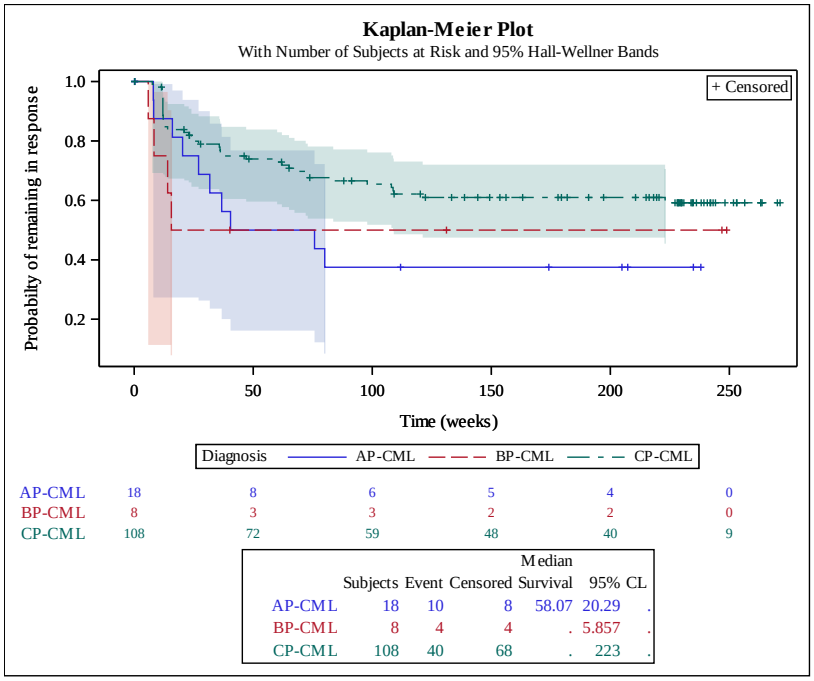

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der CP-, AP- und BP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

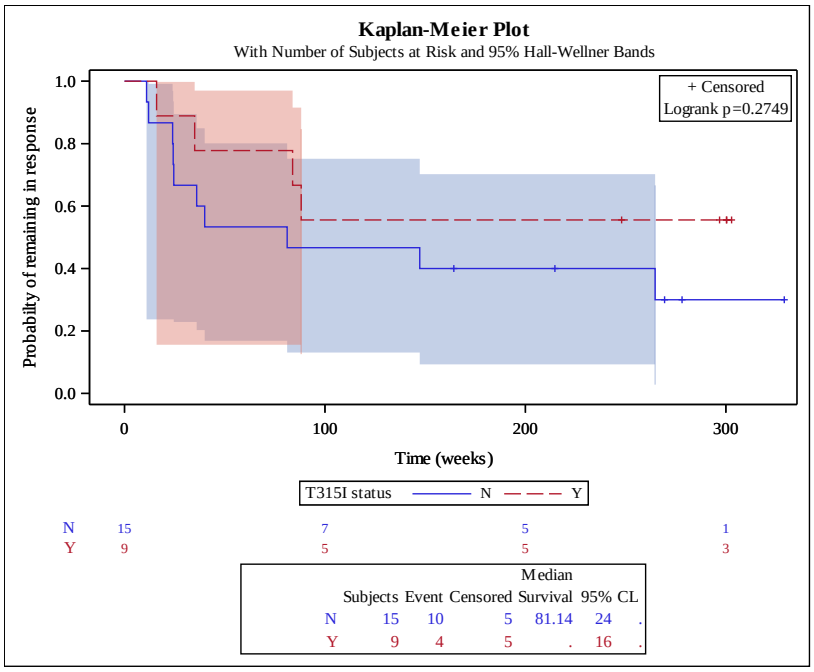

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-07-101 (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

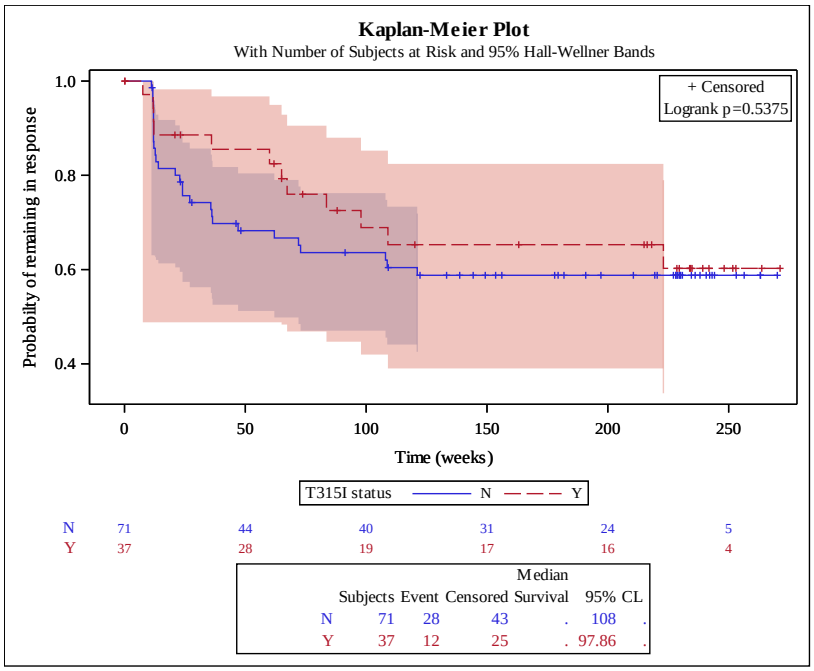

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der CP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

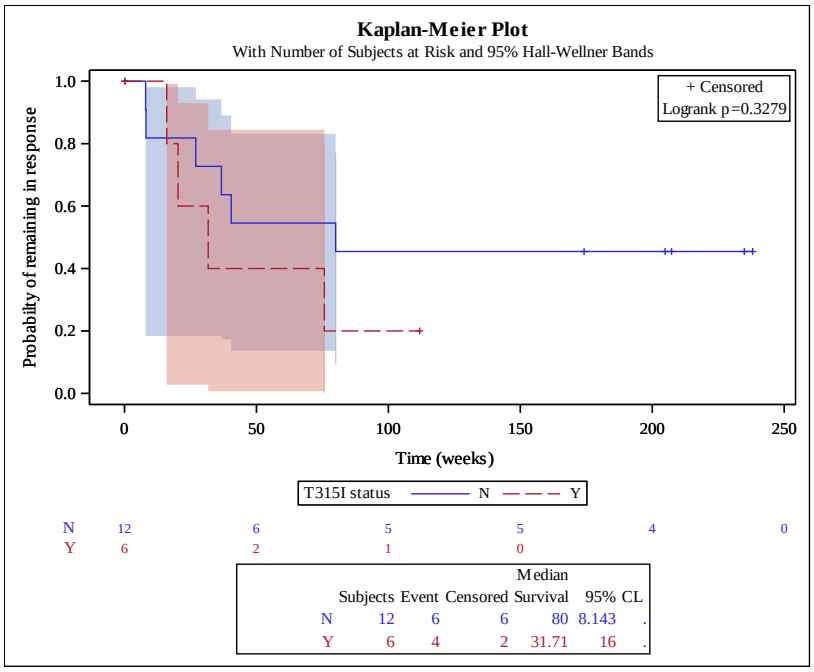

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der AP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

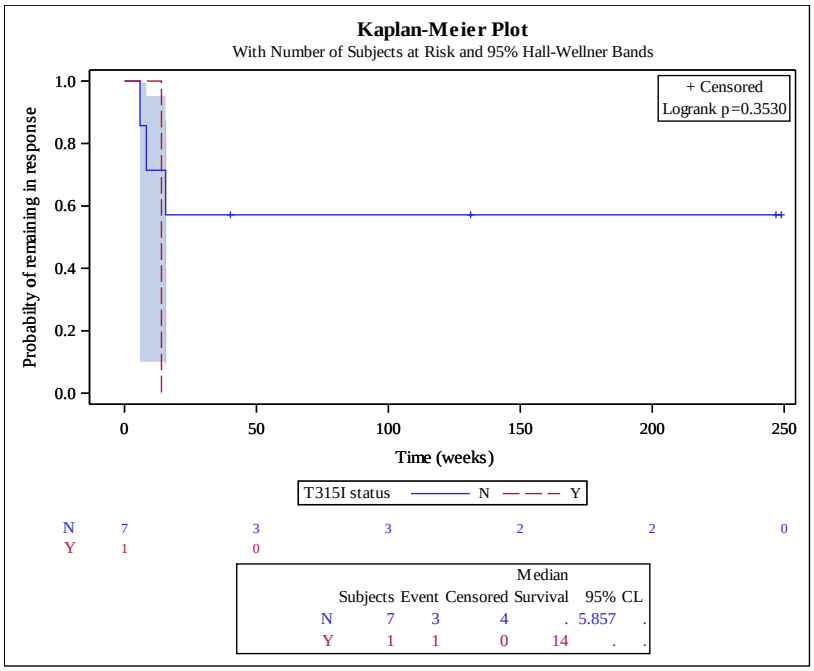

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des MMR (Wochen) der BP-CML-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

CP-CML-Population

AP24534-07-101

Die Dauer des guten molekularen Ansprechens wurde in der Studie AP24534-07-101 bei insgesamt 24 CP-CML-Patienten bewertet (Tabelle 4-62 und Abbildung 17). Insgesamt hatten 58,3 % (n=14) der Patienten eine Progression oder einen Verlust des Ansprechens, wobei die mediane MMR-Dauer für die gesamte Patientengruppe 117,7 Wochen (95 %-KI [35,0; n. e.]) betrug. Die mediane MMR-Dauer bei Patienten ohne T315I-Mutation betrug 81,1 Wochen (95 %-KI [24,0; n. e.]; Abbildung 19) während in der Population mit T315I-Mutation der Median nicht erreicht wurde und somit deutlich länger war. Der Interaktionsterm war jedoch nicht signifikant. Nach 6 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein MMR bei 75,0 % (95 %-KI [52,6; 87,9]), nach 12 Monaten bei 62,5 % (95 %-KI [40,3; 78,4]) und nach 36, 48 Monaten und 60 Monaten jeweils bei 45,8 % (95 %-KI [25,6; 64,0]). Insgesamt hatten 66,7 % (n=10) der Patienten ohne T315I-Mutation ein Ereignis und 44,4 % (n=4) mit T315I-Mutation. Bei Patienten mit T315I-Mutation war die Wahrscheinlichkeit für ein MMR nach 6, 12, 36, 48 und 60 Monaten deutlich höher als bei Patienten ohne T315I-Mutation.

AP24534-10-201 (PACE)

In Studie AP24534-10-201 (PACE) wurde die Dauer des guten molekularen Ansprechens bei 108 CP-CML-Patienten bewertet (Tabelle 4-62). Insgesamt hatten 37,0 % der Patienten (n=40) eine Progression oder ein Verlust des Ansprechens, wobei die mediane Dauer des MMR sowohl in der gesamten CP-CML-Population als auch bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation nicht erreicht wurde (Abbildung 18; Abbildung 20). Der Interaktionsterm war nicht signifikant. Die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt eines MMR betrug bei CP-CML-Patienten 79,9 % (95 %-KI [70,9; 86,4]) nach 6 Monaten, 73,9 % (95 %-KI [64,3; 81,3]) nach 12 Monaten, 61,0 % (95 %-KI [50,6; 69,8]) jeweils nach 36 und 48 Monaten und 59,2 % (95 %-KI [48,5; 68,4]) nach 60 Monaten. Bei Patienten mit T315I-Mutation war die Wahrscheinlichkeit für ein MMR nach 6, 12, 36 und 48 Monaten deutlich höher, als bei Patienten ohne T315I-Mutation.

AP-CML-Population

AP24534-07-101

In der Studie AP24534-07-101 erreichte 1 Patient mit AP-CML ein MMR, wobei dieses 8,0 Wochen andauerte (Tabelle 4-62, Abbildung 17).

AP24534-10-201 (PACE)

Der Endpunkt „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ wurde bei 18 AP-CML-Patienten bewertet, wobei 10 Patienten (55,6 %) ein Ereignis hatten (Tabelle 4-62). Die mediane MMR-Dauer betrug bei AP-CML-Patienten 58,1 Wochen (95 %-KI [20,3; n. e]; Abbildung 18). Nach 6 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit für ein MMR 75,0 % (95 %-KI [46,3; 89,8]), nach 12 Monaten 50,0 % (95 %-KI [24,5; 71,0]) und nach 36 und 48 Monaten jeweils 37,5 % (95 %-KI [15,4; 59,8]). Die Hälfte der analysierten Patienten ohne T315I-Mutation (n=6) hatte ein Ereignis, wobei die mediane Dauer des MMR bei

80,0 Wochen (95 %-KI [8,1; n. e.]; Abbildung 21) lag. Der Interaktionsterm war jedoch nicht signifikant. Nach 6 Monaten lag die MMR-Wahrscheinlichkeit bei 81,8 % (95 %-KI [44,7; 95,1]), nach 12 Monaten bei 54,5 % (95 %-KI [22,9; 78,0]) und nach 36 und 48 Monaten jeweils bei 45,5 % (95 %-KI [16,7; 70,7]). Vier von sechs Patienten mit T315I-Mutation (66,7 %) hatten eine Progression oder ein Verlust des Ansprechens. Die mediane Dauer betrug bei diesen Patienten 31,7 Wochen (95 %-KI [16,0; n. e.]). Nach 6 Monaten bestand eine 60 %-ige Wahrscheinlichkeit (95 %-KI [12,6; 88,2]) für ein MMR und nach 12 Monaten eine 40 %-ige Wahrscheinlichkeit (95 %-KI [5,2; 75,3]).

Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

BP-CML-Population

AP24534-07-101

Es wurden keine Analysen durchgeführt, da für keine BP-CML-Patienten Daten zu diesem Endpunkt vorlagen (Tabelle 4-62).

AP24534-10-201 (PACE)

Insgesamt hatten vier von acht bewerteten BP-CML-Patienten eine Progression oder ein Verlust des Ansprechens (50,0 %; Tabelle 4-62). Nach 6, 12, 36 und 48 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit für ein MMR jeweils bei 50,0 % (95 %-KI [15,2; 77,5]; Abbildung 18). Insgesamt hatten 42,9 % (n=3) der Patienten ohne T315I-Mutation ein Ereignis, wobei die Wahrscheinlichkeit für ein MMR nach 6, 12, 36 und 48 Monaten jeweils bei 57,1 % (95 %-KI [17,2; 83,7]) lag. Es gab in dieser Auswertung lediglich einen Patienten mit T315I-Mutation. Dieser hatte ein Ereignis und eine MMR-Dauer von insgesamt 14,0 Wochen (Abbildung 22). Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ – 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 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Progression in die Blastenkrise“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	Die Blastenkrise war definiert als ≥20 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark oder als extramedulläre Erkrankung. Die Progression in die Blastenkrise wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertungen erhoben. Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage, ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation. Sicherheitsbewertungen erfolgten bis etwa 30 Tage (d. h. nach mindestens 21 Tagen und maximal 42 Tagen) nach der letzten Dosis Ponatinib. Die Informationen konnten auch im Rahmen der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten erhoben

	werden. Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population (identisch mit *Safety*-Population). Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
AP24534-10-201 (PACE)	Die Blastenkrise war definiert als ≥ 30 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark. Die Progression in die Blastenkrise wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertungen erhoben. Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage, ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation. Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis. Die Analyse basierte auf der *Safety*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Bei den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Progression in die Blastenkrise“ in den Zulassungsstudien (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95%-KI]**
Progression in die Blastenkrise		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	1 (2,3) [0,1; 12,3]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000
AP-CML	9	0 (0,0) [0,0; 33,6]

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95%-KI]**
BP-CML	8	1 (12,5) [0,3; 52,7]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	0 (0,0) [0,0; 1,4]
ohne T315I (R/I)[d]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[e]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	85	2 (2,4) [0,3; 8,2]
ohne T315I (R/I)[d]	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3888
BP-CML	62	2 (3,2) [0,4; 11,2]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutationen hatten (n=15) oder bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde (n=13) oder keine Sequenzierung durchgeführt wurde (n=3).

c: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.

d: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.

e: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.

f: Patienten mit T315I-Mutation in der Krankengeschichte ohne vorherige Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib, bei denen im Rahmen des *Screening* kein positiver T315I-Mutationsstatus nachgewiesen werden konnte. Diese Patienten wurden zwar behandelt, aber keiner Kohorte zugeordnet und nur im Rahmen der Sicherheitsbewertung ausgewertet.

g: Patienten mit T315I-Mutation vs. ohne T315I-Mutation, berechnet mittels *Fisher's exact test* anhand

Endpunkt ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95%-KI]**
der *Treated-Population.* AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; R/I: resistent/intolerant Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]		

CP-CML-Population

AP24534-07-101

Insgesamt trat in der Studie AP24534-07-101 bei einem der CP-CML-Patienten (2,3 %; 95 %-KI [0,1; 12,3]) unter Ponatinib-Behandlung eine Progression in die Blastenkrise auf (Tabelle 4-64). Dieser Patient gehörte der Kohorte ohne T315I-Mutation an (3,2 %; 95 %-KI [0,1; 16,7]).

AP24534-10-201 (PACE)

In der Studie AP24534-10-201 (PACE) trat in der CP-CML-Population weder bei Patienten mit T315I-Mutation noch bei Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) eine Progression in die Blastenkrise auf (Tabelle 4-64).

AP-CML-Population

AP24534-07-101

In Studie AP24534-07-101 trat bei keinem Patienten der AP-CML-Population eine Progression in die Blastenkrise auf (Tabelle 4-64).

AP24534-10-201 (PACE)

In der AP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE) trat bei 2 Patienten (2,4 %; 95 %-KI [0,3; 8,2]) eine Progression in die Blastenkrise auf (Tabelle 4-64). Jeweils einer dieser Patienten hatte eine AP-CML ohne T315I-Mutation (R/I) bzw. mit T315I-Mutation.

BP-CML-Population

AP24534-07-101

In Studie AP24534-07-101 trat bei einem Patienten (12,5 %; 95 %-KI [0,3; 52,7]) der BP-CML-Population eine Progression in die Blastenkrise auf (Tabelle 4-64).

AP24534-10-201 (PACE)

In der BP-CML-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE) trat bei 2 Patienten (3,2 %; 95 %-KI [0,4; 11,2]) eine Progression in die Blastenkrise auf (Tabelle 4-64). Jeweils einer dieser Patienten hatte eine BP-CML ohne T315I-Mutation (R/I) bzw. mit T315I-Mutation.

Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ – 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 4-65: Operationalisierung der Endpunkte „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	Folgende unerwünschten Ereignisse (UE) wurden dargestellt: • unerwünschte Ereignisse (UE) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 • schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • UE von besonderem Interesse (AESI/schwerwiegende AESI) • Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT). **Unerwünschte Ereignisse (UE)** Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung aufgetretene UE dargestellt (hier: *Treatment Emergent Adverse Events* [TEAE]). Ein UE war definiert als jegliche unbeabsichtigte oder unerwünschte, schädliche oder pathologische Veränderung des bestehenden medizinischen Zustands, die bei einem Patienten im Rahmen einer klinischen Studie oder im Verlauf der Nachbeobachtung auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse umfassten: • vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen; • Reaktionen auf Überdosierung, Missbrauch, Entzug, Empfindlichkeit oder Toxizität von Arzneimitteln; • signifikante Veränderungen oder Anomalien gegenüber Studienbeginn (*Baseline*) hinsichtlich Struktur (Signal), Funktion (Symptom), klinischer Laborwerte oder physiologischer Tests; • sonstige medizinische Ereignisse unabhängig von deren Zusammenhang zur Studienmedikation, wie beispielsweise Verletzung, operativer Eingriff, Unfälle, Symptomverlängerungen oder scheinbar unverwandte Erkrankungen. **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** Der Prüfarzt bestimmte die Schwere eines UE anhand der folgenden Definitionen. Ein UE wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) betrachtet, wenn eines der folgenden Bedingungen zutraf: • Tod: Hierzu gehörte jeglicher Todesfall, der während der aktiven Studienphase und innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. Sofern eine Autopsie durchgeführt worden war, wurden die Ergebnisse im Patientenerhebungsbogen (CRF) dokumentiert. • Lebensbedrohliches UE: Dieses umfasste jegliches UE, welches den Patienten aus Sicht des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbare Lebensgefahr brachte (d. h. dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können). • Dauerhafte, anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder eine substanzielle

Studie	Operationalisierung
	Einschränkung der Fähigkeit, ein normales Leben zu führen: Jegliche substanzielle Einschränkung der Fähigkeit eines Patienten, ein normales Leben zu führen. • Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung: Eine geplante Hospitalisierung wurde nicht als SUE betrachtet. Beispielsweise, wenn es sich um eine geplante Hospitalisierung für die Dosierung handelte, dann war dies kein SUE. • Eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler: Eine feste, dauerhafte Behinderung, die während oder vor der Geburt festgestellt wurde. • Ein medizinisch signifikantes Ereignis: Ein Ereignis, das nicht unbedingt zum Tode geführt hätte, lebensbedrohlich war oder eine Hospitalisierung erforderte, konnte als SUE betrachtet werden, wenn dieses auf Grundlage einer angemessenen medizinischer Einschätzung für den Patienten potenziell gefährdend war und wenn es eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderte, um eines oben in der Definition gelisteten Ereignisse zu verhindern. Sämtliche weitere UE, welche die oben genannten Definitionen nicht erfüllten, wurden als nicht-SUE klassifiziert. **Bestimmung des Schweregrades** Der Schweregrad von UE wurde gemäß *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0 eingestuft. Sofern ein UE nicht in den CTCAE definiert war, stellte der Prüfarzt den Schweregrad eines UE anhand der folgenden Definitionen fest: • mild (Grad 1): Das UE war für den Patienten bemerkbar, aber es beeinträchtigte nicht die regelmäßigen Aktivitäten. • moderat (Grad 2): Das UE beeinträchtigte die regelmäßigen Aktivitäten, aber es sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an. • schwerwiegend (Grad 3): Das UE schränkte die Handlungsfähigkeiten des Patienten bei der Durchführung regelmäßiger Aktivitäten trotz symptomatischer Therapie signifikant ein. • lebensbedrohlich (Grad 4): Der Patient befand sich in unmittelbarer Lebensgefahr. • Tod (Grad 5): Der Patient verstarb aufgrund einer Komplikation oder eines Zustandes, der durch UE ausgelöst wurde. **Nachbeobachtung und Erhebung/Dokumentation von UE** Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage, ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation. Sicherheitsbewertungen erfolgten etwa 30 Tage (d. h. nach mindestens 21 Tagen und maximal 42 Tagen) nach der letzten Dosis Ponatinib. Die Informationen konnten auch im Rahmen der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten erhoben werden. Die Sicherheit wurde anhand körperlicher Untersuchung, Zwischenanamnese und klinischen Laborbewertungen bewertet. Sämtliche UE wurden gemäß NCI CTCAE V3.0 klassifiziert. Obwohl im Verlauf der Studie eine neue Version der NCI CTCAE herausgegeben wurde, wurde die Version 3.0 im gesamten Studienverlauf verwendet. Die Verarbeitung der Laborergebnisse erfolgte durch das lokale Labor der jeweiligen Einrichtung, in der die Studie durchgeführt wurde. Klinisch signifikante Laborauffälligkeiten (z. B. solche, die zu jeglicher Art von Intervention führten) wurden als UE gewertet und im entsprechenden CRF dokumentiert. Sämtliche UE (einschließlich SUE) wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der

Studie	Operationalisierung
	Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder dem Rückzug der Studienteilnahme im UE-Abschnitt des CRF genauestens dokumentiert. Jedes Ereignis wurde gemäß Schwere, Ernsthaftigkeit und Zusammenhang zur Studienmedikation eingestuft. Sowohl das Anfangsdatum, als auch die Dauer des Ereignisses wurden erhoben. Ferner wurden die Methode der Behandlung des UE und das Endergebnis dokumentiert. **Auswertung** Sämtliche UE/SUE wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 19.0) und *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE; Version 3.0) kodiert und eingestuft. Dargestellt wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem UE/SUE. Es wurden nur TEAE von Studienbeginn oder nach der ersten Gabe von Ponatinib berichtet. Zudem wurden Patienten mit UE Grad 3 oder 4 als höchstem Schweregrad zusammengefasst. In diesem Zusammenhang wurde jeder Patient nur einmal nach höchstem Schweregrad gezählt. Ferner erfolgte eine Darstellung der UE/SUE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT). Bei Patienten, bei denen dasselbe Ereignis in der Zusammenfassung mehrfach auftrat, wurde der höchste NCI CTCAE-Grad erfasst. Es wurden UE/SUE dargestellt, die eine Häufigkeit von >10 % aufwiesen, sowie UE nach CTCAE Grad 3, 4 oder 5, die eine Häufigkeit von ≥2 % aufwiesen. Die Analyse basierte auf der *Treated*-Population (identisch mit *Safety*-Population). Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
AP24534-10-201 (PACE)	Folgende unerwünschten Ereignisse (UE) wurden dargestellt: • unerwünschte Ereignisse (UE) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 • schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • UE von besonderem Interesse (AESI/schwerwiegende AESI) • Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT). **Unerwünschte Ereignisse (UE)** Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung aufgetretene UE dargestellt (hier: *Treatment Emergent Adverse Events* [TEAE]). Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, welches bei einem Patienten oder Probanden unter Behandlung mit einem pharmazeutischen Produkt auftrat und welches nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Studienbehandlung stehen musste. Ein UE konnte jegliches nachteiliges und unbeabsichtigtes Signal (einschließlich abnormaler Laborergebnisse), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Einnahme eines medizinischen Produkts assoziiert war, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt bestand. Jegliche Verschlechterung des ursprünglichen Zustands, welche zeitlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, wurde ebenfalls als UE gewertet. Unerwünschte Ereignisse umfassten: • vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen; • Reaktionen auf Überdosierung, Missbrauch, Entzug, Empfindlichkeit oder

Studie	Operationalisierung
	Toxizität von Arzneimitteln; • signifikante Veränderungen oder Anomalien gegenüber Studienbeginn (*Baseline*) hinsichtlich Signalen, Symptomen, klinischen Laborwerten oder körperlicher Untersuchungen. Dies umfasste jegliche Verschlechterung des ursprünglichen Zustands, welche im temporären Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation stand. • sonstige unerwünschte medizinische Ereignisse, unabhängig von deren Zusammenhang zur Studienmedikation, wie beispielsweise Verletzung, Ereignisse, die einen operativen Eingriff erforderlich machten, Unfälle, Symptomverlängerungen oder scheinbar unverwandte Erkrankungen. Eine Krankheitsprogression wurde nicht als UE gewertet, es sein denn, diese führte zur Hospitalisierung oder Tod. **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** Ein UE wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) betrachtet, wenn mindestens eines der folgenden Bedingungen zutraf: • Tod: Hierzu gehörte jeglicher Todesfall, der während der aktiven Studienphase und innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. • Lebensbedrohliches UE: Dieses umfasste jegliches UE, welches den Patienten aus Sicht des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbare Lebensgefahr brachte (d. h. dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können). • Dauerhafte, anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder eine substanzielle Einschränkung der Fähigkeit, ein normales Leben zu führen: Jegliche substanzielle Einschränkung der Fähigkeit eines Patienten, ein normales Leben zu führen. • Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung: Eine Hospitalisierung bedeutete ein Krankenhausaufenthalt des Patienten für jegliche Dauer. Eine Hospitalisierung zwecks eines elektiven oder diagnostischen Verfahrens oder eines chirurgischen Eingriffs aufgrund einer bestehenden Vorerkrankung, die sich nicht verschlechtert hatte, wurde nicht als SUE betrachtet. • Eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler: Eine feste, dauerhafte Behinderung, die während oder vor der Geburt festgestellt wurde. • Krebs: Das Auftreten oder die Diagnose einer neuen Krebserkrankung während der Studie wurde als schwerwiegendes Ereignis betrachtet. Eine neue Krebserkrankung unterschied sich histopathologisch von der im Rahmen der Studie untersuchten Krebserkrankung (d. h. Metastasierung oder Krankheitsprogression wurden nicht als SUE betrachtet). • Ein medizinisch signifikantes Ereignis: Ein Ereignis, das nicht unbedingt zum Tode geführt hätte, lebensbedrohlich war oder eine Hospitalisierung erforderte, konnte als SUE betrachtet werden, wenn dieses auf Grundlage einer angemessenen medizinischer Einschätzung für den Patienten potenziell gefährdend war und wenn es eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderte, um eines oben in der Definition gelisteten Ereignisse zu verhindern. Sämtliche weitere UE, welche die oben genannten Definitionen nicht erfüllten, wurden als nicht-SUE klassifiziert. **Bestimmung des Schweregrades** Der Schweregrad von UE wurde gemäß *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4.0 eingestuft. Sofern ein

Studie	Operationalisierung
	UE nicht in den CTCAE definiert war, stellte der Prüfarzt den Schweregrad eines UE anhand der folgenden Definitionen fest: • mild (Grad 1): Das UE war für den Patienten bemerkbar, aber es beeinträchtigte nicht die regelmäßigen Aktivitäten. • moderat (Grad 2): Das UE beeinträchtigte die regelmäßigen Aktivitäten, aber es sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an. • schwerwiegend (Grad 3): Das UE schränkte die Handlungsfähigkeiten des Patienten bei der Durchführung regelmäßiger Aktivitäten trotz symptomatischer Therapie signifikant ein. • lebensbedrohlich (Grad 4): Der Patient befand sich in unmittelbarer Lebensgefahr. • Tod (Grad 5): Der Patient verstarb aufgrund einer Komplikation oder eines Zustandes, der durch UE ausgelöst wurde. **Nachbeobachtung und Erhebung/Dokumentation von UE** Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage, ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation. Die Bewertung der Sicherheit erfolgte anhand von UE, körperliche Untersuchung, Vitalparameter, Elektrokardiogrammen (EKG), Echokardiogrammen, klinischer Laborparameter (einschließlich Hämatologie, Chemie, β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins [β-HCG], EKG und Echokardiogramm [ECHO]). Der Schweregrad von UE wurde gemäß NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Sämtliche UE (einschließlich SUE) wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder dem Rückzug der Studienteilnahme im UE-Abschnitt des CRF genauestens dokumentiert. Jedes Ereignis wurde gemäß Schwere, Ernsthaftigkeit und Zusammenhang zur Studienmedikation eingestuft. Sowohl das Anfangsdatum, als auch die Dauer des Ereignisses wurden erhoben. Ferner wurden die Methode der Behandlung des UE und das Endergebnis dokumentiert. **Auswertung** Sämtliche UE wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 19.0) und *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE; Version 4.0) kodiert und eingestuft. Dargestellt wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem UE/SUE. Es wurden nur TEAE von Studienbeginn oder nach der ersten Gabe von Ponatinib berichtet. Zudem wurden Patienten mit UE Grad 3 oder 4 als höchstem Schweregrad zusammengefasst. In diesem Zusammenhang wurde jeder Patient nur einmal nach höchstem Schweregrad gezählt. Ferner erfolgte eine Darstellung der UE/SUE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT). Bei Patienten, bei denen dasselbe Ereignis in der Zusammenfassung mehrfach auftrat, wurde der höchste NCI CTCAE-Grad erfasst. Es wurden UE/SUE dargestellt, die eine Häufigkeit von >10 % aufwiesen, sowie UE/SUE nach CTCAE Grad 3, 4 oder 5, die eine Häufigkeit von ≥2 % aufwiesen. Die Analyse basierte auf der *Safety*-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Bei den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.a

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse “, „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4“ „Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3“, und „Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	43 (100,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	31 (100,0) [88,8; 100,0]
mit T315I[c]	12	12 (100,0) [73,5; 100,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	9	9 (100,0) [n. b.]
BP-CML	8	8 (100,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	270 (100,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	203 (100,0) [98,2; 100,0]
mit T315I[e]	64	64 (100,0) [94,4; 100,0]
nicht zugeordnet[f]	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		n. b.

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	85 (100,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	65 (100,0) [94,5; 100,0]
mit T315I[e]	18	18 (100,0) [81,5; 100,0]
nicht zugeordnet[f]	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		n. b.
BP-CML	62	62 (100,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	38 (100,0) [90,7; 100,0]
mit T315I[e]	24	24 (100,0) [85,8; 100,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	33 (76,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	23 (74,2) [55,4; 88,1]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,6983
AP-CML	9	8 (88,9) [n. b.]
BP-CML	8	8 (100,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	171 (63,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	131 (64,5) [57,5; 71,1]
mit T315I[e]	64	39 (60,9) [47,9; 72,9]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,6555
AP-CML	85	59 (69,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	44 (67,7) [54,9; 78,8]
mit T315I[e]	18	13 (72,2) [46,5; 90,3]
nicht zugeordnet[f]	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7821
BP-CML	62	53 (85,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	33 (86,8) [71,9; 95,6]
mit T315I[e]	24	20 (83,3) [62,6; 95,3]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,7246
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	34 (79,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	24 (77,4) [58,9; 90,4]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	221 (81,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	176 (86,7) [81,2; 91,0]
mit T315I[e]	64	44 (68,8) [55,9; 79,8]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		**0,0022**
AP-CML	85	60 (70,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	48 (73,8) [61,5; 84,0]
mit T315I[e]	18	11 (61,1) [35,7; 82,7]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3790
BP-CML	62	26 (41,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	15 (39,5) [24,0; 56,6]
mit T315I[e]	24	11 (45,8) [25,6; 67,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,7921

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	37 (86,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	27 (87,1) [70,2; 96,4]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	9	7 (77,8) [n. b.]
BP-CML	8	8 (100,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	239 (88,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	188 (92,6) [88,1; 95,8]
mit T315I[e]	64	50 (78,1) [66,0; 87,5]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		**0,0024**
AP-CML	85	78 (91,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	60 (92,3) [83,0; 97,5]
mit T315I[e]	18	16 (88,9) [65,3; 98,6]
nicht zugeordnet[f]	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,6419

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	58 (93,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	37 (97,4) [86,2; 99,9]
mit T315I[e]	24	21 (87,5) [67,6; 97,3]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2892
Behandlungsabbruch aufgrund UE		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	11 (25,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	11 (35,5) [19,2; 54,6]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		**0,0195**
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	57 (21,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	45 (22,2) [16,7; 28,5]
mit T315I[e]	64	11 (17,2) [8,9; 28,7]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,4823

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	10 (11,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	7 (10,8) [4,4; 20,9]
mit T315I[e]	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	9 (14,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	5 (13,2) [4,4; 28,1]
mit T315I[e]	24	4 (16,7) [4,7; 37,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,7246

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutationen hatten (n=15) oder bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde (n=13) oder keine Sequenzierung durchgeführt wurde (n=3).

c: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.

d: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.

e: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.

f: Patienten mit T315I-Mutation in der Krankengeschichte ohne vorherige Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib, bei denen im Rahmen des *Screening* kein positiver T315I-Mutationsstatus nachgewiesen werden konnte. Diese Patienten wurden zwar behandelt, aber keiner Kohorte zugeordnet und nur im Rahmen der Sicherheitsbewertung ausgewertet.

g: Patienten mit T315I-Mutation vs. ohne T315I-Mutation, berechnet mittels *Fisher's exact test* anhand der *Treated-Population.*

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; n. b.: nicht berechnet/berichtet; R/I: resistent/intolerant

Quellen:
Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]

Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b]

Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Arterielle Verschlüsse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	19 (44,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	18 (58,1) [39,1; 75,5]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		**0,0051**
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	84 (31,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	57 (28,1) [22,0; 34,8]
mit T315I[e]	64	26 (40,6) [28,5; 53,6]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,0645
AP-CML	85	17 (20,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	11 (16,9) [8,8; 28,3]
mit T315I[e]	18	5 (27,8) [9,7; 53,5]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3220

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	7 (11,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		**0,0368**
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	14 (32,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	13 (41,9) [24,5; 60,9]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,0667
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	42 (15,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	27 (13,3) [9,0; 18,8]
mit T315I[e]	64	15 (23,4) [13,8; 35,7]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,0746

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	12 (14,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	8 (12,3) [5,5; 22,8]
mit T315I[e]	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,6970
BP-CML	62	4 (6,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	4 (10,5) [2,9; 24,8]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,1514
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	5 (11,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2996
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	35 (13,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	23 (11,3) [7,3; 16,5]
mit T315I[e]	64	12 (18,8) [10,1; 30,5]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,1388
AP-CML	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2958
BP-CML	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	8 (18,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	7 (22,6) [9,6; 41,1]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4071

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	38 (14,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	26 (12,8) [8,5; 18,2]
mit T315I[e]	64	11 (17,2) [8,9; 28,7]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,4079
AP-CML	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2958
BP-CML	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,5177

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Venenthrombosen/venöse Embolien		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	3 (7,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	15 (5,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	11 (5,4) [2,7; 9,5]
mit T315I[e]	64	4 (6,3) [1,7; 15,2]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7611
AP-CML	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5246

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	6 (9,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	4 (10,5) [2,9; 24,8]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000
Gefäßverschlüsse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	20 (46,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	18 (58,1) [39,1; 75,5]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]
Interaktionstest (p-Wert)		0,0193
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	92 (34,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	63 (31,0) [24,7; 37,9]
mit T315I[e]	64	28 (43,8) [31,4; 56,7]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] (p-Wert)		0,0702

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	19 (22,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	13 (20,0) [11,1; 31,8]
mit T315I[e]	18	5 (27,8) [9,7; 53,5]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5237
BP-CML	62	11 (17,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	9 (23,7) [11,4; 40,2]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,1776
Lebertoxizität		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	14 (32,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	9 (29,0) [14,2; 48,0]
mit T315I[c]	12	5 (41,7) [15,2; 72,3]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4822
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	78 (28,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	58 (28,6) [22,5; 35,3]
mit T315I[e]	64	20 (31,3) [20,2; 44,1]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7528
AP-CML	85	31 (36,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	25 (38,5) [26,7; 51,4]
mit T315I[e]	18	6 (33,3) [13,3; 59,0]
nicht zugeordnet[f]	2	0,0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7874
BP-CML	62	20 (32,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	13 (34,2) [19,6; 51,4]
mit T315I[e]	24	7 (29,2) [12,6; 51,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,7837
Herzversagen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	5 (11,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	3 (9,7) [2,0; 25,8]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,6077

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	22 (8,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	16 (7,9) [4,6; 12,5]
mit T315I[e]	64	6 (9,4) [3,5; 19,3]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7943
AP-CML	85	6 (7,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2958
BP-CML	62	9 (14,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4617

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	36 (83,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	24 (77,4) [58,9; 90,4]
mit T315I[c]	12	12 (100,0) [73,5; 100,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,1630
AP-CML	9	5 (55,6) [n. b.]
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	223 (82,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	165 (81,3) [75,2; 86,4]
mit T315I[e]	64	55 (85,9) [75,0; 93,4]
nicht zugeordnet[f]	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,4557
AP-CML	85	68 (80,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	52 (80,0) [68,2; 88,9]
mit T315I[e]	18	14 (77,8) [52,4; 93,6]
nicht zugeordnet[f]	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	43 (69,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	25 (65,8) [48,6; 80,4]
mit T315I[e]	24	18 (75,0) [53,3; 90,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,5745
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	35 (81,4) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	24 (77,4) [58,9; 90,4]
mit T315I[c]	12	11 (91,7) [61,5; 99,8]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4071
AP-CML	9	6 (66,7) [n. b.]
BP-CML	8	6 (75,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	171 (63,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	129 (63,5) [56,5; 70,2]
mit T315I[e]	64	39 (60,9) [47,9; 72,9]
nicht zugeordnet[f]	3	3 (100,0) [29,2; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7670

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	65 (76,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	49 (75,4) [63,1; 85,2]
mit T315I[e]	18	15 (83,3) [58,6; 96,4]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7518
BP-CML	62	35 (56,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	23 (60,5) [43,4; 76,0]
mit T315I[e]	24	12 (50,0) [29,1; 70,9]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4427
Myelosuppression		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	25 (58,1) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	17 (54,8) [36,0; 72,7]
mit T315I[c]	12	8 (66,7) [34,9; 90,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,7315
AP-CML	9	6 (66,7) [n. b.]
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	148 (54,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	122 (60,1) [53,0; 66,9]
mit T315I[e]	64	26 (40,6) [28,5; 53,6]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		**0,0091**
AP-CML	85	60 (70,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	48 (73,8) [61,5; 84,0]
mit T315I[e]	18	10 (55,6) [30,8; 78,5]
nicht zugeordnet[f]	2	2 (100,0) [15,8; 100,0]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,1545
BP-CML	62	42 (67,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	26 (68,4) [51,3; 82,5]
mit T315I[e]	24	16 (66,7) [44,7; 84,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Ödeme und Flüssigkeitsretention		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	22 (51,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	12 (38,7) [21,8; 57,8]
mit T315I[c]	12	10 (83,3) [51,6; 97,9]
Interaktionstest *(p-Wert)*		**0,0157**
AP-CML	9	5 (55,6) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	79 (29,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	63 (31,0) [24,7; 37,9]
mit T315I[e]	64	16 (25,0) [15,0; 37,4]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,4329
AP-CML	85	30 (35,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	22 (33,8) [22,6; 46,6]
mit T315I[e]	18	7 (38,9) [17,3; 64,3]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7819
BP-CML	62	20 (32,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	16 (42,1) [26,3; 59,2]
mit T315I[e]	24	4 (16,7) [4,7; 37,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,0516
Hypertonie		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	21 (48,8) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	13 (41,9) [24,5; 60,9]
mit T315I[c]	12	8 (66,7) [34,9; 90,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,1854

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]
BP-CML	8	2 (25,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	100 (37,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	77 (37,9) [31,2; 45,0]
mit T315I[e]	64	21 (32,8) [21,6; 45,7]
nicht zugeordnet[f]	3	2 (66,7) [9,4; 99,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5522
AP-CML	85	22 (25,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	14 (21,5) [12,3; 33,5]
mit T315I[e]	18	8 (44,4) [21,5; 69,2]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,0707
BP-CML	62	14 (22,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	11 (28,9) [15,4; 45,9]
mit T315I[e]	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2124

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Augenerkrankungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	19 (44,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	13 (41,9) [24,5; 60,9]
mit T315I[c]	12	6 (50,0) [21,1; 78,9]
Interaktionstest (p-Wert)		0,7376
AP-CML	9	4 (44,4) [n. b.]
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	87 (32,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	66 (32,5) [26,1; 39,4]
mit T315I[e]	64	21 (32,8) [21,6; 45,7]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] (p-Wert)		1,0000
AP-CML	85	28 (32,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	21 (32,3) [21,2; 45,1]
mit T315I[e]	18	6 (33,3) [13,3; 59,0]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] (p-Wert)		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	12 (19,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	8 (21,1) [9,6; 37,3]
mit T315I[e]	24	4 (16,7) [4,7; 37,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,7517
Blutungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	17 (39,5) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	9 (29,0) [14,2; 48,0]
mit T315I[c]	12	8 (66,7) [34,9; 90,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		**0,0374**
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]
BP-CML	8	4 (50,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	61 (22,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	49 (24,1) [18,4; 30,6]
mit T315I[e]	64	11 (17,2) [8,9; 28,7]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3037

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	32 (37,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	28 (43,1) [30,8; 56,0]
mit T315I[e]	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,0542
BP-CML	62	23 (37,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	13 (34,2) [19,6; 51,4]
mit T315I[e]	24	10 (41,7) [22,1; 63,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,5975
Pankreatitis		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	19 (44,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	12 (38,7) [21,8; 57,8]
mit T315I[c]	12	7 (58,3) [27,7; 84,8]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,3137
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	86 (31,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	69 (34,0) [27,5; 41,0]
mit T315I[e]	64	17 (26,6) [16,3; 39,1]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2872
AP-CML	85	19 (22,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	16 (24,6) [14,8; 36,9]
mit T315I[e]	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7518
BP-CML	62	12 (19,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	9 (23,7) [11,4; 40,2]
mit T315I[e]	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,3391
Klinische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	8 (18,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]
mit T315I[c]	12	3 (25,0) [5,5; 57,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,6649
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	21 (7,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	16 (7,9) [4,6; 12,5]
mit T315I[e]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	85	7 (8,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	7 (10,8) [4,4; 20,9]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3375
BP-CML	62	3 (4,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[e]	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Chemische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	16 (37,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	11 (35,5) [19,2; 54,6]
mit T315I[c]	12	5 (41,7) [15,2; 72,3]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,7366

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	77 (28,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	61 (30,0) [23,8; 36,9]
mit T315I[e]	64	16 (25,0) [15,0; 37,4]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5273
AP-CML	85	16 (18,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	13 (20,0) [11,1; 31,8]
mit T315I[e]	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	9 (14,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	7 (18,4) [7,7; 34,3]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4617

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Herzrhythmusstörungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	15 (34,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	12 (38,7) [21,8; 57,8]
mit T315I[c]	12	3 (25,0) [5,5; 57,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4916
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]
BP-CML	8	6 (75,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	52 (19,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	43 (21,2) [15,8; 27,5]
mit T315I[e]	64	9 (14,1) [6,6; 25,0]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2773
AP-CML	85	14 (16,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	12 (18,5) [9,9; 30,0]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2800

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	15 (24,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	8 (21,1) [9,6; 37,3]
mit T315I[e]	24	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,5483
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	9	n. a.
BP-CML	8	n. a.
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	17 (6,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	13 (6,4) [3,5; 10,7]
mit T315I[e]	64	4 (6,3) [1,7; 15,2]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	5 (7,7) [2,5; 17,0]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5803

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Hypothyreose		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	3 (9,7) [2,0; 25,8]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	9 (3,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	7 (3,4) [1,4; 7,0]
mit T315I[e]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	4 (6,2) [1,7; 15,0]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5721
BP-CML	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Tumorlysesyndrom		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[e]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3888
BP-CML	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutationen hatten (n=15) oder bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde (n=13) oder keine Sequenzierung durchgeführt wurde (n=3).

c: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.

d: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.

e: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.

f: Patienten mit T315I-Mutation in der Krankengeschichte ohne vorherige Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib, bei denen im Rahmen des *Screening* kein positiver T315I-Mutationsstatus nachgewiesen werden konnte. Diese Patienten wurden zwar behandelt, aber keiner Kohorte zugeordnet und nur im Rahmen der Sicherheitsbewertung ausgewertet.

g: Patienten mit T315I-Mutation vs. ohne T315I-Mutation, berechnet mittels *Fisher's exact test* anhand der *Treated-Population.*

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; n. a.: nicht anwendebar; n. b.: nicht berechnet/berichtet; R/I: resistent/intolerant

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Quellen: Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI)“ in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Arterielle Verschlüsse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	16 (37,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	15 (48,4) [30,2; 66,9]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		**0,0171**
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]
BP-CML	8	2 (25,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	69 (25,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	45 (22,2) [16,7; 28,5]
mit T315I[e]	64	23 (35,9) [24,3; 48,9]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		**0,0328**

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	13 (15,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	8 (12,3) [5,5; 22,8]
mit T315I[e]	18	4 (22,2) [6,4; 47,6]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2815
BP-CML	62	5 (8,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	5 (13,2) [4,4; 28,1]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,1465
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	10 (23,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	9 (29,0) [14,2; 48,0]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2366
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	2 (25,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	33 (12,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	19 (9,4) [5,7; 14,2]
mit T315I[e]	64	14 (21,9) [12,5; 34,0]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		**0,0148**
AP-CML	85	8 (9,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	4 (6,2) [1,7; 15,0]
mit T315I[e]	18	3 (16,7) [3,6; 41,4]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,1698
BP-CML	62	3 (4,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	3 (7,9) [1,7; 21,4]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2766
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	4 (12,9) [3,6; 29,8]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,5629
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	28 (10,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	18 (8,9) [5,3; 13,7]
mit T315I[e]	64	10 (15,6) [7,8; 26,9]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,1584
AP-CML	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2)
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	6 (14,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,6594
AP-CML	9	1 (11,1)

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
		[n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	31 (11,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	22 (10,8) [6,9; 15,9]
mit T315I[e]	64	8 (12,5) [5,6; 23,2]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,8204
AP-CML	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5246
BP-CML	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Venenthrombosen/venöse Embolien		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
(p-Wert)		
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	13 (4,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	10 (4,9) [2,4; 8,9]
mit T315I[e]	64	3 (4,7) [1,0; 13,1]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3888
BP-CML	62	6 (9,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	4 (10,5) [2,9, 24,8]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Gefäßverschlüsse		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	16 (37,2) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	15 (48,4) [30,2; 66,9]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		**0,0171**
AP-CML	9	2 (22,2) [n. b.]
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	78 (28,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	52 (25,6) [19,8; 32,2]
mit T315I[e]	64	25 (39,1) [27,1; 52,1]
nicht zugeordnet[f]	3	1 (33,3) [0,8; 90,6]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,0568
AP-CML	85	14 (16,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	9 (13,8) [6,5; 24,7]
mit T315I[e]	18	4 (22,2) [6,4; 47,6]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,4649

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	10 (16,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	8 (21,1) [9,6; 37,3]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2912
Lebertoxizität		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	7 (2,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	5 (2,5) [0,8; 5,7]
mit T315I[e]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,6744

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	4 (6,2) [1,7; 15,0]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5721
BP-CML	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Herzversagen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	2 (4,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4850
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	13 (4,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	8 (3,9) [1,7; 7,6]
mit T315I[e]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3138
AP-CML	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[e]	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2037
BP-CML	62	8 (12,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	6 (15,8) [6,0; 31,3]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4675
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	2 (4,7) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4850
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	8 (3,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	7 (3,4) [1,4; 7,0]
mit T315I[e]	64	1 (1,6) [0,0; 8,4]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,6844
AP-CML	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	12 (27,9) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	10 (32,3) [16,7; 51,4]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,4563

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	5 (55,6) [n. b.]
BP-CML	8	5 (62,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	42 (15,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	32 (15,8) [11,0; 21,5]
mit T315I[e]	64	10 (15,6) [7,8; 26,9]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	85	29 (34,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	20 (30,8) [19,9; 43,4]
mit T315I[e]	18	8 (44,4) [21,5; 69,2]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3983
BP-CML	62	19 (30,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	12 (31,6) [17,5; 48,7]
mit T315I[e]	24	7 (29,2) [12,6; 51,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Myelosuppression		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	3 (7,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest (p-Wert)		1,0000
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]
BP-CML	8	3 (37,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	17 (6,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	15 (7,4) [4,2; 11,9]
mit T315I[e]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] (p-Wert)		0,3769
AP-CML	85	13 (15,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	11 (16,9) [8,8; 28,3]
mit T315I[e]	18	2 (11,1) [1,4; 34,7]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] (p-Wert)		0,7238

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	12 (19,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	5 (13,2) [4,4; 28,1]
mit T315I[e]	24	7 (29,2) [12,6; 51,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,1864
Ödem und Flüssigkeitsretention		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2791
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	9 (3,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	7 (3,4) [1,4; 7,0]
mit T315I[e]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	4 (4,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	4 (6,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[e]	24	2 (8,3) [1,0; 27,0]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,6371
Hypertonie		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2791
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	11 (4,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	11 (5,4) [2,7; 9,5]
mit T315I[e]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,0713
AP-CML	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
Augenerkrankungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	1 (2,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	1 (3,2) [0,1; 16,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	8 (3,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	6 (3,0) [1,1; 6,3]
mit T315I[e]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3888
BP-CML	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
Blutungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	3 (7,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]
mit T315I[c]	12	1 (8,3) [0,2; 38,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	9 (3,3) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	5 (2,5) [0,8; 5,7]
mit T315I[e]	64	4 (6,3) [1,7; 15,2]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2246
AP-CML	85	11 (12,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	9 (13,8) [6,5; 24,7]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	1 (50,0) [1,3; 98,7]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,6825
BP-CML	62	5 (8,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[e]	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,3664

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Pankreatitis		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]
Interaktionstest (p-Wert)		0,3080
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	23 (8,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	18 (8,9) [5,3; 13,7]
mit T315I[e]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] (p-Wert)		1,0000
AP-CML	85	6 (7,1) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	6 (9,2) [3,5; 19,0]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] (p-Wert)		0,3317

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	3 (4,8) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	3 (7,9) [1,7; 21,4]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2766
Klinische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	4 (9,3) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	2 (6,5) [0,8; 21,4]
mit T315I[c]	12	2 (16,7) [2,1; 48,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,3080
AP-CML	9	3 (33,3) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	19 (7,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	14 (6,9) [3,8; 11,3]
mit T315I[e]	64	5 (7,8) [2,6; 17,3]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,7837

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	85	5 (5,9) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	5 (7,7) [2,5; 17,0]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,5803
BP-CML	62	2 (3,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	2 (5,3) [0,6; 17,7]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,5177
Chemische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2].
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	7 (2,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	4 (2,0) [0,5; 5,0]
mit T315I[e]	64	3 (4,7) [1,0; 13,1]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,3635
AP-CML	85	1 (1,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	1 (1,5) [0,0; 8,3]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000
Herzrhythmusstörungen		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	5 (11,6) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	5 (16,1) [5,5; 33,7]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,2996
AP-CML	9	1 (11,1) [n. b.]

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	8	1 (12,5) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	23 (8,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	17 (8,4) [5,0; 13,1]
mit T315I[e]	64	6 (9,4) [3,5; 19,3]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,8005
AP-CML	85	3 (3,5) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	3 (4,6) [1,0; 12,9]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	6 (9,7) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	3 (7,9) [1,7; 21,4]
mit T315I[e]	24	3 (12,5) [2,7; 32,4]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,6686
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	n. a.
BP-CML	8	n. a.
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	8 (3,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	6 (3,0) [1,1; 6,3]
mit T315I[e]	64	2 (3,1) [0,4; 10,8]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
AP-CML	85	2 (2,4) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	2 (3,1) [0,4; 10,7]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0, 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		1,0000
BP-CML	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[e]	24	1 (4,2) [0,1; 21,1]
Interaktionstest *(p-Wert)*		0,3871
Hypothyreose		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[e]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	85	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	0 (0,0) [0,0; 5,5]
mit T315I[e]	18	0 (0,0) [0,0; 18,5]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		n. b.
BP-CML	62	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	0 (0,0) [0,0; 9,3]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
Tumorlysesyndrom		
AP24534-07-101		
CP-CML	43	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I[b]	31	0 (0,0) [0,0; 11,2]
mit T315I[c]	12	0 (0,0) [0,0; 26,5]
Interaktionstest *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	9	0 (0,0) [n. b.]
BP-CML	8	0 (0,0) [n. b.]
AP24534-10-201 (PACE)		
CP-CML	270	0 (0,0) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	203	0 (0,0) [0,0; 1,8]
mit T315I[e]	64	0 (0,0) [0,0; 5,6]
nicht zugeordnet[f]	3	0 (0,0) [0,0; 70,8]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		n. b.
AP-CML	85	1 (1,2) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	65	0 (0,0) [0,0; 5,5]
mit T315I[e]	18	1 (5,6) [0,1; 27,3]
nicht zugeordnet[f]	2	0 (0,0) [0,0; 84,2]
Interaktionstest[g] *(p-Wert)*		0,2169

Ereignis ***Studie*** Phase der Erkrankung	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)** **[95 %-KI]**
BP-CML	62	1 (1,6) [n. b.]
ohne T315I (R/I)[d]	38	1 (2,6) [0,1; 13,8]
mit T315I[e]	24	0 (0,0) [0,0; 14,2]
Interaktionstest *(p-Wert)*		1,0000

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutationen hatten (n=15) oder bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde (n=13) oder keine Sequenzierung durchgeführt wurde (n=3).

c: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.

d: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.

e: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.

f: Patienten mit T315I-Mutation in der Krankengeschichte ohne vorherige Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib, bei denen im Rahmen des *Screening* kein positiver T315I-Mutationsstatus nachgewiesen werden konnte. Diese Patienten wurden zwar behandelt, aber keiner Kohorte zugeordnet und nur im Rahmen der Sicherheitsbewertung ausgewertet.

g: Patienten mit T315I-Mutation vs. ohne T315I-Mutation, berechnet mittels *Fisher's exact test* anhand der *Treated-Population.*

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; n. b.: nicht berechnet/berichtet; R/I: resistent/intolerant

Quellen:
Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ nach CTCAE-Grad in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, **n (%)**	**Grad 5,** **n (%)**	**Grad ≥ 3** **n (%)**	**Alle Grade,** **n (%)**
Arterielle Verschlüsse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	15 (34,9)	0 (0,0)	15 (34,9)	19 (44,2)
AP-CML	9	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (22,2)
BP-CML	8	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	4 (50,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	49 (18,1)	3 (1,1)	52 (19,3)	84 (31,1)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
AP-CML	85	11 (12,9)	0 (0,0)	11 (12,9)	17 (20,0)
BP-CML	62	5 (8,1)	0 (0,0)	5 (8,1)	7 (11,3)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	10 (23,3)	0 (0,0)	10 (23,3)	14 (32,6)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	3 (37,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	24 (8,9)	1 (0,4)	25 (9,3)	42 (15,6)
AP-CML	85	6 (7,1)	0 (0,0)	6 (7,1)	12 (14,1)
BP-CML	62	3 (4,8)	0 (0,0)	3 (4,8)	4 (6,5)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	5 (11,6)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
BP-CML	8	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	16 (5,9)	2 (0,7)	18 (6,7)	35 (13,0)
AP-CML	85	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (3,5)	5 (5,9)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	5 (11,6)	0 (0,0)	5 (11,6)	8 (18,6)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	24 (8,9)	0 (0,0)	24 (8,9)	38 (14,1)
AP-CML	85	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (3,5)	5 (5,9)
BP-CML	62	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (3,2)
Venenthrombosen/venöse Embolien					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,0)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	10 (3,7)	0 (0,0)	10 (3,7)	15 (5,6)
AP-CML	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	3 (3,5)
BP-CML	62	5 (8,1)	0 (0,0)	5 (8,1)	6 (9,7)
Gefäßverschlüsse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	15 (34,9)	0 (0,0)	15 (34,9)	20 (46,5)
AP-CML	9	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (22,2)
BP-CML	8	4 (50,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	5 (62,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	58 (21,5)	3 (1,1)	61 (22,6)	92 (34,1)
AP-CML	85	11 (12,9)	0 (0,0)	11 (12,9)	19 (22,4)
BP-CML	62	9 (14,5)	0 (0,0)	9 (14,5)	11 (17,7)
Lebertoxizität					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	4 (9,3)	0 (0,0)	4 (9,3)	14 (32,6)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (33,3)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	25 (9,3)	0 (0,0)	25 (9,3)	78 (28,9)
AP-CML	85	11 (12,9)	0 (0,0)	11 (12,9)	31 (36,5)
BP-CML	62	12 (19,4)	0 (0,0)	12 (19,4)	20 (32,3)
Herzversagen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	5 (11,6)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	14 (5,2)	1 (0,4)	15 (5,6)	22 (8,1)
AP-CML	85	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (4,7)	6 (7,1)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
BP-CML	62	5 (8,1)	2 (3,2)	7 (11,3)	9 (14,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	36 (83,7)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (55,6)
BP-CML	8	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	5 (62,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	30 (11,1)	0 (0,0)	30 (11,1)	223 (82,6)
AP-CML	85	15 (17,6)	0 (0,0)	15 (17,6)	68 (80,0)
BP-CML	62	5 (8,1)	0 (0,0)	5 (8,1)	43 (69,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	12 (27,9)	1 (2,3)	13 (30,2)	35 (81,4)
AP-CML	9	4 (44,4)	1 (11,1)	5 (55,6)	6 (66,7)
BP-CML	8	4 (50,0)	2 (25,0)	6 (75,0)	6 (75,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	39 (14,4)	3 (1,1)	42 (15,6)	171 (63,3)
AP-CML	85	23 (27,1)	4 (4,7)	27 (31,8)	65 (76,5)
BP-CML	62	16 (25,8)	3 (4,8)	19 (30,6)	35 (56,5)
Myelosuppression					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	16 (37,2)	0 (0,0)	16 (37,2)	25 (58,1)
AP-CML	9	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (22,2)	6 (66,7)
BP-CML	8	5 (62,5)	0 (0,0)	5 (62,5)	5 (62,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	117 (43,3)	0 (0,0)	117 (43,3)	148 (54,8)
AP-CML	85	52 (61,2)	0 (0,0)	52 (61,2)	60 (70,6)
BP-CML	62	41 (66,1)	0 (0,0)	41 (66,1)	42 (67,7)
Ödem und Flüssigkeitsretention					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	4 (9,3)	0 (0,0)	4 (9,3)	22 (51,2)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	5 (55,6)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	11 (4,1)	0 (0,0)	11 (4,1)	79 (29,3)
AP-CML	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	30 (35,3)
BP-CML	62	3 (4,8)	1 (1,6)	4 (6,5)	20 (32,3)
Hypertonie					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	5 (11,6)	0 (0,0)	5 (11,6)	21 (48,8)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	4 (44,4)
BP-CML	8	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (25,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	38 (14,1)	0 (0,0)	38 (14,1)	100 (37,0)
AP-CML	85	10 (11,8)	0 (0,0)	10 (11,8)	22 (25,9)
BP-CML	62	5 (8,1)	0 (0,0)	5 (8,1)	14 (22,6)
Augenerkrankungen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (44,2)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	4 (44,4)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	9 (3,3)	0 (0,0)	9 (3,3)	87 (32,2)
AP-CML	85	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (4,7)	28 (32,9)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (19,4)
Blutungen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	17 (39,5)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)
BP-CML	8	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	4 (50,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	8 (3,0)	2 (0,7)	10 (3,7)	61 (22,6)
AP-CML	85	10 (11,8)	1 (1,2)	11 (12,9)	32 (37,6)
BP-CML	62	4 (6,5)	3 (4,8)	7 (11,3)	23 (37,1)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N**[a]	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
Pankreatitis					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	10 (23,3)	0 (0,0)	10 (23,3)	19 (44,2)
AP-CML	9	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (33,3)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	50 (18,5)	0 (0,0)	50 (18,5)	86 (31,9)
AP-CML	85	13 (15,3)	0 (0,0)	13 (15,3)	19 (22,4)
BP-CML	62	10 (16,1)	0 (0,0)	10 (16,1)	12 (19,4)
Klinische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	8 (18,6)
AP-CML	9	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (33,3)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	19 (7,0)	0 (0,0)	19 (7,0)	21 (7,8)
AP-CML	85	5 (5,9)	0 (0,0)	5 (5,9)	7 (8,2)
BP-CML	62	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	3 (4,8)
Chemische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	8 (18,6)	0 (0,0)	8 (18,6)	16 (37,2)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (22,2)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	37 (13,7)	0 (0,0)	37 (13,7)	77 (28,5)
AP-CML	85	11 (12,9)	0 (0,0)	11 (12,9)	16 (18,8)
BP-CML	62	8 (12,9)	0 (0,0)	8 (12,9)	9 (14,5)
Herzrhythmusstörungen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	5 (11,6)	0 (0,0)	5 (11,6)	15 (34,9)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (22,2)
BP-CML	8	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	6 (75,0)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	18 (6,7)	3 (1,1)	21 (7,8)	52 (19,3)
AP-CML	85	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (4,7)	14 (16,5)
BP-CML	62	5 (8,1)	0 (0,0)	5 (8,1)	15 (24,2)
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
AP-CML	9	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
BP-CML	8	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	7 (2,6)	3 (1,1)	10 (3,7)	17 (6,3)
AP-CML	85	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (4,7)	5 (5,9)
BP-CML	62	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	2 (3,2)
Hypothyreose					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,3)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,3)
AP-CML	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,7)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Tumorlysesyndrom					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP-CML	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	2 (2,4)
BP-CML	62	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; n. a.: nicht

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
anwendebar; n. b.: nicht berechnet/berichtet; R/I: resistent/intolerant Quellen: Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]					

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI)“ nach CTCAE-Grad in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) – weitere Untersuchungen

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
Arterielle Verschlüsse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	14 (32,6)	0 (0,0)	14 (32,6)	16 (37,2)
AP-CML	9	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (22,2)
BP-CML	8	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (25,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	45 (16,7)	3 (1,1)	48 (17,8)	69 (25,6)
AP-CML	85	10 (11,8)	0 (0,0)	10 (11,8)	13 (15,3)
BP-CML	62	5 (8,1)	0 (0,0)	5 (8,1)	5 (8,1)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	9 (20,9)	0 (0,0)	9 (20,9)	10 (23,3)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (25,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	22 (8,1)	1 (0,4)	23 (8,5)	33 (12,2)
AP-CML	85	5 (5,9)	0 (0,0)	5 (5,9)	8 (9,4)
BP-CML	62	3 (4,8)	0 (0,0)	3 (4,8)	3 (4,8)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	4 (9,3)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	16 (5,9)	2 (0,7)	18 (6,7)	28 (10,4)
AP-CML	85	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (3,5)	4 (4,7)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	5 (11,6)	0 (0,0)	5 (11,6)	6 (14,0)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	22 (8,1)	0 (0,0)	22 (8,1)	31 (11,5)
AP-CML	85	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (3,5)	3 (3,5)
BP-CML	62	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Venenthrombosen/venöse Embolien					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	8 (3,0)	0 (0,0)	8 (3,0)	13 (4,8)
AP-CML	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (2,4)
BP-CML	62	5 (8,1)	0 (0,0)	5 (8,1)	6 (9,7)
Gefäßverschlüsse					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	14 (32,6)	0 (0,0)	14 (32,6)	16 (37,2)
AP-CML	9	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (22,2)
BP-CML	8	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	53 (19,6)	3 (1,1)	56 (20,7)	78 (28,9)
AP-CML	85	10 (11,8)	0 (0,0)	10 (11,8)	14 (16,5)
BP-CML	62	9 (14,5)	0 (0,0)	9 (14,5)	10 (16,1)
Lebertoxizität					

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N**[a]	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
AP24534-07-101					
CP-CML	43	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	7 (2,6)	0 (0,0)	7 (2,6)	7 (2,6)
AP-CML	85	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (3,5)	4 (4,7)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Herzversagen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	2 (4,7)	0 (0,0)	2 (4,7)	2 (4,7)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	12 (4,4)	1 (0,4)	13 (4,8)	13 (4,8)
AP-CML	85	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (3,5)	5 (5,9)
BP-CML	62	5 (8,1)	2 (3,2)	7 (11,3)	8 (12,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,7)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	4 (1,5)	0 (0,0)	4 (1,5)	8 (3,0)
AP-CML	85	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (4,7)	4 (4,7)
BP-CML	62	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	2 (3,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	10 (23,3)	1 (2,3)	11 (25,6)	12 (27,9)
AP-CML	9	3 (33,3)	1 (11,1)	4 (44,4)	5 (55,6)
BP-CML	8	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (50,0)	5 (62,5)
AP24534-10-201 (PACE)					

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
CP-CML	270	34 (12,6)	3 (1,1)	37 (13,7)	42 (15,6)
AP-CML	85	22 (25,9)	4 (4,7)	26 (30,6)	29 (34,1)
BP-CML	62	15 (24,2)	3 (4,8)	18 (29,0)	19 (30,6)
Myelosuppression					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	3 (7,0)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
BP-CML	8	3 (37,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	16 (5,9)	0 (0,0)	16 (5,9)	17 (6,3)
AP-CML	85	12 (14,1)	0 (0,0)	12 (14,1)	13 (15,3)
BP-CML	62	11 (17,7)	0 (0,0)	11 (17,7)	12 (19,4)
Ödem und Flüssigkeitsretention					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	4 (1,5)	0 (0,0)	4 (1,5)	9 (3,3)
AP-CML	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	4 (4,7)
BP-CML	62	3 (4,8)	1 (1,6)	4 (6,5)	4 (6,5)
Hypertonie					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,3)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	8 (3,0)	0 (0,0)	8 (3,0)	11 (4,1)
AP-CML	85	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (3,5)	3 (3,5)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen					
AP24534-07-101					

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	5 (1,9)	0 (0,0)	5 (1,9)	8 (3,0)
AP-CML	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	2 (2,4)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutungen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	3 (7,0)	0 (0,0)	3 (7,0)	3 (7,0)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	6 (2,2)	2 (0,7)	8 (3,0)	9 (3,3)
AP-CML	85	7 (8,2)	1 (1,2)	8 (9,4)	11 (12,9)
BP-CML	62	2 (3,2)	3 (4,8)	5 (8,1)	5 (8,1)
Pankreatitis					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	2 (4,7)	0 (0,0)	2 (4,7)	4 (9,3)
AP-CML	9	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (33,3)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	22 (8,1)	0 (0,0)	22 (8,1)	23 (8,5)
AP-CML	85	5 (5,9)	0 (0,0)	5 (5,9)	6 (7,1)
BP-CML	62	3 (4,8)	0 (0,0)	3 (4,8)	3 (4,8)
Klinische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	2 (4,7)	0 (0,0)	2 (4,7)	4 (9,3)
AP-CML	9	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (33,3)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	19 (7,0)	0 (0,0)	19 (7,0)	19 (7,0)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
AP-CML	85	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (4,7)	5 (5,9)
BP-CML	62	2 (3,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	2 (3,2)
Chemische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	5 (1,9)	0 (0,0)	5 (1,9)	7 (2,6)
AP-CML	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
BP-CML	62	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Herzrhythmusstörungen					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	4 (9,3)	0 (0,0)	4 (9,3)	5 (11,6)
AP-CML	9	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (11,1)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	13 (4,8)	3 (1,1)	16 (5,9)	23 (8,5)
AP-CML	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	3 (3,5)
BP-CML	62	3 (4,8)	0 (0,0)	3 (4,8)	6 (9,7)
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
AP-CML	9	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
BP-CML	8	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	3 (1,1)	3 (1,1)	6 (2,2)	8 (3,0)
AP-CML	85	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (2,4)	2 (2,4)
BP-CML	62	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Hypothyreose					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ereignis ***Studie*** *Phase der Erkrankung*	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**			
		Grad 3 & 4, n (%)	**Grad 5, n (%)**	**Grad ≥ 3 n (%)**	**Alle Grade, n (%)**
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP-CML	85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	62	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorlysesyndrom					
AP24534-07-101					
CP-CML	43	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP-CML	9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
BP-CML	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
CP-CML	270	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP-CML	85	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
BP-CML	62	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; n. a.: nicht anwendebar; n. b.: nicht berechnet/berichtet; R/I: resistent/intolerant

Quellen:
Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

CP-CML-Population – kumulierte Raten

AP24534-07-101

In der Studie AP24534-07-101 trat bei 43 Patienten (100 %) der CP-CML-Population im Verlauf der Studie mindestens ein UE auf (Tabelle 4-66). Mindestens ein SUE erlitten 76,7 % (n=33) der CP-CML-Patienten. Insgesamt trat bei 37 (86,0 %) CP-CML-Patienten ein UE mit Schweregrad ≥ 3 auf, bei 34 (79,1 %) ein UE der Grade 3/4. Bei 11 Patienten (25,6 %) der CP-CML-Population wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes waren das häufigste AESI. Dieses Ereignis erlitten 83,7 % (n=36) der Patienten in der CP-CML-Population (Tabelle 4-69). Davon wiesen jeweils 3 Patienten das AESI mit einem CTCAE-Grad von 3 & 4 bzw. ≥ 3 auf (Tabelle 4-69). Es folgten die AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 81,4 % (n=35: 12 Patienten mit einem CTCAE-Grad von 3 & 4, 1 Patient mit CTCAE-Grad 5 sowie 13 Patienten mit CTCAE-Grad ≥ 3). Das AESI Myelosupression trat mit einer Häufigkeit von 58,1 % (n=25) in der CP-CML-Population auf. Dabei wurde die

Schwere des AESI bei jeweils 16 Patienten (37,2 %) dem CTCAE-Grad 3 & 4 sowie dem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet.

Bei jeweils 16 Patienten (37,2 %) in der CP-CML-Population traten die SAESI Arterielle Verschlüsse sowie Gefäßverschlüsse auf (Tabelle 4-70). Von diesen Patienten wiesen jeweils 15 Patienten keine T315I-Mutation und 1 Patient eine T315I-Mutation auf. Die SAESI Arterielle Verschlüsse sowie Gefäßverschlüsse wiesen bei jeweils 14 Patienten einen CTCAE-Grad von 3 & 4 bzw. einen CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Es folgte das SAESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 12 Patienten (27,9 %, 10 Patienten ohne und 2 Patienten mit T315I-Mutation). Diese Ereignisse wiesen bei 10 Patienten einen CTCAE-Grad von 3 & 4, bei 1 Patienten einen CTCAE-Grad 5 sowie bei 11 Patienten einen CTCAE-Grad ≥ 3 auf.

Einige Interaktionsterme waren signifikant. Es zeigte sich hinsichtlich der Effekte jedoch ein uneinheitliches und teils auch von den Ergebnissen der Studie AP24534-10-201 (PACE) abweichendes Bild. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation könnten unter anderem im niedrigeren medianen Alter (45,5 vs. 62,0 Jahre) oder einem geringeren Frauenanteil (33,3 vs. 58,1 %) in der T315I-Kohorte begründet sein.

AP24534-10-201 (PACE)

Im Verlauf der Studie AP24534-10-201 (PACE) trat bei sämtlichen Patienten (N=270, 100 %) der CP-CML-Population mindestens ein UE auf (Tabelle 4-66). Davon waren 203 Patienten ohne T315I-Mutation und 64 Patienten mit T315I-Mutation betroffen. Ebenfalls betroffen waren 3 Patienten, für die keine Zuordnung in die Kohorten mit oder ohne T315I-Mutation erfolgen konnte. Mindestens ein SUE erlitten 171 Patienten (63,3 %) der CP-CML-Population, wobei 131 Patienten keine T315I-Mutation und 39 Patienten eine T315I-Mutation aufwiesen. Für einen betroffenen Patienten konnte keine Zuordnung in die Kohorten mit oder ohne T315I-Mutation erfolgen. Insgesamt erlitten 81,9 % (n=221) ein UE der Grade 3/4, 88,5 % (n=239) der Patienten ein UE mit Schweregrad ≥ 3. Von diesen Patienten wiesen 188 keine T315I-Mutation auf wohingegen bei 50 Patienten eine T315I-Mutation vorlag. Bei 57 Patienten (21,1 %) der CP-CML-Population wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen. Von diesen Patienten wiesen 45 keine T315I-Mutation auf, 11 Patienten waren von einer T315I-Mutation betroffen. Für einen Patienten konnte keine Zuordnung getroffen werden.

Auch im Verlauf dieser Studie trat in der CP-CML-Population am häufigsten das AESI Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf (n=223, 82,6 %), wobei 165 dieser Patienten keine T315I-Mutation aufwiesen und 55 Patienten eine T315I-Mutation hatten (Tabelle 4-67; Tabelle 4-69). Dabei wurde die Schwere des AESI bei jeweils 30 Patienten (11,1 %) dem CTCAE-Grad 3 & 4 sowie dem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet. Es folgte das AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 63,3 % (n=171). Von diesen wiesen 39 Patienten ein Ereignis mit CTCAE-Grad 3 & 4, 3 Patienten ein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 sowie 42 Patienten ein Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Das AESI Myelosupression trat bei 148 Patienten (54,8 %) in der CP-CML-Population auf.

Bei jeweils 117 Patienten wurde das Ereignis dem CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. dem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet.

Das häufigste SAESI in der CP-CML-Population waren Gefäßverschlüsse mit 28,9 % der Patienten (n=78: 25 mit T315I-Mutation vs. 52 Patienten ohne T315I-Mutation vs. 1 Patient ohne Zuordnung; Tabelle 4-68; Tabelle 4-70). Das Ereingis wies bei 53 Patienten einen CTCAE-Grad von 3 & 4, bei 3 Patienten einen CTCAE-Grad 5 sowie bei 56 Patienten einen CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Arterielle Verschlüsse traten bei 69 Patienten (25,6 %) auf und das SAESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 15,6 % der CP-CML-Patienten (n=42: 10 Patienten mit T315I-Mutation vs. 32 Patienten ohne T315I-Mutation). Letzteres wurde für 34 Patienten dem CTCAE-Grad 3 & 4, für 3 Patienten dem CTCAE-Grad 5 sowie für 37 Patienten dem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet.

Einige Interaktionsterme waren signifikant. Es zeigte sich hinsichtlich der Effekte jedoch ein uneinheitliches und teils auch von den Ergebnissen der Studie AP24534-07-101 abweichendes Bild. Unterschiede sind ggf. auf unterschiedliche Patientencharakteristika zurückzuführen, wie einem niedrigeren medianen Alter (52 vs. 61 Jahre), einem geringeren Frauenanteil (25,0 vs. 53,2 %), und einer sehr geringen Anzahl intoleranter Patienten (1,6 vs. 18,7 %) in der T315I-Kohorte.

AP-CML-Population – kumulierte Raten

AP24534-07-101

In Studie AP24534-07-101 trat bei sämtlichen Patienten der AP-CML-Population mindestens ein UE unter Ponatinib-Behandlung auf (n=9; 100 %; Tabelle 4-66). Insgesamt erlitt ein Großteil der Patienten (n=8; 88,9 %) mindestens ein SUE. Ferner erlitten 7 (77,8 %) AP-CML-Patienten ein UE mit Schweregrad ≥ 3. Vier Patienten mit AP-CML (44,4 %) brachen die Behandlung aufgrund von UE ab.

In der AP-CML-Population traten am häufigsten die AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Myelosupression auf (jeweils 66,7 %, n=6; Tabelle 4-69). Bei jeweils 2 Patienten wurde das Ereignis Myelosuppression dem CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. dem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet. Es folgten die AESI Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Ödeme und Flüssigkeitsretention mit jeweils 5 Patienten (55,6 %). Die AESI Hypertonie und Augenerkrankungen traten bei jeweils 4 AP-CML-Patienten auf (44,4 %). Für diese AESI erfolgte jeweils für 1 Patienten die Zuordnung des Ereignisses in die Kategorien CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. CTCAE-Grad ≥ 3.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten mit 55,6 % der Patienten (n=5) auch als häufigstes SAESI in der AP-CML-Population auf (Tabelle 4-70). Für dieses SAESI erfolgte für 3 Patienten die Zuordnung des Ereignisses in die Kategorie CTCAE-Grad 3 & 4, für1 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad 5 sowie für 4 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad ≥ 3. Die SAESI Pankreatitis sowie klinische Pankreatitis zeigten sich bei jeweils 3 Patienten (33,3 %), gefolgt von den SAESI Arterielle Verschlüsse sowie

Gefäßverschlüsse mit jeweils 22,2 % (n=2). Die Schwere der arteriellen Verschlüsse wurde für jeweils 2 Patienten dem CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. ≥ 3 zugeordnet.

AP24534-10-201 (PACE)

Sämtliche AP-CML-Patienten (N=85, 100 %) der Studie AP24534-10-201 (PACE) erlitten im Studienverlauf mindestens ein UE (Tabelle 4-66). Davon hatten 18 Patienten eine T315I-Mutation, 65 Patienten hatten keine T315I-Mutation und für 2 Patienten konnte keine Zuordnung erfolgen. Mindestens ein SUE trat bei 59 Patienten (69,4 %) der AP-CML-Population auf, von denen 13 Patienten eine T315I-Mutation und 44 Patienten keine T315I-Mutation aufwiesen. Für 2 Patienten konnte keine Zuordnung erfolgen. Insgesamt erlitten 91,8 % (n=78: 60 Patienten ohne versus 16 Patienten mit T1315I-Mutation, 2 Patienten ohne Zuordnung) der AP-CML-Patienten ein UE mit einem Schweregrad ≥ 3. Die Behandlung wurde bei 10 Patienten (11,8 %) der AP-CML-Population aufgrund eines UE abgebrochen. Davon waren 7 Patienten ohne T315I-Mutation und 2 Patienten mit T315I-Mutation betroffen. Ebenfalls betroffen war 1 Patient, für den keine Zuordnung in die Kohorten mit oder ohne T315I-Mutation erfolgen konnte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes war das am häufigsten aufgetretene AESI in der AP-CML-Population (80,0 %, n=68; Tabelle 4-69). Davon hatten 14 Patienten eine T315I-Mutation, 52 Patienten hatten keine T315I-Mutation und für 2 Patienten konnte keine Zuordnung erfolgen. Jeweils 15 Patienten wiesen einen CTCAE-Grad des Ereignisses von 3 & 4 bzw. ≥ 3 auf. Es folgte das AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 76,5 % betroffenen Patienten in der AP-CML-Population (n=65). Dabei erfolgte für 23 Patienten eine Zuordnung des Ereignisses in die Kategorie CTCAE-Grad 3 & 4, für 4 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad 5 sowie für 27 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad ≥ 3. Da AESI Myelosupression trat mit einer Häufigkeit von 70,6 % (n=60) auf. Dabei wiesen jeweils 52 Patienten einen CTCAE-Grad des Ereignisses von 3 & 4 bzw. ≥ 3 auf.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten mit 34,1 % der Patienten (n=29) als häufigstes SAESI in der AP-CML-Population auf (Tabelle 4-69). Zwanzig dieser Patienten wiesen keine T315I-Mutation auf vs. 8 Patienten mit T315I-Mutation. Für 1 Patienten konnte keine Zuordnung erfolgen. Dabei erfolgte für 22 Patienten eine Zuordnung des Ereignisses in die Kategorie CTCAE-Grad 3 & 4, für 4 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad 5 sowie für 26 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad ≥ 3. Das SAESI Gefäßverschlüsse wurde für 16,5 % (n=14: 9 mit T315I-Mutation vs. 4 Patienten mit T315I-Mutation, 1 Patient ohne Zuordnung) der Patienten dokumentiert. Jeweils 10 Patienten wiesen einen CTCAE-Grad des Ereignisses von 3 & 4 bzw. ≥ 3 auf. Arterielle Verschlüsse sowie das SAESI Myelosupression trat bei jeweils 15,3 % (n=13) der Patienten auf.

Die Interaktionsterme waren nicht signifikant.

BP-CML-Population – kumulierte Raten

AP24534-07-101

In Studie AP24534-07-101 erlitten sämtliche Patienten mit BP-CML (n=8, 100 %) mindestens ein UE, mindestens ein SUE sowie mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3 unter Ponatinib-Behandlung (Tabelle 4-66). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund von UE ab.

Bei jeweils 75 % (n=6) der BP-CML-Patienten traten im Verlauf der Studie die AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Herzhythmusstörungen auf (Tabelle 4-69). Die Schwere der Ereignisse für das AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurde für 4 Patienten dem CTCAE-Grad 3 & 4, für 2 Patienten dem CTCAE-Grad 5 sowie für 6 Patienten dem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet. Das AESI Herzrhythmusstörungen fiel für jeweils 3 Patienten in die Kateogorie Ereignis mit CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. CTCAE-Grad ≥ 3. Die AESI Gefäßverschlüsse, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Myelosupression erlitten jeweils 62,5 % (n=5) der Patienten mit BP-CML.

Mit 62,5 % (n=5) betroffenen Patienten waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen das häufigste SAESI in der BP-CML-Population (Tabelle 4-69). Dabei erfolgte für 2 Patienten eine Zuordnung des Ereignisses in die Kategorie CTCAE-Grad 3 & 4, für 2 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad 5 sowie für 4 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad ≥ 3. Es folgten die SAESI Gefäßverschlüsse sowie Myelosupression mit jeweils 3 betroffenen Patienten (37,5 %). Für jeweils 3 Patienten erfolgte die Zurodnung des Ereignisses dem CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. dem CTCAE-Grad ≥ 3. Arterielle Verschlüsse sowie kardiovaskuläre Verschlussereignisse traten bei jeweils 2 Patienten (25 %) auf. Hier erfolgte jeweils für 2 Patienten die Zurodnung des Ereignisses dem CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. dem CTCAE-Grad ≥ 3.

AP24534-10-201 (PACE)

Bei sämtlichen 62 Patienten (100 %) der BP-CML-Population in der Studie AP24534-10-201 (PACE) trat im Studienverlauf mindestens ein UE auf (Tabelle 4-66). Mindestens ein SUE wurde bei 53 Patienten (85,5 %) der BP-CML-Population im Verlauf der Studie dokumentiert. Insgesamt erlitten 93,5 % (n=58) der BP-CML-Patienten ein UE mit Schweregrad ≥ 3. Die Behandlung musste bei 9 Patienten (14,5 %) aufgrund eines UE abgebrochen werden. Davon hatten 4 Patienten eine T315I-Mutation, 5 Patienten hatten keine T315I-Mutation.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes waren mit 43 betroffenen Patienten (69,4 %) das häufigste AESI in der BP-CML-Population (Tabelle 4-69). Von diesen Patienten hatten 25 keine T315I-Mutation, 18 Patienten hatte eine T315I-Mutation. Jeweils bei 5 Patienten wurde das Ereignis des Kategorie CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet. Es folgten die AESI Myelosupression mit 42 (67,7 %, jeweils 41 Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 & 4 bzw. CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 35 betroffene Patienten (56,5 %) in der BP-CML-Population. Letztere wurden für

16 Patienten dem CTCAE-Grad 3 & 4, für 3 Patienten dem CTCAE-Grad 5 sowie für 19 Patienten dem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet.

Mit 30,6 % (n=19) betroffenen Patienten waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen das häufigste SAESI in der BP-CML-Population (Tabelle 4-69). Von diesen Patienten hatten 12 Patienten keine T315I-Mutation und 7 Patienten hatte eine T315I-Mutation. Dabei erfolgte für 15 Patienten eine Zuordnung des Ereignisses in die Kategorie CTCAE-Grad 3 & 4, für 3 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad 5 sowie für 18 Patienten in die Kategorie CTCAE-Grad ≥ 3. Es folgten die SAESI Myelosupression mit 12 betroffenen Patienten (19,4 %) und Gefäßverschlüsse mit 10 betroffenen Patienten (16,1 %). Lediglich ein Interaktionsterm war signifikant.

CP-CML-Population – einzelne Ereignisse

Die Darstellung der Endpunkte UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie AESI bzw. SAESI nach SOC und PT erfolgt in einem separaten Anhang zu Modul 4.

AP-CML-Population – einzelne Ereignisse

Die Darstellung der Endpunkte UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie AESI bzw. SAESI nach SOC und PT erfolgt in einem separaten Anhang zu Modul 4.

BP-CML-Population – einzelne Ereignisse

Die Darstellung der Endpunkte UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie AESI bzw. SAESI nach SOC und PT erfolgt in einem separaten Anhang zu Modul 4.

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.***

Die Darstellung der Studienergebnisse sowie Subgruppenanalysen sind gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung eines Orphan Drugs nicht gefordert; lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 dieses Moduls sind auszufüllen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020]. Zur genaueren Abbildung und Bewertung von Effekten werden dennoch die Daten zu den Subgruppen Vorliegen einer T315I-Mutation dargestellt, die gemäß Darlegung der Methodik (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1) zusammen mit den Studienergebnissen der Hauptanalysen dargestellt werden (Abschnitt 4.3.2.3.3).

Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**T315I-Mutationstatus**
Todesfälle	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Medianes OS	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Zeit bis zum Erreichen eines MMR	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Progression in die Blastenkrise	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Schwere UE (CTCAE-Grade 3/4)	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Behandlungsabbruch aufgrund UE	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●

AESI	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Schwerwiegende AESI	
AP24534-07-101	●
AP24534-10-201 (PACE)	●
Auswertungen auf SOC-/PT-Ebene für UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, AESI und schwerwiegende AESI	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	n. d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.	

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Effektmodifikator T315I-Mutationsstatus (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
Todesfälle	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,5478
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,2259
AP-CML	0,7957
BP-CML	0,4675
Medianes OS	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,1722
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,2444
AP-CML	0,6048
BP-CML	0,4337
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	
AP24534-07-101	

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
CP-CML	0,1741
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	**0,0020**
AP-CML	0,2027
BP-CML	0,1361
Zeit bis zum Erreichen eines MMR	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4439
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	**<0,0001**
AP-CML	**0,0076**
BP-CML	0,2382
Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,2749
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,5375
AP-CML	0,3279
BP-CML	0,3530
Progression in die Blastenkrise	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	n. b.
AP-CML	0,3888
BP-CML	1,0000
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
AP24534-07-101	
CP-CML	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)	

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
CP-CML	n. b.
AP-CML	n. b.
BP-CML	n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,6983
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,6555
AP-CML	0,7821
BP-CML	0,7246
Schwere UE (CTCAE-Grade 3/4)	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	**0,0022**
AP-CML	0,3790
BP-CML	0,7921
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	**0,0024**
AP-CML	0,6419
BP-CML	0,2892
Behandlungsabbruch aufgrund UE	
AP24534-07-101	
CP-CML	**0,0195**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,4823
AP-CML	1,0000

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
BP-CML	0,7246
AESI Arterielle Verschlüsse	
AP24534-07-101	
CP-CML	**0,0051**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,0645
AP-CML	0,3220
BP-CML	**0,0368**
AESI Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,0667
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,0746
AP-CML	0,6970
BP-CML	0,1514
AESI Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,2996
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,1388
AP-CML	0,2958
BP-CML	n. b.
AESI Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4071
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,4079
AP-CML	0,2958
BP-CML	0,5177
AESI Venenthrombosen/venöse Embolien	

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,7611
AP-CML	0,5246
BP-CML	1,0000
AESI Gefäßverschlüsse	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,0193
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,0702
AP-CML	0,5237
BP-CML	0,1776
AESI Lebertoxizität	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4822
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,7528
AP-CML	0,7874
BP-CML	0,7837
AESI Herzversagen	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,6077
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,7943
AP-CML	0,2958
BP-CML	0,4617
AESI Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,1630

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,4557
AP-CML	1,0000
BP-CML	0,5745
AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4071
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,7670
AP-CML	0,7518
BP-CML	0,4427
AESI Myelosuppression	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,7315
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	**0,0091**
AP-CML	0,1545
BP-CML	1,0000
AESI Ödem und Flüssigkeitsretention	
AP24534-07-101	
CP-CML	**0,0157**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,4329
AP-CML	0,7819
BP-CML	0,0516
AESI Hypertonie	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,1854
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,5522

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
AP-CML	0,0707
BP-CML	0,2124
AESI Augenerkrankungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,7376
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	1,0000
BP-CML	0,7517
AESI Blutungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	**0,0374**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,3037
AP-CML	0,0542
BP-CML	0,5975
AESI Pankreatitis	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,3137
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,2872
AP-CML	0,7518
BP-CML	0,3391
AESI Klinische Pankreatitis	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,6649
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	0,3375
BP-CML	1,0000

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
AESI Chemische Pankreatitis	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,7366
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,5273
AP-CML	1,0000
BP-CML	0,4617
AESI Herzrhythmusstörungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4916
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,2773
AP-CML	0,2800
BP-CML	0,5483
AESI QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)	
AP24534-07-101	
CP-CML	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	0,5803
BP-CML	1,0000
AESI Hypothyreose	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	0,5721
BP-CML	1,0000
AESI Tumorlysesyndrom	
AP24534-07-101	

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
CP-CML	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	n. b.
AP-CML	0,3888
BP-CML	1,0000
SAESI Arterielle Verschlüsse	
AP24534-07-101	
CP-CML	**0,0171**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	**0,0328**
AP-CML	0,2815
BP-CML	0,1465
SAESI Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,2366
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	**0,0148**
AP-CML	0,1698
BP-CML	0,2766
SAESI Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,5629
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,1584
AP-CML	1,0000
BP-CML	n. b.
SAESI Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,6594
AP24534-10-201 (PACE)	

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
CP-CML	0,8204
AP-CML	0,5246
BP-CML	1,0000
SAESI Venenthrombosen/venöse Embolien	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	0,3888
BP-CML	1,0000
SAESI Gefäßverschlüsse	
AP24534-07-101	
CP-CML	**0,0171**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,0568
AP-CML	0,4649
BP-CML	0,2912
SAESI Lebertoxizität	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,6744
AP-CML	0,5721
BP-CML	1,0000
SAESI Herzversagen	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4850
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,3138
AP-CML	0,2037

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
BP-CML	0,4675
SAESI Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4850
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,6844
AP-CML	1,0000
BP-CML	1,0000
SAESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,4563
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	0,3983
BP-CML	1,0000
SAESI Myelosuppression	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,3769
AP-CML	0,7238
BP-CML	0,1864
SAESI Ödem und Flüssigkeitsretention	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,2791
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	1,0000
BP-CML	0,6371
SAESI Hypertonie	

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
AP24534-07-101	
CP-CML	0,2791
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,0713
AP-CML	1,0000
BP-CML	n. b.
SAESI Augenerkrankungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	0,3888
BP-CML	n. b.
SAESI Blutungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	1,0000
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,2246
AP-CML	0,6825
BP-CML	0,3664
SAESI Pankreatitis	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,3080
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	0,3317
BP-CML	0,2766
SAESI Klinische Pankreatitis	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,3080

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,7837
AP-CML	0,5803
BP-CML	0,5177
SAESI Chemische Pankreatitis	
AP24534-07-101	
CP-CML	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,3635
AP-CML	1,0000
BP-CML	1,0000
SAESI Herzrhythmusstörungen	
AP24534-07-101	
CP-CML	0,2996
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	0,8005
AP-CML	1,0000
BP-CML	0,6686
SAESI QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)	
AP24534-07-101	
CP-CML	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	1,0000
AP-CML	1,0000
BP-CML	0,3871
SAESI Hypothyreose	
AP24534-07-101	
CP-CML	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	n. b.

Endpunkte ***Studie*** Phase der Erkrankung	**T315I-Mutationstatus (p-Wert)**
AP-CML	n. b.
BP-CML	n. b.
SAESI Tumorlysesyndrom	
AP24534-07-101	
CP-CML	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)	
CP-CML	n. b.
AP-CML	0,2169
BP-CML	1,0000

Anmerkung: Der *Fisher's exact test* wurde nicht durchgeführt, wenn in beiden Gruppen Häufigkeiten von 0 % oder 100 % auftraten.

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Intersse; AOE: arterielle Verschlusskrankheit; AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; n. b.: nicht berechnet/berichtet; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VTE: venöses thromboembolisches Ereignis

Quellen: Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]

Bei dem Endpunkt „MMR“ sowie bei einigen AESI traten bei CP-CML-Patienten einige statistisch signifikante Interaktionen in der Subgruppenkategorie T315I-Mutationsstatus auf. Diese können Zufallsbefunde sein oder aus den Unterschieden in den Patientencharakteristika von Patienten mit T315I-Mutation vs. Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) resultieren. So waren CP-CML-Patienten mit einer T315I-Mutation jünger, wiesen einen geringeren Frauenanteil auf sowie eine kürzere Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib. Es fanden sich weniger intolerante Patienten unter ihnen, und sie waren weniger intensiv vorbehandelt. Dies kann sich sowohl auf die MMR als auch das Sicherheitsprofil auswirken. Die Zahlen aus den Studien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) sind dabei nicht vergleichbar, was unter anderem auf einen kleineren Anteil von CP-CML-Patienten ohne Mutation in Studie AP24534-07-101 (30,2 vs. 51,1 %), einen schlechteren Gesundheitsstatus (ECOG-PS 1 und 2 bei 55,9 vs. 30,0 %) und eine doppelt so hohe Intoleranz gegenüber Dasatinib und Nilotinib (30,0 % vs. 14,4 %) zurückzuführen ist.

4.3.2.3.3.2 Systematischer Review

Im Rahmen der systematischen Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib und Ponatinib wurden Daten von fast 2.000 CML- und Ph+ ALL-Patienten, die gegen mindestens einen vorherigen TKI resistent waren, analysiert. Neben den Hauptanalysen zu CML- und Ph+ ALL-Patienten erfolgten auch Subgruppenanalysen nach *Follow-up*-Dauer, Therapielinien, Phasen der Erkrankung und T315I-Mutation [Dietrich 2019, Dietrich 2020]. Dennoch blieb die Heterogenität der analysierten Daten hoch. Innerhalb der einzelnen analysierten Subgruppen fanden sich weiterhin sehr unterschiedliche

Patientenpopulationen und Beobachtungszeiträume, was ein Pooling der Studiendaten und die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Die Stichprobengrößen waren zudem teils gering, und das Poolen der Daten führte zu breiten Konfidenzintervallen.

Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte an dieser Stelle des Dossiers verzichtet. Da die Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit jedoch in geringerem Maße von den dargestellten Faktoren abhängen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen dargestellt.

Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten lediglich zwei Studien identifiziert worden, in welchen der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach CTCAE-Grad 3/4 berichtet worden war (Dasatinib: NCT00529763 und Imatinib: NCT00103844; CA180-017; START-R). Um dennoch einen Vergleich der UE CTCAE-Grad 3/4 zwischen den Studien zu ermöglichen, war es notwendig, vom ursprünglichen SAP abzuweichen. Die nach den vordefinierten Einschlusskriterien eingeschlossenen Studien wurden nochmals auf das Vorliegen jeglicher Daten zu UE CTCAE Grad 3/4 hin gesichtet, extrahiert und basierend auf der Anzahl an am häufigsten aufgetretenen UE CTCAE-Grad 3/4 nach Art (z. B. jegliches hämatologisches UE CTCAE-Grad 3/4) in einer bestimmten Studie und dann die Anzahl an gesamten UE CTCAE-Grad 3/4 nach dem Bayes'schen Modellansatz geschätzt.

Schlussendlich konnten Ergebnisse zu CTCAE-Grad 3/4-Ereignissen aus acht CML-Studien und einer Kohorte mit ALL-Patienten extrahiert werden. Basierend auf der Bayesianischen Statistik waren die Anteile an Patienten mit UE zwischen einer Behandlung mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib ähnlich (Abbildung 23). Der Anteil an Patienten mit CTCAE-Grad 3/4 lag unter Behandlung mit Imatinib deutlich niedriger im Vergleich zu den anderen TKI (0,44 vs. 0,67 bis 0,92 im Fall der anderen TKI). Dennoch sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da für die Auswertung zu Bosutinib, Imatinib, Nilotinib und Ponatinib jeweils nur eine Studie eingeschlossen werden konnte und die Beobachtungszeiten zwischen 12 und 48 Monaten lagen.

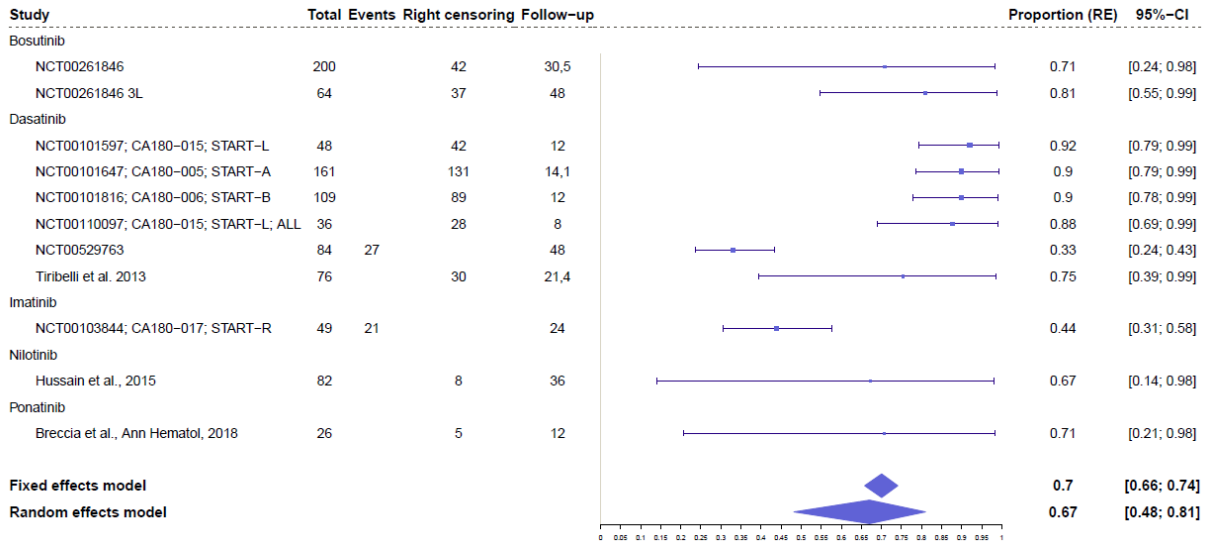

Abbildung 23: Geschätzter Anteil (95 %-KI) an unerwünschten Ereignissen stratifiziert nach TKI (Bayesianische Statistik)

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
AP24534-07-101	**Protokoll der Studie** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2015 Study Protocol, Amendment 7, V 7.0, 03 April 2015 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015a] **Dokumentation der statistischen Methoden (SAP)** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2017 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; Protocol Number: AP24534-07-101; Protocol Date: 28 June 2010; Version: 2.0; Date: 29 March 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e] **Studienberichte der Studie** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2017 Final Clinical Study Report (CSR)

Studienbezeichnung	Quelle
	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; Document Date: 21 April 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] CSR: Section 14 Tables, Figures and Graphs referred to but not included in the text; Executed: 17 NOV 2016 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a] **Studienregistereinträge** ClinicalTrials.gov: NCT00660920 [ClinicalTrials.gov 2019a] ICTRP (WHO): NCT00660920 [International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 2019] **Publikationen** Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England Journal of Medicine. 2012;367(22):2075-88 [Cortes 2012] Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. Leuk Res 2016*;* 48**:** 84-91 [Dorer 2016] Mauro MJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby D, et al. Safety and durability of ponatinib in patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemia: Long-term follow-up of an ongoing phase I study. Journal of Clinical Oncology. 2013; 31 (15_suppl): 7063 [Mauro 2013] <u>Abstracts:</u> Talpaz M, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby DL, et al. Four-year minimum follow-up of ongoing patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) in a phase 1 trial of ponatinib (PON). Journal of Clinical Oncology. 2015; 33 (15_suppl): 7047-7047 [Talpaz 2015]

Studienbezeichnung	Quelle
	Talpaz M, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby DL, et al. Longer-term follow up of a phase 1 study of ponatinib in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias. Journal of Clinical Oncology. 2014; 32 (15_suppl): 7078-7078 [Talpaz 2014]
AP24534-10-201	**Protokoll der Studie** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2015 Study Protocol, Amendment 5 Protocol Version 6.0 – 03 April 2015 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015b] **Dokumentation der statistischen Methoden (SAP)** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2014 Data handling methods for statistical analyses A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Protocol Number: AP24534-10-201; Protocol Date: Amendment 4 Protocol Version 5.0 – 27 March 2013; Version: 2.0; Date: 19 June 2014 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2014] **Studienberichte der Studie** ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2017 Clinical Study Report Update A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Report Date: 31 August 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] CSR: Section 14 Tables, Figures and Graphs referred to but not included in the text; Executed: 09 MAY 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b] **Studienregistereinträge** ClinicalTrials.gov: NCT01207440 [ClinicalTrials.gov 2019b] EU Clinical Trials Register: 2010-020414-28 [EU Clinical Trials Register 2019] **Publikationen** Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R,

Studienbezeichnung	Quelle
	et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 2018; 132(4): 393-404 [Cortes 2018] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England Journal of Medicine 2013; 369(19): 1783-1796 [Cortes 2013] Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. Leuk Res 2016*;* 48**:** 84-91 [Dorer 2016] Nicolini FE, Basak, GW, Kim DW, Olavarria E, Pinilla-Ibarz J, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer 2017; 123(15): 2875-2880 [Nicolini 2017] Hochhaus A, Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, et al. Efficacy and Safety of Ponatinib in Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) According to the Extent of Treatment with Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): Final (5-Year) Results of the PACE Study. Blood 130, no. Suppl 1 (2017): 1617 [Hochhaus 2017a] <u>3-Jahres-Daten:</u> Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, et al. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pre-treated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. Journal of clinical oncology 2015; 33(15 SUPPL. 1) [Cortes 2015] <u>4-Jahres-Daten:</u> Cortes JE, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Long-term efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 pace trial. Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark 2016; 101: 60-61 [Cortes 2016b] Cortes JE, Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD,

Studienbezeichnung	Quelle
	Paquette R, et al. 5-YR results from the pivotal phase 2 ponatinib pace trial: efficacy, safety and landmark analysis in heavily pretreated patients (PTS) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). Haematologica. Conference: 22nd congress of the european hematology association. Spain 2017; 102: 236-237 [Cortes 2017]
Systematischer Review Ponatinib	**Publikation** Dietrich ES, Schneck V, Keksel C, Saussele S, Schoenborn-Kellenberger O, Rathmann-Schmitz A. Systematic Review: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia or philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance to at least one prior tyrosine kinase inhibitor. Publikation in Vorbereitung [Dietrich 2020] **Posterpräsentation IACH Congress** Dietrich ES, Schneck V, Keksel C, Saussele S, Schoenborn-Kellenberger O, Rathmann-Schmitz A. Systematic review of tyrosine kinase inhibitors (TKI) for the treatment of CML and Ph+ ALL with resistance to at least one prior TKI; International Academy for Clinical Hematology (IACH) Congress: Sept 19-21, 2019, Paris, France [Dietrich 2019]

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.

Nicht zutreffend.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf

den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Ponatinib (Iclusig®) ist 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. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [European Medicines Agency (EMA) 2015].

Der Zusatznutzen von Ponatinib bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, gilt gemäß § 35a Abs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des Orphan-Drug-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind für Orphan Drugs lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 dieses Moduls auszufüllen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020].

Der erhebliche Zusatznutzen von Ponatinib ergibt sich zum einen aus dem derzeit nicht gedeckten therapeutischen Bedarf von Patienten nach einer oder mehreren vorangegangenen

TKI-Therapien und Entwicklung von Resistenzen oder Intoleranzen und zum anderen aus dem therapeutischen Bedarf bei Auftreten einer T315I-Mutation (Modul 3; Abschnitt 3.2.2).

Obwohl neben Ponatinib noch vier weitere TKI für die Behandlung der CML zugelassen sind, muss bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten aufgrund von Therapieversagen oder Intoleranzen die Behandlung umgestellt werden. Nach einer aktuellen deutschen Untersuchung wechselt jeder fünfte Patient innerhalb der ersten drei Jahre nach Beginn einer Erstlinientherapie in eine Zweitlinientherapie. Und hiervor wechselt wiederum jeder zweite Patient in die Drittlinientherapie [Saussele 2019]. In der Langzeitbetrachtung weisen internationale Studien auf noch höhere Raten hin. So erhielten trotz hoher initialer Ansprechraten von mehr als 80 % (gutes zytogenetisches Ansprechen [MCyR] 85,2 % [O'Brien 2003] nach elf Jahren nur 48,3 % [Hochhaus 2017b] der Studienteilnehmer der Zulassungsstudie von Imatinib (IRIS-Studie, *International Randomized Study of Interferon and ST571*) noch immer Imatinib. 15,9 % brachen die Anwendung von Imatinib aufgrund fehlender Wirksamkeit ab, bei 6,9 % erfolgte ein Abbruch der Behandlung aufgrund von UE. In der Studie von de Lavallade et. al 2008 wiesen nach fünf Jahren 25,0 % der CML-Patienten, die Imatinib erhalten haben, Resistenzen oder eine Intoleranz auf [de Lavallade 2008].

Sind Patienten gegenüber Imatinib resistent oder intolerant, wird leitlinienkonform ein TKI der zweiten Generation eingesetzt. Ein großer Teil der CML-Patienten ist aber auch gegenüber dieser Zweitlinientherapie resistent bzw. intolerant bzw. entwickelt eine sekundäre Resistenz [Brummendorf 2016, Hochhaus 2008, Hochhaus 2020].

Nach wie vor problematisch ist zudem das Auftreten einer T315I-Mutation, die mit dem vollständigen Verlust der Wirksamkeit aller TKI der ersten und zweiten Generation und somit mit einer schlechten Prognose für das Überleben der Patienten verbunden ist [O'Hare 2007].

Bei der Ausbildung von Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation ist das Auftreten von Punktmutationen des BCR-ABL-Proteins, speziell einer T315I-Mutation, der bedeutendste Resistenzmechanismus bei CML-Patienten. Für die Prävalenz von T315I-Mutationen werden Werte zwischen 0,8 bis 16,7 % berichtet [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, Franke 2017, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Gemäß der deutschen TIGER-Studie weisen bereits 1,8 % der unbehandelten Patienten eine entsprechende Mutation auf [Franke 2017]. Unter TKI-Therapie wurden Prävalenzen von 1,8 bis 16,7 % ermittelt [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Die TKI der ersten und zweiten Generation besitzen *in vitro* keine inhibitorische Wirkung gegenüber der T315I-Mutation [O'Hare 2009, Redaelli 2009], und auch bei Patienten wurde keine Aktivität von Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib gegen die BCR-ABL-Kinase mit T315I-Mutation beobachtet [Garg 2009, Quintas-Cardama 2007, Zhou 2011]. Deswegen wird bei Vorliegen einer T315I-Mutation generell der Einsatz von Ponatinib empfohlen [Hochhaus 2020, Hochhaus 2018, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020b].

Die präsentierten Studiendaten belegen den patientenrelevanten Zusatznutzen von Ponatinib bei Patienten mit einer T315I-Mutation.

Mortalität

Insgesamt verstarben in Studie AP24534-14-203 (OPTIC) im Beobachtungszeitraum (mediane Behandlungsdauer Kohorte A: 56,0 Wochen [Spanne: 0,6 bis 174,6 Wochen]) 5,3 % (n=5) der 94 Patienten in Kohorte A unter Ponatinib-Therapie.

In Studie AP24534-07-101 betrug die Beobachtungsdauer für CP-CML-Patienten 241,0 Wochen (Spanne 7,3 bis 397,1 Wochen). In diesem Zeitraum verstarben 7 % (n=3) der Patienten mit CP-CML, wobei alle drei Patienten keine T315I-Mutation aufwiesen. Der Anteil an Todesfällen lag in der AP-CML- und BP-CML-Population bei 33,3 % (n=3) bzw. 62,5 % (n=5). Das mediane OS wurde in der CP-CML-Population nicht erreicht. In der AP-CML-Population betrug das mediane OS 165,0 Wochen (95 %-KI [30,9; 213,6]) und in der BP-CML-Population 12,0 Wochen (95 %-KI [4,4; 22,0]).

In der Studie AP24534-10-201 (PACE) verstarben 22,1 % (n=59) der CP-CML-Patienten, wobei hier mit 246,9 Wochen (Spanne: 0,6 bis 317,8 Wochen) ein etwas längerer Beobachtungszeitraum als in Studie AP24534-07-101 vorlag. Wie auch in Studie AP24534-07-101 war auch hier der Anteil an Todesfällen in der CP-CML-Population mit 22,1 % gegenüber 47,0 % (n=39) und 87,1 % (n=54) in der AP- und BP-CML-Population am geringsten. In der CP-CML-Population war der Anteil an Todesfällen bei Patienten mit T315I-Mutation (28,1 %; n=18) versus Patienten ohne T315I-Mutation (20,2 %; n=41) geringfügig höher. Weder für die CP-CML-Patienten ohne T315I-Mutation (R/I; Kohorte A; N=203) noch für die CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation (Kohorte B; N=64) wurde das mediane OS erreicht. Auch in der AP-CML-Population war der Anteil an Todesfällen zwischen den Subgruppen mit und ohne T315I-Mutation vergleichbar (50,0 % versus 46,2 %). Bei den AP-CML-Patienten lag der Median des Gesamüberlebens bei 241,3 Wochen (95 %-KI [140,0; n. e.]). Für die BP-CML-Population wurde das Gesamtüberleben im Median auf 29,9 Wochen geschätzt (95 %-KI [17,0; 40,6]). Bei BP-CML-Patienten war der Anteil an Todesfällen in der Subgruppe mit T315I-Mutation mit 91,7 % etwas höher als in der Subgruppe ohne T315I-Mutation (84,2 %). Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

Morbidität

Die Wirksamkeit von Ponatinib wurde anhand des guten molekularen Ansprechens (MMR), der MMR-Dauer sowie des Anteils an Patienten mit Progression in die Blastenkrise erhoben.

CP-CML-Patienten erreichten im Studienverlauf MMR-Raten von 55,8 % (AP24534-07-101; n=24; 95 %-KI [39,9; 70,9]) und 40,4 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=108; 95 %-KI [34,5; 46,6]). In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit MMR in der Subgruppe mit T315I-Mutation deutlich höher als in der Subgruppe ohne T315I-Mutation (Studie AP24534-07-101: 75,0 % vs. 48,4 %; Studie AP24534-10-201 [PACE]: 57,8 % vs. 35,0 %).

Diese Unterschiede können für beide Studien im niedrigeren medianen Alter, der kürzeren medianen Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib bzw. dem deutlich geringeren Anteil von Patienten mit ≥ 3 TKI in der Vortherapie begründet sein. Lediglich der Interaktionsterm für die Studie AP24534-10-201 (PACE) war signifikant.

Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR (*Treated*-Population) betrug bei Patienten mit CP-CML 97,4 Wochen (95 %-KI [32,1; 241,0]; AP24534-07-101) und 107,7 Wochen (95 %-KI [72,0; 229,7]; AP24534-10-201 [PACE]). Bei *Respondern* lag die Zeit bis zum Erreichen eines MMR bei 32,1 Wochen (Spanne: 7,7-264,1; AP24534-07-101) bzw. 24,0 Wochen (Spanne: 7,9-240,9; AP24534-10-201 [PACE]).

In der CP-CML-Population erreichten Patienten mit einer T315I-Mutation deutlich früher ein MMR als Patienten ohne T315I-Mutation. Der Interaktionsterm (p<0,0001) weist auf einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

Die mediane MMR-Dauer betrug für die CP-CML-Patientengruppe 117,7 Wochen (95 %-KI [35,0; n. e.]). In Studie AP24534-10-201 (PACE) wurde die mediane MMR-Dauer für CP-CML-Patienten nicht erreicht. Nach 60 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein MMR in der CP-CML-Population noch bei 45,8 % (95 %-KI [25,6; 64,0]) in Studie AP24534-07-101 und bei 59,2 % (95 %-KI [48,5; 68,4]) in Studie AP24534-10-201 (PACE).

Auch in der AP-CML-Population erreichte ein höherer Anteil an Patienten mit T315I-Mutation ein MMR (33,3 %; n=6; 95 %-KI [13,3; 59,0]) als Patienten ohne T315I-Mutation (18,5 %; n=12; 95 %-KI [9,9; 30,0]]) (Interaktionsterm n.s.), und die Zeit bis zum Erreichen eines MMR war bei ihnen deutlich kürzer (p=0,0076). Die mediane MMR-Dauer betrug bei AP-CML-Patienten 58,1 Wochen (95 %-KI [20,3; n. e]).

Generell wiesen nur wenige BP-CML-Patienten im Studienverlauf ein MMR auf. In Studie AP24534-07-101 erreichte kein BP-CML-Patient ein MMR, und in Studie AP24534-10-201 (PACE) lag dieser Anteil bei 12,9 % (n=8; 95 %-KI [5,7; 23,9]). Dabei war die MMR-Rate bei Patienten ohne T315I-Mutation mit 18,4 % (n=7; 95 %-KI [7,7; 34,3]) höher als bei Patienten mit T315I-Mutation mit 4,2 % (n=1; 95 %-KI [0,1; 21,1]). Nach 48 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit, weiterhin ein MMR aufzuweisen, in der BP-CML-Population noch bei 50,0 % (95 %-KI [15,2; 77,5]). Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

In beiden Studien wurde in der AP- und BP-CML-Population der Median für die Zeit bis zum MMR in der *Treated*-Population nicht erreicht. Bei den *Respondern* in der AP-CML-Population betrug die Zeit bis zum MMR 8,1 Wochen (1 Patient; AP24534-07-101) bzw. 48,1 Wochen (Spanne: 7,9-194,9; AP24534-10-201 [PACE]). In der BP-Population in der Studie AP24534-10-201 [PACE] lag sie bei 8,1 Wochen (Spanne: 7,7-16,1).

Bei insgesamt zwei Patienten (3,3 %), einem Patienten mit CP-CML und einem Patienten mit BP-CML, trat in Studie AP24534-07-101 eine Progression in die Blastenkrise unter Behandlung mit Ponatinib auf. In der Studie AP24534-10-201 (PACE) trat bei insgesamt vier Patienten eine Progression in die Blastenkrise unter Behandlung mit Ponatinib auf. Hierbei handelte es sich um zwei Patienten mit AP-CML und zwei Patienten mit BP-CML.

In Studie AP24534-14-203 (OPTIC) hatten zu Beginn des Beobachtungszeitraumes in Monat 3 4,4 % (n=4) der Patienten ein MMR erreicht. Im Zeitraum zwischen Monat 6 und Monat 18 stieg der Anteil an Patienten mit MMR an. Zu den Zeitpunkten 18 Monate und 24 Monate war der Anteil an Patienten mit MMR mit 20,0 % (n=13) und 20,7 % (n=12) im Beobachtungszeitraum am größten.

Sicherheit und Verträglichkeit

Dem gegenüber steht ein Sicherheitsprofil, das mit dem anderer TKI vergleichbar ist.

So fanden sich bei CP-CML-Patienten UE CTCAE Grade 3/4 bei 79,1 % (AP24534-07-101) bzw. 81,9 % (AP24534-10-201 [PACE]) aller Patienten, bei AP-Patienten lagen die Werte bei 44,4 % bzw. 70,6 % und bei BP-Patienten bei 37,5 % bzw. 41,9 %.

Diese Zahlen sind konsistent mit den Werten, die im Rahmen des systematischen Reviews ermittelt wurden. In den acht eingeschlossenen Studien waren die Anteile an CML-Patienten mit UE CTCAE-Grad 3/4 unter Behandlung mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib ähnlich. Über alle Studien hinweg lag die Rate bei 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,81]).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 76,7 % (n=33; Studie AP24534-07-101) bzw. 63,3 % (n=171; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der CP-CML-Patienten, 88,9 % (n=8; Studie AP24534-07-101) bzw. 69,4 % (n=59; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der AP-CML-Patienten und 100,0 % (n=62; Studie AP24534-07-101) bzw. 85,5 % (n=53; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der BP-CML-Patienten auf. Dabei waren die Anteile in den Subgruppen mit und ohne T315I-Mutation in Studie AP24534-10-201 (PACE) ähnlich.

In Studie AP24534-07-101 erlitten 86,0 % (n=37) der CP-CML-Patienten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, wobei die Subgruppen mit und ohne T315I-Mutation vergleichbar waren. In Studie AP24534-10-201 (PACE) erlitten 88,5 % (n=239) der CP-CML-Patienten ein UE Grad ≥ 3, wobei Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) häufiger an einem UE litten als Patienten mit T315I-Mutation (92,6 % vs. 78,1 %; p=0,0024; Tabelle 4-72). Während AP-CML-Patienten mit einem Anteil von 91,8 % (n=78) in Studie AP24534-10-201 [PACE] ein UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, war dieser Anteil mit 77,8 % (n=7) in Studie AP24534-07-101 deutlich geringer. In der BP-CML-Population erlitten sämtliche Patienten in Studie AP24534-07-101 (n=8) ein UE Grad ≥ 3, während dieser Anteil in Studie AP24534-10-201 (PACE) bei 93,5 % (n=58) lag.

Bei 25,6 % (n=11; Studie AP24534-07-101) bzw. 21,1 % (n=57; Studie AP24534-10-201 [PACE]) der CP-CML-Population wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen. Ferner brachen in Studie AP24534-07-101 44,4 % (n=4) der AP-CML-Patienten und in

Studie AP24534-10-201 (PACE) 11,8 % (n=10) der Patienten mit AP-CML die Studie aufgrund von UE ab. In Studie AP24534-07-101 brach kein BP-CML-Patient die Studie aufgrund von UE ab, während dieser Anteil in Studie AP24534-10-201 (PACE) bei 14,5 % (n=9) lag.

In Studie AP24534-14-203 (OPTIC) trat bei 30,9 % (n=29) der 94 Patienten in Kohorte A mindestens ein SUE auf und 13 Patienten (13,8 %) brachen die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Die häufigsten AESI waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Myelosuppression“. Vereinzelte Interaktionsterme - insbesondere in Studie 101 - deuten auf Unterschiede zwischen CP-CML-Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin. Es findet sich hierbei jedoch kein einheitliches Muster und sie können aus den Unterschieden in den Patientencharakteristika von Patienten mit T315I-Mutation vs. Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) resultieren. So waren CP-CML-Patienten mit einer T315I-Mutation jünger, wiesen einen geringeren Frauenanteil auf sowie eine kürzere Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib. Es fanden sich weniger intolerante Patienten unter ihnen, und sie waren weniger intensiv vorbehandelt.

Zusammenfassende Bewertung

Die Zusammenschau der positiven Effekte in den Bereichen Mortalität sowie Morbidität belegt den erheblichen Zusatznutzen von Ponatinib bei stark vortherapierten Patienten und Patienten mit einer T315I-Mutation. Ponatinib stellt für Patienten mit einer T315I-Mutation die einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. Die positiven Effekte werden dabei nicht durch negative Effekte relativiert.

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 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs wird auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) bestimmt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b]. Ergänzend wurden erste Ergebnisse zum 1. Datenschnitt der noch laufenden randomisierten kontrollierten Studie AP24534-14-203 (OPTIC) herangezogen .

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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)

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Apperley, J. F.; Cortes, J. E.; Kim, D. W.; Roy, L.; Roboz, G. J. et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009*;* 27(21)**:** 3472-3479.

2. ARIAD Pharmaceuticals Inc. AP24534 EMA Protocol Assistance - Scientific Advice Package. 2013.

3. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan AP24534-10-201: Data handling methods for statistical analyses: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Amendment 4 Protocol Version 5.0 – 27 March 2013, Version 2.0, Date: 19 June 2014. 2014.

4. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Study Protocol 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; Amendment 7 Protocol Version 7.0 - 03 April 2015. 2015a.

5. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Study Protocol AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Amendment 5 Protocol Version 6.0 – 03 April 2015. 2015b.

6. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Section 14 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; Tables, Figures and Graphs referred to but not included in the text; Executed: 17 NOV 2016. 2017a.

7. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Section 14 AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Tables, Figures and Graphs referred to but not included in the text; Executed: 09 MAY 2017. 2017b.

8. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Update AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Report Date: 31 August 2017 (Database extraction: 06 February 2017). 2017c.

9. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Final 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; Document Date: 21 April 2017. 2017d.

10. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan AP24534-07-101: Data handling methods for statistical analyses; Protocol Date: 28 June 2010; Version 2.0, Date: 29 March 2017: 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. 2017e.

11. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol AP24534-14-203: A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses; Protocol Issue Date: 01 March 2018, Version 5.0. 2018.

12. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan AP24534-14-203: Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses; Protocol Date: 17 December 2019, Version 2.2. 2019.

13. ARIAD Pharmaceuticals Inc. OPTIC Clinical Study Report Key Tables AP24534-14-203:, A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. Executed: 23 FEB 2020. 2020.

14. Baccarani, M.; Cortes, J.; Pane, F.; Niederwieser, D.; Saglio, G. et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. J.Clin.Oncol. 2009*;* 27(35)**:** 6041-6051.

15. Baccarani, M.; Deininger, M. W.; Rosti, G.; Hochhaus, A.; Soverini, S. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013*;* 122(6)**:** 872-884.

16. Binotto, G.; Castagnetti, F.; Gugliotta, G.; Abruzzese, E.; Iurlo, A. et al. Ponatinib 15 mg daily, combining efficacy and tolerability. A retrospective survey in italy. Jun 16, 2018 2018. *23rd European Hematology Association Congress.*

17. BMJ Publishing Group Limited. Study design search filters. Medline cohort, case-control, and case series strategy. 2019. 03.07.2019. https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/ (aufgerufen am 03.07.2019).

18. Breccia, M.; Abruzzese, E.; Castagnetti, F.; Bonifacio, M.; Gangemi, D. et al. Ponatinib as second-line treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients in real-life practice. Annals of hematology 2018*;* 97(9)**:** 1577-1580.

19. Breccia, M.; Molica, M.; Zacheo, I.; Serrao, A.; Alimena, G. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. Annals of hematology 2015*;* 94(3)**:** 393-397.

20. Bristol-Myers Squibb PHARMA EEIG. Fachinformation SPRYCEL® Filmtabletten 20mg/50mg/70mg/80mg/100mg/140mg: Stand der Information: Juni 2019. 2019. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).

21. Brummendorf, T. H.; Cortes, J. E.; Khoury, H. J.; Kantarjian, H. M.; Kim, D. W. et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. British journal of haematology 2016*;* 172(1)**:** 97-110.

22. Chahardouli, B.; Zaker, F.; Mousavi, S. A.; Kazemi, A.; Ostadali, M. et al. Evaluation of T315I mutation frequency in chronic myeloid leukemia patients after imatinib resistance. Hematology (Amsterdam, Netherlands) 2013*;* 18(3)**:** 158-162.

23. Chansung, K.; Sirijerachai, C.; Lekhakula, A.; Viboonjuntra, P.; Niparuck, P. et al. Nilotinib as second-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: thailand experience. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 2016/12/03. Conference end: 2016/12/06 2016*;* 128(22) (no pagination).

24. ClinicalTrials.gov Dasatinib (BMS-354835) Versus Imatinib Mesylate in Subjects With Chronic Myeloid Leukemia; NCT00103844. https://clinicaltrials.gov/show/nct00103844; 2005.

25. ClinicalTrials.gov Study of Dasatinib in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia and a Suboptimal Response to Imatinib; NCT00320190. https://clinicaltrials.gov/show/nct00320190; 2006.

26. ClinicalTrials.gov. NCT00660920 (Studie AP24534-07-101): Safety Study of AP24534 to Treat Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematological Malignancies; Sponsor: Ariad Pharmaceuticals. May 16, 2018.2019a. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00660920?term=NCT00660920&rank=1 (aufgerufen am 16.09.2019).

27. ClinicalTrials.gov. NCT01207440 (Studie AP24534-10-201): Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

(PACE); Sponsor: Ariad Pharmaceuticals. February 5, 2019.2019b. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01207440 (aufgerufen am 16.09.2019).

28. ClinicalTrials.gov. NCT02467270 (Studie AP24534-14-203): Ponatinib in Participants With Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CPCML) to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses (OPTIC); Sponsor: Ariad Pharmaceuticals. 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02467270?view=record (aufgerufen am 18.03.2020).

29. Cortes, J.; Kim, D. W.; Raffoux, E.; Martinelli, G.; Ritchie, E. et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. Leukemia 2008*;* 22(12)**:** 2176-2183.

30. Cortes, J. E.; Kantarjian, H.; Pinilla-Ibarz, J.; le Coutre, P.; Paquette, R. et al. 5-YR results from the pivotal phase 2 ponatinib pace trial: efficacy, safety and landmark analysis in heavily pretreated patients (PTS) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). 2017. Madrid, Spain, June 22 - 25, 2017: 22nd Congress of the European Hematology Association.

31. Cortes, J. E.; Kantarjian, H.; Shah, N. P.; Bixby, D.; Mauro, M. J. et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England journal of medicine 2012*;* 367(22)**:** 2075-2088.

32. Cortes, J. E.; Khoury, H. J.; Kantarjian, H. M.; Lipton, J. H.; Kim, D. W. et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. American journal of hematology 2016a*;* 91(12)**:** 1206-1214.

33. Cortes, J. E.; Kim, D. G.; Pinilla-Ibarz, J.; Le Coutre, P.; Paquette, R. et al. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. Journal of Clinical Oncology 2015*;* 33(15_suppl)**:** e18052.

34. Cortes, J. E.; Kim, D. W.; Pinilla-Ibarz, J.; le Coutre, P.; Paquette, R. et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. The New England journal of medicine 2013*;* 369(19)**:** 1783-1796.

35. Cortes, J. E.; Kim, D. W.; Pinilla-Ibarz, J.; le Coutre, P. D.; Paquette, R. et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 2018*;* 132(4)**:** 393-404.

36. Cortes , J. E.; Lomaia, E.; Turkina, A.; Moiraghi, B.; Sutto, M. U. et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019*;* 38(2020 [suppl; abstr 7502]).

37. Cortes, J. E.; Pinilla-Ibarz, J.; le Coutre, P.; Paquette, R.; Chuah, C. et al. Long-term efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 pace trial. 2016b. Copenhagen, Denmark, June 9 – 12, 2016: 21st Congress of the European Hematology Association.

38. Costa, H. Z.; Pereira, N. F.; Kaminski, L.; Pasquini, R.; Funke, V. A. M. et al. Mutations in the breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia 1 gene in Brazilian patients with chronic myeloid leukemia. Hematol Transfus Cell Ther 2018*;* 40(4)**:** 363-367.

39. de Lavallade, H.; Apperley, J. F.; Khorashad, J. S.; Milojkovic, D.; Reid, A. G. et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. J.Clin.Oncol. 2008*;* 26(20)**:** 3358-3363.

40. de Lima, L. T.; Vivona, D.; Bueno, C. T.; Hirata, R. D.; Hirata, M. H. et al. Reduced ABCG2 and increased SLC22A1 mRNA expression are associated with imatinib response in chronic myeloid leukemia. Medical oncology (Northwood, London, England) 2014*;* 31(3)**:** 851.

41. Deininger, M. W.; Hodgson, J. G.; Shah, N. P.; Cortes, J. E.; Kim, D. W. et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. Blood 2016*;* 127(6)**:** 703-712.

42. Deininger, M. W. N.; Mauro, M. J.; Matloub, Y.; Sinha, R.; Ploughman, L. et al. Prevalence of T315I, Dasatinib-Specific Resistant Mutations (F317L, V299L, and T315A), and Nilotinib-Specific Resistant Mutations (P-loop and F359) at the Time of Imatinib Resistance in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). Blood 2008*;* 112(11)**:** 3236-3236.

43. Dietrich, E. S.; Rathmann-Schmitz, A.; Schneck, V.; Keksel, C.; Schoenborn-Kellenberger, O. Poster presentation IACH Congress: Systematic review of tyrosine kinase inhibitors (TKI) for the treatment of CML and Ph+ ALL with resistance to at least one prior TKI; Congress Dates: September 19-21, 2019 in Paris, France. 2019. International Academy for Clinical Hematology (IACH).

44. Dietrich, E. S.; Schneck, V.; Keksel, C.; Saussele, S.; Schoenborn-Kellenberger, O. et al. Systematik review: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia or philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance to at least one prior tyrosine kinase inhibitor. Publikation in Vorbereitung. 2020**:** 1-73.

45. Dorer, D. J.; Knickerbocker, R. K.; Baccarani, M.; Cortes, J. E.; Hochhaus, A. et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. Leuk Res 2016*;* 48**:** 84-91.

46. Easton, J. D.; Saver, J. L.; Albers, G. W.; Alberts, M. J.; Chaturvedi, S. et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 2009*;* 40(6)**:** 2276-2293.

47. EU Clinical Trials Register. NCT01207440 (Studie AP24534-10-201): Full Title: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; EudraCT Number: 2010-020414-28; Sponsor: Ariad Pharmaceuticals Inc. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020414-28 (aufgerufen am 16.09.2019).

48. EU Clinical Trials Register. NCT02467270 (Studie AP24534-14-203): Full Title: AA Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses; EudraCT Number: 2014-001617-12; Sponsor: Ariad Pharmaceuticals Inc. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020414-28 (aufgerufen am 17.04.2020).

49. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR), Iclusig© (Ponatinib). 2013.

50. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). Public summary of opinion on orphan designation Ponatinib (Benzamide, 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-[4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]) for the treatment of chronic myeloid leukaemia (EU/3/09/716), 9 March 2015, EMA/COMP/804530/2009 Rev.2; first publication 2 March 2010. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/09/716-public-summary-opinion-orphan-designation-benzamide-3-2-imidazo12-bpyridazin-3-ylethynyl-4_en.pdf (aufgerufen am 20.04.2020).

51. Franke, G. N.; Maier, J.; Wildenberger, K.; Günther, C.; Cross, M. et al. Incidence of Low Level Mutations in Newly Diagnosed CML Patients: A Substudy of the German Tiger Trial. Blood 2017*;* 130(Suppl 1)**:** 252-252.

52. Gambacorti-Passerini, C.; Brummendorf, T. H.; Kim, D. W.; Turkina, A. G.; Masszi, T. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. American journal of hematology 2014*;* 89(7)**:** 732-742.

53. García-Gutiérrez, V.; Cortes, J.; Deininger, M.; Baer, M.; Kota, V. et al. The OPTIC study: a multi-center, randomized phase 2 trial with response-based dose reduction to evaluate three starting doses of ponatinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016*;* 16**:** S59-60.

54. Garcia-Gutierrez, V.; Milojkovic, D.; Hernandez-Boluda, J. C.; Claudiani, S.; Martin Mateos, M. L. et al. Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients. Annals of hematology 2019*;* 98(2)**:** 321-330.

55. Garg, R. J.; Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Quintas-Cardama, A.; Faderl, S. et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood 2009*;* 114(20)**:** 4361-4368.

56. Gartlehner, G.; Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2008*;* 24(2)**:** 170-177.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesauschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Pirfenidon; vom 15. März 2012. 2012a. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Tafamidis Meglumin; vom 07. Juni 2012. 2012b. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib; vom 17. Oktober 2013. 2013a. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_BAnz.pdf.

60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib; vom 17. Oktober 2013. 2013b. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib; vom 23. Januar 2014. 2014a. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_BAnz.pdf.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ponatinib; vom 23. Januar 2014. 2014b. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2646/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_TrG.pdf.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Angaben zu Ponatinib: - Aktualisierung der Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung, - Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung; vom 22. Januar 2015. 2015a. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2149/2015-01-22_AM-RL-XII_Ponatinib-Aenderung-qgA-Geltungsdauer_BAnz.pdf.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Angaben zu Ponatinib: - Aktualisierung der Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung, - Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung; vom 22. Januar 2015. 2015b. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4390/2015-01-22_AM-RL-XII_Ponatinib-Aenderung-qgA-Geltungsdauer_TrG.pdf.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab; vom 2. Juni 2016. 2016a. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2605/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_BAnz.pdf.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab; vom 2. Juni 2016. 2016b. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf); vom 7. Dezember 2017. 2017a. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib; vom 18. Mai 2017. 2017b. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2948/2017-05-18_AM-RL-XII_Ponatinib_Verlaengerung-Befristung_D-071_BAnz.pdf.

69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf); vom 7. Dezember 2017. 2017c. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib; vom 18. Mai 2017. 2017d. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4389/2017-05-18_AM-RL-XII_Ponatinib_Verlaengerung-Befristung_D-071_TrG.pdf.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase); vom 22. November 2018. 2018a. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3570/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355._BAnz.pdf.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin; vom 18. Januar 2018. 2018b. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische; vom 22. November 2018. 2018c. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin; vom 18. Januar 2018. 2018d. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_TrG.pdf.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib; vom 17. Oktober 2019. 2019a. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3993/2019-10-17_AM-RL-XII_Ponatinib_D-071_Aenderung-Geltungsdauer_BAnz.pdf.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten); vom 15. August 2019. 2019b. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_BAnz.pdf.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

(AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib; vom 17. Oktober 2019. 2019c. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6062/2019-10-17_AM-RL-XII_Ponatinib_D-071_Aenderung-Geltungsdauer_TrG.pdf.

78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten); vom 15. August 2019. 2019d. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_TrG.pdf.

79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status); vom 21. Februar 2019. 2019e. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5591/2019-02-21_AM-RL-XII_Bosutinib_D-377_TrG.pdf.

80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 19. September 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5 in Kraft getreten am 14. Januar 2020; Verfahrensordnung Stand: 14. Januar 2020. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/VerfO_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf.

81. Gökbuget, N.; Baldus, C.; Brüggemann, M.; Hauswirth, A.; Schanz, U. Onkopedia Leitlinien. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: Februar 2018). 2018.

82. Hanfstein, B.; Shlyakhto, V.; Lauseker, M.; Hehlmann, R.; Saussele, S. et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. Leukemia 2014*;* 28(10)**:** 1988-1992.

83. Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Deininger, M.; Apperley, J. F.; Lipton, J. H. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia 2008*;* 22(6)**:** 1200-1206.

84. Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Silver, R. T.; Schiffer, C.; Apperley, J. F. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 2020*;* 34(4)**:** 966-984.

85. Hochhaus, A.; Baerlocher, G.; Brümmendorf, T.; Le Coutre, P.; Metzler, M. et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Empfehlungen der

Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: Juni 2018). 2018.

86. Hochhaus, A.; Cortes , J. E.; Kim, D. W.; Pinilla-Ibarz, J.; Le Coutre, P. et al. Efficacy and Safety of Ponatinib in Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) According to the Extent of Treatment with Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): Final (5-Year) Results of the PACE Study. Blood 2017a*;* 2017(130)**:** 1617.

87. Hochhaus, A.; Larson, R. A.; Guilhot, F.; Radich, J. P.; Branford, S. et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. The New England journal of medicine 2017b*;* 376(10)**:** 917-927.

88. Hochhaus, A.; Saussele, S.; Rosti, G.; Mahon, F. X.; Janssen, J. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017c*;* 28(suppl_4)**:** iv41-iv51.

89. Huang, X.; Jiang, Q.; Hu, J.; Li, J.; Jin, J. et al. Four-year follow-up of patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: efficacy and safety. Frontiers of medicine 2018.

90. Hughes, T. P.; Hochhaus, A.; Kantarjian, H. M.; Cervantes, F.; Guilhot, F. et al. Safety and efficacy of switching to nilotinib 400 mg twice daily for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with suboptimal response or failure on front-line imatinib or nilotinib 300 mg twice daily. Haematologica 2014*;* 99(7)**:** 1204-1211.

91. Hussain, S.; Usman Shaikh, M. Response and Adverse Effects of Nilotinib in Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia Patients: Data From a Developing Country. Clinical therapeutics 2015*;* 37(11)**:** 2449-2457.

92. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten, Stand der Information: August 2019. 2019. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).

93. Incyte Biosciences Germany GmbH. SAP zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Ponatinib (Iclusig®). Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, sowie 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.; VVersion 1.1, Datum: 10.01.2020. 2020a.

94. Incyte Biosciences Germany GmbH. Statistische Analyse zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Ponatinib (Iclusig®). Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib

sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt; Stand: 26.05.2020. 2020b.

95. Inokuchi, K.; Kumagai, T.; Matsuki, E.; Ohashi, K.; Shinagawa, A. et al. Efficacy of molecular response at 1 or 3 months after the initiation of dasatinib treatment can predict an improved response to dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant Japanese patients with chronic myelogenous leukemia during the chronic phase. Journal of clinical and experimental hematopathology : JCEH 2014*;* 54(3)**:** 197-204.

96. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO. NCT00660920 (AP24534-07-101): Safety Study of AP24534 to Treat Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematological Malignancies; last refreshed on: 11 June 2018. 2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660920 (aufgerufen am 20.09.2019).

97. Jabbour, E.; Kantarjian, H.; Jones, D.; Talpaz, M.; Bekele, N. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. Leukemia 2006*;* 20(10)**:** 1767-1773.

98. Kantarjian, H.; Pasquini, R.; Levy, V.; Jootar, S.; Holowiecki, J. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). Cancer 2009*;* 115(18)**:** 4136-4147.

99. Koren-Michowitz, M.; le Coutre, P.; Duyster, J.; Scheid, C.; Panayiotidis, P. et al. Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant. Cancer 2010*;* 116(19)**:** 4564-4572.

100. le Coutre, P. D.; Giles, F. J.; Hochhaus, A.; Apperley, J. F.; Ossenkoppele, G. J. et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Leukemia 2012*;* 26(6)**:** 1189-1194.

101. Lewandowski, K.; Warzocha, K.; Hellmann, A.; Skotnicki, A.; Prejzner, W. et al. Frequency of BCR-ABL gene mutations in Polish patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib: a final report of the MAPTEST study. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej 2009*;* 119(12)**:** 789-794.

102. Luciano, L.; Specchia, G.; Martino, B.; Accurso, V.; Santoro, M. et al. A Real Life Evaluation of Efficacy and Safety of Ponatinib Therapy in CML Patients. Blood 2017*;* 130(Suppl 1)**:** 2905.

103. Mat Yusoff, Y.; Abu Seman, Z.; Othman, N.; Kamaluddin, N. R.; Esa, E. et al. Prevalence of BCR-ABL T315I Mutation in Malaysian Patients with Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia. Asian Pac J Cancer Prev 2018*;* 19(12)**:** 3317-3320.

104. Mauro, M. J.; Cortes, J. E.; Kantarjian, H. M.; Shah, N. P.; Bixby, D. et al. Safety and durability of ponatinib in patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemia: Long-term follow-up of an ongoing phase I study. Journal of Clinical Oncology 2013*;* 31(15_suppl)**:** 7063-7063.

105. Mauro, M. J.; Cortes, J. E.; Kantarjian, H. M.; Shah, N. P.; Bixby, D. L. et al. Ponatinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients: final report from a phase 1 trial. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 2016/12/03. Conference end: 2016/12/06 2016*;* 128(22) (no pagination).

106. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2020 – February 20, 2020. 2020a.

107. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2020 – January 30, 2020. 2020b.

108. Nicolini, F. E.; Basak, G. W.; Kim, D. W.; Olavarria, E.; Pinilla-Ibarz, J. et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer 2017*;* 123(15)**:** 2875-2880.

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

110. Norozi, F.; Mohammadi-asl, J.; Vosoughi, T.; Far, M. A. J.; Malehi, A. S. et al. Incidence of T315I mutation in BCR/ABL-positive CML and ALL patients. Frontiers in Biology 2016*;* 11(5)**:** 404-411.

111. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Glivec© 100mg/400mg Filmtabletten, Stand der Information: Mai 2019. 2019a. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).

112. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tasigna® 50 mg/200 mg Hartkapseln, Stand der Information: November 2019. 2019b. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).

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

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

115. O'Hare, T.; Shakespeare, W. C.; Zhu, X.; Eide, C. A.; Rivera, V. M. et al. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. Cancer Cell 2009*;* 16**:** 401-412.

116. Ottmann, O.; Dombret, H.; Martinelli, G.; Simonsson, B.; Guilhot, F. et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 2007*;* 110(7)**:** 2309-2315.

117. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Fimtabletten, Stand der Information: Mai 2019. 2019. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).

118. Quintas-Cardama, A.; Kantarjian, H.; Jones, D.; Nicaise, C.; O'Brien, S. et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. Blood 2007*;* 109(2)**:** 497-499.

119. Rahem, R. M.; Abuhmood, A. A.; Hussein, L. Association of T315I mutation with resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with CML attended the Oncology-Hematology center in Al-Najaf city of Iraq. Karbala International Journal of Modern Science 2017*;* 3(4)**:** 231-240.

120. Redaelli, S.; Piazza, R.; Rostagno, R.; Magistroni, V.; Perini, P. et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. J.Clin.Oncol. 2009*;* 27(3)**:** 469-471.

121. Saglio, G.; Kim, D.-W.; Issaragrisil, S.; le Coutre, P.; Etienne, G. et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine 2010*;* 362(24)**:** 2251-2259.

122. Salanti, G.; Marinho, V.; Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J. Clin. Epidemiol. 2009*;* 62(8)**:** 857-864.

123. Saussele, S. Second Line Therapy with Second Generation TKI after Intolerance to Imatinib based Treatments showed high Overall Survival in contrast to Second Line Therapy after Resistance; Results of the Randomized CML Study IV. Blood 2011*;* (Abstract 781).

124. Saussele, S.; Kohlbrenner, K.; Kaworski, T.; Vogelmann, T.; Schubert, T. Real-World Treatment Patterns, Health-Care Costs and Predictors for TKI Changes in CML: Results from a Population Representative German Claims Data Analysis. Blood 2019*;* 134(Supplement_1)**:** 1645-1645.

125. Shah, N. P.; Rousselot, P.; Schiffer, C.; Rea, D.; Cortes, J. E. et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. American journal of hematology 2016*;* 91(9)**:** 869-874.

126. Song, F.; Loke, Y. K.; Walsh, T.; Glenny, A. M.; Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009*;* 338**:** b1147.

127. Sutton, A.; Ades, A. E.; Cooper, N.; Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics 2008*;* 26(9)**:** 753-767.

128. Talpaz, M.; Cortes, J.; Kantarjian, H.; Shah, N.; Bixby, D. et al. Four-year minimum follow-up of ongoing patients (pts) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) in a phase 1 trial of ponatinib (PON). Journal of Clinical Oncology 2015*;* 33(15_suppl)**:** 7047.

129. Talpaz, M.; Cortes, J. E.; Kantarjian, H.; Shah, N.; Bixby, D. et al. Longer-term follow up of a phase 1 study of ponatinib in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias. Journal of Clinical Oncology 2014*;* 32(15_suppl)**:** 7078.

130. Talpaz, M.; Shah, N. P.; Kantarjian, H.; Donato, N.; Nicoll, J. et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. New England Journal of Medicine 2006*;* 354(24)**:** 2531-2541.

131. Thygesen, K.; Alpert, J. S.; Jaffe, A. S. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation 2012*;* 126**:** 2020-2035.

132. Tiribelli, M.; Latagliata, R.; Luciano, L.; Castagnetti, F.; Gozzini, A. et al. Impact of BCR-ABL mutations on response to dasatinib after imatinib failure in elderly patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. Annals of hematology 2013*;* 92(2)**:** 179-183.

133. von Elm, E.; Altman, D. G.; Egger, M.; Pocock, S. J.; Gotzsche, P. C. et al. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. Der Internist 2008*;* 49(6)**:** 688-693.

134. Wong, S. S. L.; Wilczynski, N. L.; Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006*;* 94(4)**:** 451-455.

135. Xu, L.; Zhu, H.; Hu, J.; Wu, D.; Jiang, H. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to nilotinib and dasatinib for adult patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. Frontiers of medicine 2015*;* 9(3)**:** 304-311.

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

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.11.2016
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 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 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

AP24534-14-203

Studiendesign und -methodik der für die Nutzenbewertung herangezogene randomisierte kontrollierte Studie AP24534-14-203 (OPTIC) ist gemäß CONSORT in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-14-203 (OPTIC)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Ponatinib-Dosierungen bei Patienten mit resistenter chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP) untersucht. <u>Primäres Studienziel</u> Beurteilung der Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen (45 mg, 30 mg und 15 mg pro Tag) bei Patienten mit CP-CML, die resistent gegenüber einer vorhergehenden Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) waren oder eine T315I-Mutation aufwiesen, gemessen anhand des BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % in Monat 12. <u>Sekundäre Studienziele</u> • Beurteilung der Rate des molekularen Ansprechens (*Major Molecular Response*, MMR) in Monat 12 und 24 sowie der Rate des guten zytogenetischen Ansprechens (*Major Cytogenetic Response*, MCyR) nach 12 Monaten • Beurteilung der MMR-Dauer • Bestimmung der Raten arterieller Gefäßverschlüsse (*Arterial Occlusive Events*, AOE), venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), unerwünschter Ereignisse (UE) sowie schwerwiegender UE (SUE)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beurteilung von Unterschieden bezüglich der Sicherheit zwischen den drei Anfangsdosen, insbesondere im Hinblick auf AOE und VTE • Charakterisierung der Beziehungen zwischen dem Ansprechen auf die Exposition und der Toxizität der Exposition hinsichtlich verschiedener pharmakokinetischer (PK) Parameter sowie ausgewählter Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter <u>Weitere sekundäre Studienziele</u> • Charakterisierung der zytogenetischen und molekularen Ansprechraten, wobei die Dauerhaftigkeit des Ansprechens anhand des BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % und des MMR in Monat 6, 12, 18 und 24 sowie bis zu diesen Zeitpunkten bewertet wurden • Ermittlung der Raten an Studienabbrüchen, Dosisreduktionen und Dosisunterbrechungen • Charakterisierung der hämatologischen Ansprechraten • Beurteilung der Zeit bis zum Ansprechen, der Dauer des Ansprechens sowie der Überlebensraten <u>Explorative Studienziele</u> • Korrelation zwischen Tumorzell- und Plasma-Biomarkern sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Gesundheitsoutcomes <u>Statistische Hypothesen</u> Im Rahmen der Studie wurde die Hypothese getestet, dass jede der drei Anfangsdosen die anhaltende Wirksamkeit von Ponatinib zeigen wird und die Strategie zur Dosisreduktion vaskuläre Komplikationen in der Population resistenter CP-CML-Patienten verringern wird - einschließlich Patienten mit oder ohne T315I-Mutation, für die es keine Therapiealternativen gibt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der OPTIC-Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen. Geeignete Patienten mussten an CP-CML erkrankt sein, mindestens zwei vorangegangene Therapien mit TKI erhalten haben und eine Resistenz gegenüber der Behandlung oder eine T315I-Mutation aufweisen. Die Studie untersuchte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zudem die Kurz- und Langzeitsicherheit der drei Anfangsdosen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um einmal täglich eine der drei folgenden Anfangsdosen oral verabreicht zu erhalten: • Ponatinib 45 mg (Kohorte A) • Ponatinib 30 mg (Kohorte B) • Ponatinib 15 mg (Kohorte C). Bei Patienten, die eine Anfangsdosis von 45 mg oder 30 mg erhielten, wurde die tägliche Dosis nach Erreichen eines BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % auf 15 mg reduziert. Im Falle des Verlusts des ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels nach Dosisreduktion, welche aufgrund eines Ansprechens durchgeführt worden war, war es möglich, die Dosis nach Absprache mit dem medizinischen Monitor wieder auf die Anfangsdosis zu erhöhen, sofern keine UE vorlagen, die eine Dosisreduktion erforderten. Sämtliche randomisierten Patienten traten in die Hauptbehandlungsphase ein. Im Rahmen der Hauptbehandlungsphase verblieben die Patienten 24 Monate lang unter Behandlung. Patienten, welche die Behandlung tolerierten und einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zogen, konnten nach Beendigung oder Abbruch der Hauptbehandlungsphase in die optionale Weiterbehandlungsphase eintreten, insofern diese Entscheidung in Einklang zwischen Prüfarzt und medizinischen Monitor erfolgte. Ein klinischer Nutzen, welcher den Patienten den Eintritt in die Weiterbehandlungsphase ermöglichte, konnte beispielsweise (aber nicht ausschließlich) sein: • eine Reduktion des BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegels gegenüber *Baseline* (aber ohne, dass das im Protokoll definierte Ansprechkriterium eines BCR-ABL1^{IS}-Transkriptsspiegels von <1 % in Monat 12 erfüllt wurde), • eine Verbesserung der hämatologischen Parameter (aber ohne, dass die im Protokoll definierten Ansprechkriterien für ein vollständiges hämatologisches Ansprechen [*Complete Hematologic Response*, CHR] bis Monat 3 erfüllt wurden) oder • ein BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel, der auf einen klinischen Nutzen hindeutete (der aber bei >1 % nach Verlust des ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels zu einem früheren Zeitpunkt lag). Jeder Patient konnte die Behandlung im Rahmen der Weiterbehandlungsphase bis zum Verlust des klinischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nutzens, inakzeptabler Toxizität oder bis die Studie durch den Sponsor beendet wurde (je nachdem was sich früher ereignete) fortsetzen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Gemäß Studienprotokoll gab es 7 Protokolländerungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Alle Patienten mussten am Verfahren zur Unterzeichnung einer Einverständniserklärung teilnehmen. Für jedes Ein- und Ausschlusskriterium war eine Dokumentation ab Beginn der Screeningphase erforderlich. Sämtliche der folgenden Einschlusskriterien mussten für die Studienteilnahme erfüllt werden: 1. Die Patienten waren an CP-CML erkrankt, hatten mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten und wiesen eine Resistenz gegenüber der Behandlung auf oder hatten nach vorangegangener Behandlung mit jeglicher Anzahl an TKI eine dokumentierte T315I-Mutation in der Krankengeschichte. a. Die CML-Diagnose erfolgte anhand hämatologischer und zytogenetischer Standardkriterien; CP-CML wurde gemäß aller folgenden Punkte definiert: i. <15 % Blasten im Knochenmark; ii. < 30 % Blasten plus Promyelozyten im Knochenmark; iii. <20 % Basophile im peripherem Blut; iv. $\geq 100 \times 10^9$/l Thrombozyten ($\geq$ 100.000/mm^3); v. kein Hinweis auf eine extramedulläre Erkrankung ausgenommen Hepatosplenomegalie; vi. keine vorangegangene Diagnose der CML in die akzelerierte Phase (*Accelerated Phase*, AP) oder die Blastenkrise (*Blast Phase*, BP). b. Anhand der zytogenetischen Untersuchung zum Zeitpunkt des Screenings musste die BCR-ABL1-Fusion durch das Vorhandensein des t(9;22)-Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen worden sein. i. Variante Translokationen waren nur zulässig, insofern sie das

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschlusskriterium 1d erfüllten. c. Eine Resistenz gegenüber vorangegangenen Therapien mit TKI war wie folgt definiert (die Patienten mussten mindestens eines der Kriterien erfüllen): i. drei Monate nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie: – kein zytogenetisches Ansprechen (>95 % Ph+) oder – kein CHR erreicht oder – Vorliegen einer neuen Mutation; ii. sechs Monate nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie: – BCR-ABL1^{IS} >10 % und/oder – Ph+ >65 % oder – Vorliegen einer neuen Mutation; iii. zwölf Monate nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie: – BCR-ABL1^{IS} >10 % und/oder – Ph+ >35 % oder – Vorliegen einer neuen Mutation; iv. Entwicklung neuer Mutation(en) der BCR-ABL1-Kinase-Domäne zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie; v. Entwicklung einer neuen klonalen Variante zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie; vi. Verlust des CHR oder des vollständigen zytogenetischen Ansprechen (*Complete Cytogenetic Response*, CCyR) oder ein bestätigter Verlust des MMR in zwei aufeinanderfolgenden Analysen, wobei in einer dieser beiden Analysen ein BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel von ≥ 1 % oder eine neue Mutation nachgewiesen worden sein musste. d. >1 % BCR-ABL1^{IS} gemessen mittels *Real-Time Polymerase*-Kettenreaktion (PCR); [Anmerkung: Die oben beschriebenen Kriterien wurden nach [Baccarani 2013] angepasst.] 2. Alter ≥ 18 Jahre; 3. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status ≤2;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. adäquate Nierenfunktion, definiert als: a. Serumkreatinin ≤ 1,5-fach der oberen Normgrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN) der entsprechenden Einrichtung; b. geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel); 5. adäquate Leberfunktion, definiert als: a. Gesamtbilirubin ≤ 1,5-fach der ULN, ausgenommen aufgrund des Gilbert-Syndroms; b. Alaninaminotransferase (ALT) ≤2,5-fach der ULN oder ≤5-fach der ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen; c. Aspartatamintransferase (AST) ≤2,5-fach der ULN oder ≤5-fach der ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen; 6. normaler Pankreasstatus, definiert als: a. Serumlipase und -amylase ≤ 1,5-faches der ULN; 7. normales QT-Zeit-Intervall, korrigiert mittels Fridericia-Berechnungsformel (QTcF) in der Elektrokardiogramm (EKG)-Auswertung zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als QTcF von ≤450 ms bei Männern oder ≤470 ms bei Frauen; 8. Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests vor Einschluss in die Studie (bei Frauen im gebärfähigen Alter); 9. Bereiterklärung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis mindestens vier Monate nach Behandlungsende, mit ihren Sexualpartnern eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden (für fruchtbare Frauen und Männer); 10. Unterzeichnung der Einwilligungserklärung; 11. der Patient war bereit und in der Lage die geplanten Visiten und Studienverfahren einzuhalten; 12. Im Fall von Toxizitäten aufgrund einer vorangegangenen Antikrebstherapie musste sich der Patient von diesen erholt haben, sodass die Toxizitäten einen maximalen Schweregrad von ≤ 1 gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event* (NCI CTCAE) Version 4.0 aufwiesen. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: 1. Anwendung jeglicher zugelassener TKI oder einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfmedikation innerhalb der letzten zwei Wochen oder von sechs Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs vor Erhalt der Studienmedikation, je nachdem welcher Zeitraum länger war; 2. Behandlung mit Interferon, Cytarabin oder einer Immuntherapie innerhalb von 14 Tagen oder mit jeglicher anderen zytotoxischen Chemotherapie, Radiotherapie oder Prüftherapie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis Ponatinib, oder keine Erholung von UE (>Grad 1 gemäß NCI CTCAE, Version 4.0; außer Alopezie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe; 3. Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzell-transplantation (*Stem Cell Transplantation*, SCT) <60 Tagen vor der ersten Dosis Ponatinib; jegliche Hinweise auf eine bestehende *Graft-Versus-Host Disease* (GvHD) oder einer GvHD, welche eine immunsuppressive Therapie erforderlich machte; 4. mögliche hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Studieneinschluss (Anmerkung: Ponatinib wird in dieser Studie nicht zum *Bridging* für eine HSCT verwendet); 5. Einnahme von mit *Torsade de Pointe* in Zusammenhang stehenden Medikamenten; 6. Vorangegangene Behandlung mit Ponatinib; 7. Vorliegen einer aktiven Zentralnervensystem (ZNS)-Erkrankung gemäß zytologischem oder pathologischem Nachweis. Bei Vorliegen eines negativen Befunds für eine ZNS-Erkrankung war eine Lumbalpunktion nicht notwendig. Eine positive Anamnese mit aktiver ZNS-Erkrankung war kein Ausschlusskriterium, wenn ein negatives Lumbalaspirat zu Studienbeginn vorlag. 8. Vorliegen einer klinisch signifikanten, unkontrollierten oder aktiven Herz-Kreislauf-Erkrankung, insbesondere, aber nicht beschränkt auf: a. jeglicher Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Krankengeschichte; b. jeglicher periphere vaskuläre Infarkt einschließlich viszeraler Infarkt in der Krankengeschichte; c. jegliches Revaskularisierungsverfahren, einschließlich Platzierung eines Stents; d. kongestive Herzinsuffizienz (*New York Heart Association* [NYHA]-Klasse III oder IV) innerhalb von sechs Monaten vor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studieneinschluss oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) unterhalb der unteren normalen Grenze gemäß des Standards der jeweiligen Einrichtung, innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss; e. klinisch signifikante (gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes) Vorhofarrhythmie oder jegliche ventrikuläre Arrhythmie in der Krankengeschichte; f. venöse Thromboembolie, einschließlich tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss; 9. unkontrollierte Hypertonie (d. h. systolischer Blutdruck >150 mmHg und diastolischer Blutdruck >90 mmHg); Patienten mit Hypertonie sollten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter Behandlung sein, um die Kontrolle des Blutdruckes sicherzustellen. Fälle, bei denen drei oder mehr antihypertensive Medikamente erforderlich waren, sollten mit dem medizinischen Monitor abgesprochen werden. 10. Schlecht kontrollierter Diabetes, definiert als HbA1c-Werte >7,5 %. Patienten mit bestehendem gut kontrolliertem Diabetes wurden nicht ausgeschlossen. 11. Bedeutsame Blutungsstörung, die unabhängig von der CML war; 12. Alkoholmissbrauch in der Krankengeschichte; 13. akute Pankreatitis in der Krankengeschichte innerhalb von einem Jahr vor Studieneinschluss oder chronische Pankreatitis; 14. Vorliegen eines Malabsorptions-Syndroms oder einer anderen gastrointestinalen Erkrankung, welche die Resorption der Studienmedikation beeinflussen könnte; 15. Diagnose anderer primärer maligner Tumorerkrankungen in der Krankengeschichte, ausgenommen Zervixcarcinom *in situ* oder Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut; mit Ausnahme von Patienten, die mindestens in den letzten fünf Jahren krankheitsfrei waren und bei denen gemäß Einschätzung des Prüfarztes ein geringes Risiko für ein Krankheitsrezidiv bestand. 16. Schwangere oder stillende Frauen; 17. größerer operativer Eingriff (außer minimal-invasive Prozeduren, wie Katheteranlage oder Knochenmark-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		biospie) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis von Ponatinib. 18. Vorliegen einer aktiven Infektion, welche eine Behandlung mit intravenösen Antibiotika erforderte; 19. bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV); ohne anamnetische Auffälligkeiten war eine entsprechende Diagnostik nicht erforderlich; 20. jeglicher Zustand oder Erkrankung, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die Patientensicherheit beeinflusst oder die Bewertung der Studienmedikation beeinträchtigt hätte; 21. jegliche Überempfindlichkeit gegenüber der aktiven Substanz Ponatinib oder gegenüber eines inaktiven Bestandteils der Studienmedikation.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde multizentrisch in 21 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Hauptbehandlungsphase** Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 für den Erhalt von Ponatinib in eine der drei folgenden Kohorten und Anfangsdosen randomisiert: • Kohorte A: 45 mg einmal täglich (QD) mit Dosisreduktion auf 15 mg in den Monaten 3, 6, 9 oder 12 nach Erreichen von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} • Kohorte B: 30 mg QD mit Dosisreduktion auf 15 mg in den Monaten 3, 6, 9 oder 12 nach Erreichen von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} • Kohorte C: 15 mg QD ohne Dosisänderung nach Erreichen von ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} Ein Behandlungszyklus umfasste 28 Tage unabhängig von der Dosis. <u>Obligatorische Dosisreduktion:</u> In den Monaten 3, 6, 9 und 12 (oder im Rahmen einer ungeplanten Untersuchung des Ansprechens) erfolgte eine Untersuchung der Patienten hinsichtlich des Erreichens eines BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % und bezüglich der Durchführung einer obligatorischen Dosisreduktion. <u>Eskalation nach Verlust des Ansprechens nach Dosisreduktion:</u> Patienten, die nach Erreichen eines BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels von ≤ 1 % einer Dosisreduktion unterzogen worden waren und die im Laufe des Monitorings einen Verlust des BCR-ABL1^{IS}-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Transkriptspiegels von ≤ 1 % aufwiesen, konnten gemäß Einschätzung des Prüfarztes und in Absprache mit dem medizinischen Monitor einer Dosiseskalation auf die Anfangsdosis unterzogen werden. **Optionale Weiterbehandlungsphase** Im Rahmen der Weiterbehandlungsphase erhielt jeder Patient die Studienmedikation in einer Dosierung und Frequenz, die für den Patienten tolerierbar war und bei der ein klinischer Nutzen für den Patienten nachgewiesen werden konnte, wobei die höchste Dosis und die höchste Frequenz, die anhand der Erfahrungen des Patienten im Rahmen der Hauptbehandlungsphase ermittelt worden waren, nicht überschritten werden sollte. Nach Absprache und in Einklang zwischen Prüfarzt und medizinischem Monitor konnte im Rahmen der Weiterbehandlungsphase in einer reduzierten Dosis und/oder Frequenz verabreicht werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** • BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel ≤ 1 % in Monat 12 in jeder Dosiskohorte **Sekundäre Endpunkte** • Molekulare Ansprechraten: gutes molekulares Ansprechen (MMR) in Monat 12 und 24 • Zytogenetische Ansprechraten: MCyR bis Monat 12 • Dauer des MMR • Sicherheit: a. AOE- und VTE-Rate in jeder Dosiskohorte; b. UE-Rate in jeder Dosiskohorte; c. SUE-Rate in jeder Dosiskohorte; • Expositions-Ansprechen und Expositions-Toxizitäts-Verhältnisse der Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*, AUC) sowie der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) im *Steady-State* gegenüber den Wirksamkeits- (einschließlich BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel ≤ 1 %, MCyR und MMR) und Sicherheitsergebnissen (einschließlich AOE und VTE). **Weitere sekundäre Endpunkte** • Zytogenetische Ansprechraten: CCyR in Monat 12 • Molekulare Ansprechraten: MR4 und MR4.5 bis und in dreimonatigen Intervallen und MR1 (≤ 10 % BCR-ABL1^{IS}) in Monat 3 • Hämatologische Ansprechrate: CHR in Monat 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verträglichkeit: a. Abbruchrate aufgrund von UE in jeder Dosiskohorte b. Dosisreduktionen aufgrund von UE in jeder Dosiskohorte c. Dosisunterbrechungen in jeder Dosiskohorte • Dauer des Ansprechens: a. Anteil an Patienten mit einem BCR-ABL1IS-Transkriptspiegel ≤ 1 % bis Monat 12 und zu den jeweiligen Zeitpunkten sowie bis Monat 6, 18 und 24. b. MMR zum Zeitpunkt und bis Monat 6 und 18; und bis Monat 12 und 24 • Dauer des Ansprechens bei Respondern • Zeit bis zum Ansprechen • Progressionsrate der CML in die akzelerierte Phase (AP) oder Blastenkrise (BP) • Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) • Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) **Explorative Endpunkte** • Korrelation zwischen Tumorzell- und Plasma-Biomarkern sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib • HRQoL und Gesundheitsoutcomes gemessen anhand des EuroQol (EQ)-5D-5L und des *Functional Assesment of Cancer Therapy – Leukemia* (FACT-Leu)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt dieser Studie war der BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel von ≤ 1 % in Monat 12. In Einklang mit der Phase-II-Studie PACE wurde die 0- oder uninteressante ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate auf 20 % gesetzt. Die alternative ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate wurde auf 35 % festgelegt. Mittels der Bonferroni-Methode wurde das gesamte 2-seitige Signifikanzniveau für statistische Tests in jeder Kohorte auf 0,0167 festgelegt. Die primäre Analyse des primären Endpunktes BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel von ≤ 1 % wurde mit einem 2-seitigen exakten 98,3 %-Konfidenzintervall (KI) für die ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate anhand der *Intention to treat* (ITT)-Population berechnet. Eine Gesamtstichprobengröße von 276 Patienten oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		92 Patienten in jeder Kohorte (1:1:1) ermöglichte die Unterscheidung zwischen einer positiven ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate von 35 % und einer 0- bzw. uninteressanten ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate von 20 % mit einer nominalen 80 %igen Power sowie einer 1-seitigen Typ I-Fehlerrate von 0,0083 (entspricht einer 2-seitigen 0,0167) unter Verwendung eines exakten Binominaltests. Unter Verwendung der 20 %-Grenze für einen BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel von ≤ 1 % waren mindestens 29 *Responder* mit einem BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel von ≤ 1 % erforderlich, damit die untere Grenze des 2-seitigen exakten 98,3 %-KI der ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate 20 % überschritt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es waren keine formellen Zwischenanalysen geplant. Allerdings wurden die Daten mindestens jährlich zusammengefasst und berichtet. Die finale Analyse erfolgte nach Abschluss des 24-monatigen *Follow-up* aller Patienten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über das *Interactive Voice Response System* (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter des Patienten zu *Baseline* (≥60 vs. <60 Jahre) sowie nach Hypertonie, Diabetes und/oder Hyperlipidämie (ja/nein) in der Krankengeschichte. Die Randomisierung erfolgte im Anschluss an die Beurteilung der Eignung für die Studie und vor Beginn der zugeteilten Behandlung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über das IVRS.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** ITT-Population Die ITT-Population umfasste sämtliche randomisierten Patienten mit messbarem BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel (d. h. Patienten, die einen b2a2/b3a2-Transkripttyp aufwiesen), unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Studienmedikation eingenommen hatten. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf dieser Population. Randomisierte Patienten, bei denen keine Bewertung des Ansprechens vorgenommen worden war, wurden in der primären Wirksamkeitsanalyse als *Non-Responder* eingestuft. ITT-zytogenetische-Population Die ITT-zytogenetische-Population umfasste sämtliche randomisierten Patienten mit zytogenetischer Bewertung von mindestens 20 Metaphasen zu Studienbeginn (*Baseline*), unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Studienmedikation eingenommen hatten. Die primären Analysen der zytogenetischen Wirksamkeit basierten auf dieser Population. Randomisierte Patienten ohne Ansprechen und mit mindestens 20 untersuchten Metaphasen zu Studienbeginn (*Baseline*) wurden in den primären zytogenetischen Wirksamkeitsanalysen als *Non-Responder* eingestuft. *Treated*-Population (*Safety*-Population) Die *Treated*-Population jeder Kohorte umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die primäre Sicherheitsanalyse basierte auf dieser Population. Per-Protokoll-Population Die Per-Protokoll (PP)-Population umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen es keine größeren Protokollverletzungen gab, von denen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anzunehmen war, dass sie die Daten hinsichtlich des Ansprechens beeinflussen könnten (z. B bei Nicht-erfüllen von einem oder mehreren Einschlusskriterien, gleichzeitige Verabreichung einer anderen Antikrebstherapie, Verabreichung einer falschen Dosis [z. B. nicht die dem Patienten zugeteilte Dosis]). Die größeren Protokollverletzungen wurden vor Datenbanksperre finalisiert und dokumentiert. **Allgemeine statistische Analysen** Kategorische Daten wurden anhand Anzahl und prozentualem Anteil an Patienten in jeder Kategorie zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, einschließlich Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median und Spanne. Die Interferenzstatistik erfolgte separat für jede der drei Kohorten – in jeder Kohorte wurde der primäre Endpunkt ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} anhand eines 2-seitigen 0,05/3=0,0167 Signifikanzniveaus mittels der Bonferroni-Methode für Multiplizitätsanpassung getestet. Die primäre Analyse des primären Endpunktes ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS} erfolgte anhand der ITT-Population in der Hauptbehandlungsphase unter Verwendung eines 2-seitigen exakten 98,3 %-KI für die ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate. Jegliche weiteren Vergleiche waren deskriptiv. Die primäre Analyse erfolgte, nachdem sämtliche Patienten mindestens 12 Monate nachbeobachtet worden waren. Es waren keine formellen Interimsanalysen geplant, dennoch wurden die Daten mindestens jährlich zusammengefasst und berichtet. Die finalen Analysen erfolgten nach Abschluss des 24-monatigen *Follow-up* sämtlicher Patienten. **Analyse des primären Endpunktes** Der primäre Endpunkt jeder Kohorte war die Rate an Patienten mit einem BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel von ≤ 1 % nach 12 Monaten. Der 2-seitige Typ I-Fehler, welcher mittels der Bonferroni-Methode an die drei statistischen Tests angepasst worden war, wurde auf 0,05/3=0,0167 festgelegt. Die Analyse der ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate erfolgte mittels eines 2-seitigen exakten 98,3 %-KI. Sowohl der Punktschätzer der ≤ 1 % BCR-ABL1^{IS}-Rate als auch ein exaktes 98,3 %-KI, welche auf einer exakten Binominalverteilung beruht (exaktes KI nach *Clopper-Pearson*) wurden dargestellt. Ponatinib wurde als vielversprechend angesehen, wenn die untere Grenze des 2-seitigen exakten 98,3 %-KI für die ≤ 1 % BCR-ABL1IS-Rate 20 % überschritt. Ein 2-seitiges

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		exaktes 95 %-KI wurde ebenfalls dargestellt. Die primäre Analysepopulation für den primären Wirksamkeitsendpunkt basierte auf der ITT-Population. Ferner erfolgte die Analyse des primären Endpunktes anhand der Per-Protokoll-Population. **Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte** Die Analyse der sekundären *Response*-Endpunkte, wie MCyR, CCyR, MMR und CHR erfolgte auf gleiche Weise, wie bei der des primären Endpunktes. Für die sekundären Endpunkte Zeit bis zum BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel ≤ 1 % und Zeit bis zum MMR wurden deskriptive Statistiken für Patienten, welche die *Response*-Kriterien erfüllten, bereitgestellt. Für die sekundären Endpunkte Dauer des BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegels ≤ 1 % und MMR wurde die Kaplan-Meier-Methode herangezogen, um die Dauer des Ansprechens bei Patienten, welche die *Response*-Kriterien erfüllten, zu schätzen. Ferner wurden die Raten an Patienten, welche das MCyR, einen BCR-ABL1^{IS}-Transkriptspiegel von ≤ 1 % und das MMR in den Monaten 12, 18 bzw. 24 aufrechterhielten sowie der Anteil an Patienten, der innerhalb von 12 Monaten ein MCyR und in Monat 12 ein CCyR gemäß zytogenetischer Untersuchungen des Knochenmarks erreicht hatte, dargestellt. Zudem wurde die Rate an Patienten mit Progression in die AP und BP zusammengefasst. Die Endpunkte PFS und OS wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis und das entsprechende 2-seitige 95 %-KI wurden ebenfalls berechnet. Die Analysen der Zeit bis zum Ereignis und der Dauer des Ansprechens wurden zu rein deskriptiven Zwecken für jede Kohorte durchgeführt. Die Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgten anhand der ITT-Population. Die Analysen der sekundären Endpunkte erfolgten zudem anhand der Per-Protokoll-Population. **Explorative Analyse der Weiterbehandlungsphase** Die Analysen der Wirksamkeit bei Patienten, die in die optionale Weiterbehandlungsphase eintraten, erfolgten anhand von deskriptiven Zusammenfassungen. Die Endpunkte PFS und OS wurden auch anhand von Daten, die bis zu 5 Jahre nach Studieneinschluss des letzten Patienten erhoben worden waren, mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Analysen der Zeit bis zum Ereignis und der Ansprechdauer erfolgten zu rein deskriptiven Zwecken.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Sicherheitsanalyse
		Sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, waren für die Bewertung der Sicherheit geeignet. Die Sicherheits-analyse erfolgte anhand der *Treated*-Population. Sämtliche UE, die am oder nach dem Datum der ersten Dosis auftraten und maximal 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (oder Ereignisse, die sich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung am oder nach dem Datum der ersten Dosis im Schweregrad verschlechterten) wurden als unter der Behandlung aufgetreten eingestuft. Unerwünschte Ereignisse und SUE wurden hinsichtlich der TEAE zusammengefasst, und sämtliche UE wurden aufgelistet.
		
		Analyse arterieller Gefäßverschlüsse und venöser thromboembolischer Ereignisse
		Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit AOE und VTE wurden für jede Kohorte zusammen-gefasst.
		Die Ereignisse wurden wie folgt kategorisiert:
		• arterielle Gefäßverschlüsse
		  o kardiale Gefäßverschlüsse/thrombotische Ereignisse
		  o zerebrale Gefäßverschlüsse/thrombotische Ereignisse
		  o periphere Gefäßverschlüsse/thrombotische Ereignisse
		• venöse thromboembolische Ereignisse
		Grobe und Expositions-adjustierte Inzidenzraten der AOE und VTE wurden für jede Kohorte sowie für alle Patienten berechnet. Die Expositions-adjustierte Inzidenzrate wurde als Anzahl an Patienten mit UE geteilt durch die Gesamtzeit der Behandlungsexposition berechnet.
		Die folgenden zusätzlichen deskriptiven Analysen wurden zur Charakterisierung der AOE und VTE durchgeführt:
		• Zeit bis Beginn: berechnet als Datum des ersten AOE oder VTE – Datum der ersten Dosis +1
		• Dosis zu Beginn: entspricht der Ponatinib-Dosis, die unmittelbar vor Beginn des ersten AOE oder VTE eingenommen worden war.
		Risikofaktoren zu Studienbeginn (*Baseline*) hinsichtlich des Auftretens von AOE und VTE wurden für alle Patienten ausgewertet und umfassten die folgenden:
		• ischämische Erkrankung in der Anamnese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• nicht-ischämische kardiale Erkrankung in der Anamnese • Hypertonie • Diabetes in der Anamnese • Rauchen in der Anamnese • Übergewicht • Hypercholesterinämie in der Anamnese • Alter • Geschlecht • weitere Risikofaktoren **Analysen von UE-Kategorien** Die UE-Kategorien wurden prospektiv mittels *Standardized MedDRA Queries* (SMQ) oder *Modified MedDRA Queries* basierend auf SMQ und MedDRA Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) definiert. Für jede Kohorte wurden die groben UE-Raten und die Häufigkeit des Auftretens nach Gesamttoxizität, kategorisiert nach Toxizitätsgrad (Schwere), beschrieben. Die Ereignisse wurden zudem anhand der Zeit bis zum Beginn, der Dosis zu Beginn und der Dauer beurteilt. **Weitere Sicherheitsanalysen** Für sämtliche unter der Behandlung aufgetretenen UE (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE) und SUE wurden für jede Kohorte die groben Raten sowie die Häufigkeit des Auftretens nach Gesamttoxizität, kategorisiert nach Toxizitätsgrad (Schwere), beschrieben. Labortestergebnisse wurden anhand von Listen zusammengefasst und die maximale Verschlechterung (schlechtester Wert) der Laborparameter nach Studienbeginn gegenüber dem Ausgangswert (*Baseline*; in Bezug auf NCI CTCAE, v.4.0-Grade) zusammengefasst. Die maximale Veränderung des Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert und die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf der Zeit wurden ebenfalls zusammengefasst. Ferner wurde die Exposition gegenüber der Studienmedikation im Verlauf der Zeit zusammenfassend dargestellt. **Analysen der Behandlungsabbruchrate aufgrund von UE, Dosisreduktionen und Dosisunterbrechung** Für jede Dosiskohorte wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die ihre Behandlung aufgrund von UE abbrachen, die ihre Dosis gegenüber

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Anfangsdosis reduzierten oder die ihre Dosis für mindestens 3 Tage unterbrachen, bereitgestellt. Die Anzahl an Behandlungstagen je Dosisstufe und die Zeit bis zur Dosisreduktion aufgrund von UE wurde zusammengefasst, um die Dauer der Dosisunterbrechungen und –reduktionen zu beschreiben. **Analyse der Exposition und des Ansprechens** Es wurden Analysen hinsichtlich des Verhältnisses zwischen der *Steady-State* Plasma-Ponatinib-Exposition sowie den Wirksamkeits- (MCyR ≤ 1 % BCR-ABL1IS und MMR) und Sicherheitsparametern (einschließlich mindestens AOE- und VTE-Ereignisse, die in mindestens 30 Patienten auftraten) durchgeführt. Für die binären Endpunkte wurden logistische Regressionsmodelle und Cox-Regressionsmodelle herangezogen, wobei die Exposition als zeitlich variierende Kovariate diente. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Gesundheitsoutcomes** Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitsoutcomes wurden anhand der Fragebögen EQ-5D-5L und FACT-Leu erhoben. Die mittleren und medianen Scores dieser Fragebögen wurden für jede Dosiskohorte nach Zeitpunkten, insgesamt und für jede Domäne zusammenfassend dargestellt. **Explorative Biomarkeranalysen** Der Mutationsstatus von BCR-ABL1 und weiteren in der Tumorbiologie und/oder dem Arzneimittelmetabolismus involvierten Genen wurde durch Analysen von Tumorzellen, die zum Studieneintritt, im Verlauf der Studie und/oder am Ende der Behandlung entnommen worden waren, ermittelt. Die Analysemethoden umfassten u. a. DNA-Sequenzierung, digitale PCR und Massenspektrometrie. Ferner wurden Plasmaproben, die zum Studieneintritt, im Verlauf der Studie und zum Behandlungsende entnommen worden waren, hinsichtlich des Vorliegens von zirkulierenden Biomarkern (z. B. Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren) zur Identifizierung eines Zusammenhangs mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib untersucht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen des primären Endpunktes und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte** Für den primären Endpunkt und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgten Subgruppenanalysen nach potenziellen Prognosefaktoren zu *Baseline*,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		insofern diese anhand der Anzahl an Patienten in der Subgruppe gerechtfertigt waren. Die Subgruppen umfassten: • Alter (<60 Jahre vs. ≥60 Jahre) • Geschlecht • ethnische Herkunft • geografische Region • T315I-Mutation (ja vs. nein) • Anzahl an vorherigen zugelassenen TKI-Therapien (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4) • weitere krankheitsbezogene Prognosefaktoren
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten: N=283 (100,0 %) Kohorte A (Ponatinib 45 mg): N=94 (100,0 %) Kohorte B (Ponatinib 30 mg): N=95 (100,0 %) Kohorte C (Ponatinib 15 mg): N=94 (100,0 %) b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten hatten: n=282 (99,6 %) Kohorte A (Ponatinib 45 mg): n=94 (100,0 %) Kohorte B (Ponatinib 30 mg): n=94 (98,9 %) Kohorte C (Ponatinib 15 mg): n=94 (100,0 %) c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden: <u>ITT-Population</u> n=276 (97,5 %) Kohorte A (Ponatinib 45 mg): n=93 (98,9 %) Kohorte B (Ponatinib 30 mg): n=93 (97,9 %) Kohorte C (Ponatinib 15 mg): n=90 (95,7 %) <u>ITT-zytogenetische-Population</u> n=274 (96,8 %) Kohorte A (Ponatinib 45 mg): n=92 (97,9 %) Kohorte B (Ponatinib 30 mg): n=91 (95,8 %) Kohorte C (Ponatinib 15 mg): n=91 (96,8 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Gesamtpopulation</u> Abbruch der Studienbehandlung Ja: n=120 (42,4 %); nein: n=162 (57,2 %) Keine Studienbehandlung erhalten: n=1 (0,4 %) <u>Kohorte A (Ponatinib 45 mg; N=94 [100,0 %])</u> Abbruch der Studienbehandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ja: n=37 (39,4 %); nein: n=57 (60,6 %) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von: • Unerwünschtes Ereignis n=13 (13,8 %) • Krankheitsprogression n=6 (6,4 %) • Tod n=2 (2,1 %) • Mangelnde Wirksamkeit n=11 (11,7 %) • *Non-Compliance* mit der Studienmedikation n=0 (0 %) • *Lost-to-Follow-up* n=1 (1,1 %) • Schwangerschaft n=0 (0 %) • Prüfarztentscheidung n=0 (0 %) • Rückzug der Einwilligung n=4 (4,3 %) • Sonstige Gründe n=0 (0 %) <u>Kohorte B (Ponatinib 30 mg; N=95 [100,0 %])</u> Abbruch der Studienbehandlung Ja: n=43 (45,3 %); nein: n=51 (53,7 %) Keine Studienbehandlung erhalten: n=1 (1,1 %) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von: • Unerwünschtes Ereignis n=13 (13,7 %) • Krankheitsprogression n=4 (4,2 %) • Tod n=0 (0 %) • Mangelnde Wirksamkeit n=15 (15,8 %) • *Non-Compliance* mit der Studienmedikation n=2 (2,1 %) • *Lost-to-Follow-up* n=1 (1,1 %) • Schwangerschaft n=1 (1,1 %) • Prüfarztentscheidung n=3 (3,2 %) • Rückzug der Einwilligungserklärung n=2 (2,1 %) • Sonstige Gründe n=2 (2,1 %) <u>Kohorte C (Ponatinib 15 mg; N=94 [100,0 %])</u> Abbruch der Studienbehandlung Ja: n=40 (42,6 %); nein: n=54 (57,4%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von: • Unerwünschtes Ereignis n=10 (10,6 %) • Krankheitsprogression n=2 (2,1%) • Tod n=2 (2,1 %) • Mangelnde Wirksamkeit n=19 (20,2 %) • *Non-Compliance* mit der Studienmedikation n=1 (1,1 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• *Lost-to-Follow-up* n=0 (0 %) • Schwangerschaft n = 0 (0 %) • Prüfarztentscheidung n=1 (1,1 %) • Rückzug der Einwilligungserklärung n=4 (4,3 %) • Sonstige Gründe n=1 (1,1 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie ist aktuell noch laufend. Studienbeginn: 30.06.2015 1. Datenschnitt: 20.07.2019 Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen: • Hauptbehandlungsphase (24 Monate) • optionale Weiterbehandlungsphase (bis Studienende bzw. Verlust des klinischen Nutzens oder inakzeptabler Toxizität) • primäre Analyse: nach 12 Monaten *Follow-up* sämtlicher Patienten • finale Analysen: nach 24 Monaten *Follow-up* sämtlicher Patienten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist aktuell noch laufend. Voraussichtliches primäres Enddatum: 13.05.2020
a: nach CONSORT 2010.		

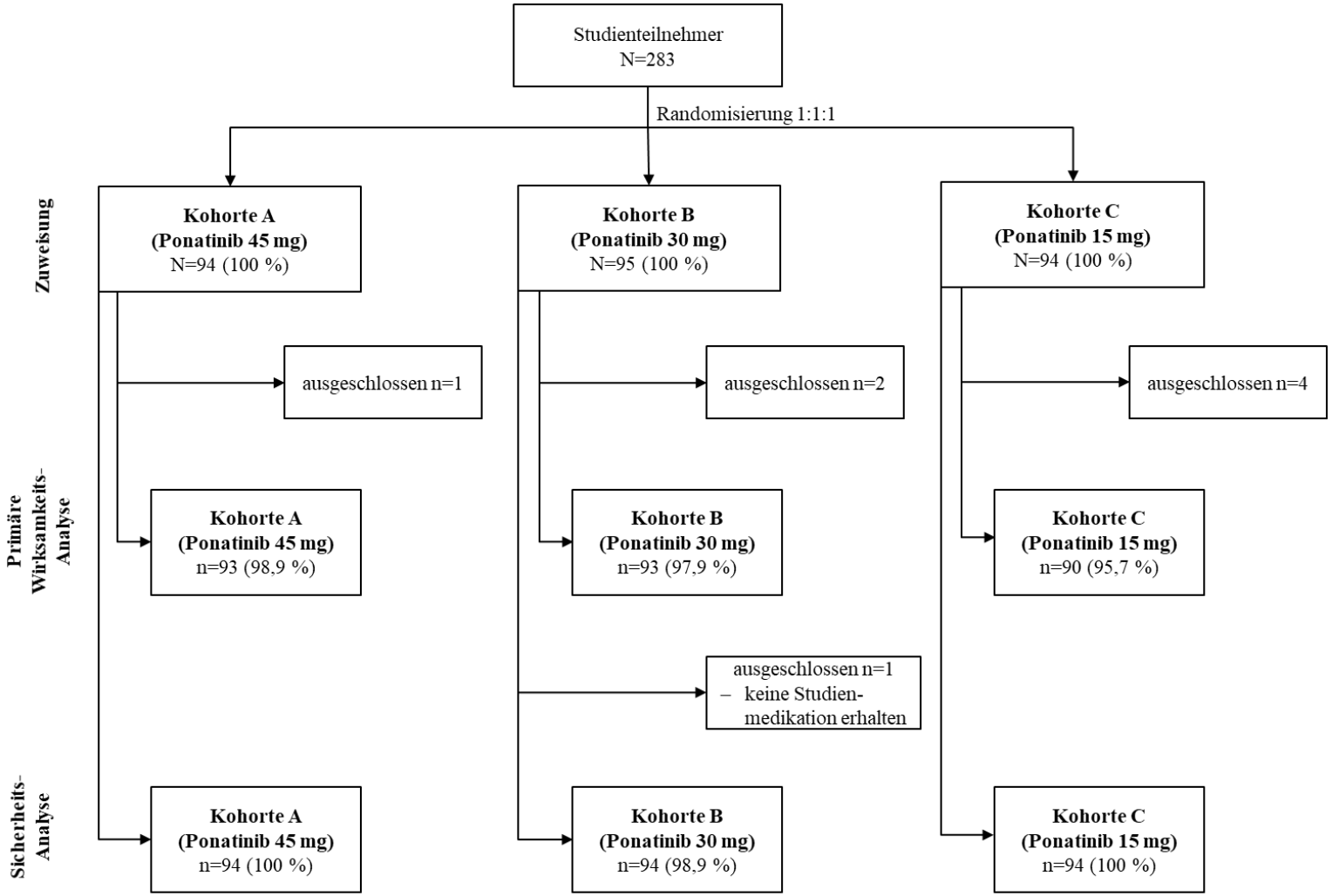

Abbildung 24: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) zum Datenschnitt vom 20.07.2019

Studiendesign und -methodik der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) sind gemäß STROBE in den folgenden Tabellen dargestellt.

AP24534-07-101

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-07-101

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund/Rationale Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie	Bei der Studie AP24534-07-101 handelte es sich um eine offene, multizentrische Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit von oral verabreichtem Ponatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen, rezidivierten oder refraktären Blutkrebserkrankungen, einschließlich chronischer myeloischer Leukämie (CML) und Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL), die auf verfügbare Therapien nicht angesprochen hatten oder für die keine geeignete Therapie verfügbar war. Die Studie diente der Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) bzw. der empfohlenen Dosis für Ponatinib, der Charakterisierung der Sicherheit von Ponatinib und der Identifizierung potenzieller dosislimitierender Toxizitäten (DLT) sowie der Charakterisierung der potenziellen antileukämischen Wirkung von Ponatinib. Aufgrund präklinischer Daten wurde davon ausgegangen, dass eine Mindestkonzentration von 40 nM Ponatinib für eine effektive pan-BCR-ABL-Inhibition erforderlich sein würde. Ein wichtiges Ziel dieser Studie war daher die Bestimmung der notwendigen Dosis zur Erreichung einer Plasma-konzentration von 40 nM. Ferner sollte im Rahmen der Studie die MTD, die zur Behandlung von resistenten und refraktären Erkrankungen mit mehreren Resistenzmechanismen erforderlich war, ermittelt werden. Für eine maximale Wirksamkeit war bei diesen Patienten eine maximale Exposition notwendig. Im Rahmen dieser Studie sollten erstmalig am Menschen die präklinischen Beobachtungen überprüft werden, die darauf hindeuteten, dass Ponatinib bei der Behandlung resistenter und refraktärer Leukämien, die durch native und mutierte BCR-ABL sowie durch FLT3 verursacht wurden, klinisch aktiv sein würde.
3	Zielsetzungen Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	**Primäres Studienziel** Primäres Ziel dieser Studie war die Bestimmung der MTD bzw. der empfohlenen Dosis von oral verabreichtem Ponatinib in einem definierten Zeitplan (z. B. einmal täglich [QD]), bei Patienten mit refraktärer oder fortgeschrittener CML oder anderen refraktären Blutkrebserkrankungen. **Sekundäre Studienziele** Die sekundären Ziele der Studie umfassten: • die Untersuchung der Sicherheit von Ponatinib bei Patienten mit resistenten/refraktären Blutkrebserkrankungen; • die Beschreibung der Anti-Tumor-Aktivität von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ponatinib bei Patienten mit refraktären Blutkrebserkrankungen; • die Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von Ponatinib; • die Untersuchung der pharmakodynamischen Aktivität von Ponatinib bei CML- und Ph+ ALL-Patienten; • die Beschreibung potenzieller pharmakogenomischer Marker für die Anti-Tumor-Aktivität von Ponatinib. Statistische Verfahren zur Durchführung multipler Vergleiche/Multiplizität wurden in dieser Studie nicht herangezogen, da es sich um eine deskriptive Studie ohne Hypothesentestung oder statistische Schlussfolgerungen aus den Daten handelte.
Methoden		
4	Studiendesign Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Es handelte sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit von oral verabreichtem Ponatinib, bei Patienten mit fortgeschrittenen Blutkrebserkrankungen, einschließlich CML-Patienten, die auf verfügbare Therapien nicht angesprochen hatten. Im Rahmen der sequentiellen Dosisfindungsstudie wurde ein 3+3-Studiendesign verwendet, und die Kohorten bestanden aus mindestens drei Patienten. Es wurde ein modifiziertes Dosiseskalations-Schema herangezogen, wobei eine maximale Dosis von 60 mg/Tag eingesetzt werden konnte. Eine Deeskalation konnte erfolgen, wenn ein Patient ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (UE) Grad ≥ 3 hatte. Innerhalb der ersten 14 Tage von Zyklus 1 durfte keine Dosisanpassung aufgrund von hämatologischer Toxizität erfolgen. Die Patienten sollten Ponatinib für mindestens einen Zyklus (28 Tage) erhalten, sofern keine unakzeptable Arzneimittelreaktion oder Krankheitsprogression auftraten. Ferner konnten die Patienten weitere Zyklen Ponatinib erhalten, wenn diese die Behandlung gut vertrugen und keine Krankheitsprogression stattfand. Krankheitsbewertungen erfolgten gemäß des prädefinierten Zeitplans und gemäß der spezifischen Kriterien für die zugrundeliegende Krebserkrankung. Ponatinib wurde in Form von 2 mg, 5 mg oder 15 mg Kapseln sowie in Form von 15 mg oder 45 mg Tabletten zur kontinuierlichen einmal täglichen oralen Einnahme bereitgestellt. Die erste Dosis wurde unter Aufsicht der Klinik eingenommen. Die nachfolgenden Dosen konnten durch den Patienten zuhause eingenommen werden. Die Startdosis war 2 mg.
5	Rahmen Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der	Die Studie wurde in fünf Zentren in den USA durchgeführt. Der erste Patient wurde am 05.06.2008 in die Studie aufgenommen, der letzte Patient am 13.10.2010. Die Analyse der Daten erfolgte basierend auf dem Datenstand (*final data cut-off*) vom 18.10.2016.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Die Studie wurde am 31.05.2016 (letzter Patient, letzte Visite) abgeschlossen. Der erste klinische Studienbericht (CSR, *Clinical Study Report*) wurde basierend auf dem Datenschnitt vom 23.03.2012, mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 84,4 (Spanne: 2,1 bis 164,4) Wochen für alle Ph+ Leukämiepatienten, erstellt. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (06.01.2014; 2. CSR) befanden sich noch 24 Patienten (29,6%) unter Behandlung, wobei alle Patienten an CP-CML erkrankt waren. Die minimale Nachbeobachtungsdauer der noch unter Behandlung stehenden CP-CML-Patienten betrug 37,7 Monate, während die mediane Nachbeobachtungsdauer 47,2 Monate betrug. Sämtliche Patienten in der Studie mit fortgeschrittener Ph+ Leukämie (AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL) sowie Patienten mit AML und anderen Blutkrebserkrankungen hatten die Studie bereits zum Zeitpunkt der Erstellung des 2. CSR abgebrochen; die mediane Nachbeobachtungsdauer für fortgeschrittene Ph+ Leukämiepatienten betrug 3,6 Monate.
6	**Studienteilnehmer**	
6a	Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung	**Selektion der Studienpopulation** Die Studie wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen Blutkrebserkrankungen (z. B. Leukämien, multiples Myelom [MM]) durchgeführt, einschließlich Patienten mit CML, die eine Progression hatten oder die eine Standard-Chemotherapie nicht vertrugen. Patienten mit soliden Tumoren wurden aus der Studie ausgeschlossen, da ihr Knochenmarkstatus maßgeblich abwich, sodass zur Bestimmung einer sicheren Dosis vermutlich eine separate Studie erforderlich sein würde. Die Prüfärzte strebten an, Patienten mit CML oder Ph+ ALL einzuschließen. Im Verlauf der Studie wurden CML- oder Ph+ ALL-Patienten aufgrund der vielversprechenden Daten aus präklinischen Studien zu Ponatinib in diesem Setting bevorzugt. Waren die Plätze in der Studie nur noch begrenzt, so traf der medizinische Monitor die Entscheidung über die Patientenrekrutierung. **Einschlusskriterien** Sämtliche der folgenden Einschlusskriterien mussten für die Studienteilnahme erfüllt werden: • männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre; • Patienten mit diagnostizierter Blutkrebserkrankung (außer Lymphom), die einen Rückfall hatten, gegenüber der Standardbehandlung refraktär waren oder für die keine Standardbehandlung verfügbar oder akzeptabel war. Blutkrebserkrankungen umfassten sämtliche Phasen der CML oder myeloproliferative Erkrankungen; AML; ALL, insbesondere Patienten mit BCR-ABL-Translokation (Ph+); myelodysplastisches Syndrom (MDS); MM oder chronische lymphatische Leukämie (CLL). • Fähigkeit zur Erteilung einer schriftlichen Einwilligung;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* ≤2;
		• Körperoberfläche (BSA, *Body Surface Area*) ≥ 1,5 m^2 (ausschließlich erste Kohorte);
		• minimale Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten;
		• adäquate Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin <1,5-fach der oberen Normgrenze (ULN, *Upper Limit of Normal*) der entsprechenden Einrichtung;
		• adäquate Leberfunktion, definiert als:
		  o Gesamtbilirubin <1,5-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung;
		  o Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartatamintransferase (AST) <2,5-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung (<5-fach der ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen);
		  o Prothrombinzeit <1,5-fach der ULN;
		• Fähigkeit, sich an die Studienverfahren zu halten, gemäß Einschätzung des Prüfarztes;
		• adäquate Herzfunktion, definiert als Ejektionsfraktion (EF) >40%, ermittelt mit jeglichem Verfahren nach Wahl des Prüfarztes;
		• normales QTcF-Intervall auf dem Elektrokardiogramm (EKG) zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als QTcF von <450 ms;
		• bei Frauen im gebärfähigen Alter musste vor Einschluss in die Studie ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.
		• Frauen im gebärfähigen Alter mussten sich dazu bereiterklären, während des gesamten Studienverlaufs eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung mit ihren Sexualpartnern anzuwenden.
		Ausschlusskriterien
		Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:
		• Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie oder Strahlentherapie innerhalb von 21 Tagen (oder 42 Tagen im Fall von Nitrosourea oder Mitomycin C) vor Studienbeginn oder, wenn ein UE aufgrund von Wirkstoffen, die vor >28 Tagen verabreicht worden waren, noch nicht abgeklungen war (Grad>1 gemäß NCI CTCAE Version 3.0; ausgenommen Alopezie).
		• Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn mit Ponatinib;
		• Malabsorptions-Syndrom oder andere Krankheiten, welche die orale Absorption beeinträchtigen könnten;
		• signifikante unkontrollierte Herzerkrankung;
		• Einnahme von Arzneimitteln durch den Patienten, welche nachweislich das QT-Intervall auf dem EKG verlängern;
		• unkontrollierte Hypertonie (diastolischer Blutdruck

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		>100 mmHg; systolischer Blutdruck >150 mmHg); • unkontrollierte Begleiterkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf folgende Erkrankungen: anhaltende oder aktive Infektion, unkontrolliertes Anfallsleiden sowie psychiatrische oder soziale Umstände, welche die Einhaltung der Studienanforderungen eingeschränkt hätten; • Schwangerschaft: Schwangere Frauen wurden von der Studie ausgeschlossen, da die teratogenen oder abtreibenden Wirkungen von Ponatinib zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht bekannt waren. Da es ein unbekanntes, aber potenzielles Risiko für UE bei gestillten Säuglingen gab, dessen Mutter mit Ponatinib behandelt wurde, musste das Stillen eingestellt werden, wenn die Mutter mit Ponatinib behandelt wurde. • bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV); • autologe oder allogene Stammzelltransplantation < 3 Monate (90 Tage) vor Studienbeginn; jeglicher Verdacht für eine *Graft-Versus-Host Disease* (GvHD) oder durch GvHD benötigte immunsuppressive Therapie; • primäre maligne Tumore während der letzten 3 Jahre vor Studienteilnahme (ausgenommen nicht-melanomischer Hautkrebs oder Zervixcarcinom *in situ*); • jeglicher Zustand oder Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors die Sicherheit des Patienten oder die Sicherheitsbewertung des Wirkstoffes hätte beeinflussen können; • größerer operativer Eingriff (außer minimal-invasive Prozeduren, wie Katheteranlage oder Knochen-marksbiospie) innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Ponatinib-Therapie. **Nachbeobachtung** Die Visite zu Therapieende wurde jeweils innerhalb von zwei Wochen (14 Tage) nach der letzten Gabe von Ponatinib eines Patienten durchgeführt. Die erforderlichen Daten konnten auch im Rahmen der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten erhoben werden. Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studien-medikation. Sicherheitsbewertungen erfolgten bis etwa 30 Tage (d. h. nach mindestens 21 Tagen und maximal 42 Tagen) nach der letzten Dosis Ponatinib. Die Informationen konnten auch im Rahmen der routinemäßigen medizinischen Versorgung des Patienten erhoben werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Follow-up-Visite ein arzneimittelbedingtes UE hatten, wurden mindestens monatlich nachbeobachtet, wobei ihr Status dokumentiert wurde, bis das UE aufgelöst, stabilisiert oder eine andere Anti-Krebstherapie eingeleitet wurde.
6b	Geben Sie für Studien, die Matching	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	
7	Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	**Endpunkte** ***Primärer Endpunkt*** der Studie war die Bestimmung der MTD bzw. der empfohlenen Dosis für oral verabreichtes Ponatinib. <u>Definition der MTD und DLT</u> Die MTD war definiert als die höchste Dosis, bei der weniger als zwei von mindestens drei auswertbaren Patienten eine DLT aufwiesen. Auswertbare Patienten mussten mindestens 75% der geplanten Dosen in Zyklus 1 erhalten haben. Folgende UE wurden als dosislimitierende Toxizität (DLT) betrachtet, welche für die Bestimmung der MTD zugrunde gelegt wurden. Die Toxizitätsgrade wurden gemäß NCI CTCAE V3.0 definiert. • Grad ≥ 3 nicht hämatologisch und trotz optimaler unterstützender Behandlung länger als 3 Tage anhaltend, mit Ausnahme von selbstlimitierenden oder medizinisch kontrollierbaren Toxizitäten (Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Elektrolytstörung, Überempfindlichkeits-reaktionen), ausgenommen Alopezie. • Anteil verpasster Dosen: ≥25% der geplanten Ponatinib-Dosen im Verlauf von 28 Tagen aufgrund von UE im ersten Zyklus. • Febrile Neutropenie (das Auftreten einer absoluten Neutrophilenzahl <500/µL in Kombination mit einer Temperaturerhöhung auf >101°F), sofern die Neutropenie nicht mit der zugrundeliegenden akuten Leukämie zusammenhing, wie nachstehend definiert. • Hämatologische Toxizität: Für Patienten mit „chronischen" Erkrankungen (z. B. CLL) und Patienten mit „akuten" Erkrankungen (z. B. AML, ALL und alle Phasen der CML) wurden verschiedene hämatologische DLT-Definitionen herangezogen. • <u>Chronische Leukämien (CLL, MM):</u> Die hämatologische DLT für chronische Leukämien war definiert als Zytopenie Grad 4, sofern die Anzahl an Blutplättchen zu Studienbeginn (*Baseline*) bei ≥75 x 10^9/l bzw. die Neutrophilenzahl bei ≥2,0 x 10^9/l lag. Für Patienten, welche zu Studienbeginn eine geringe Blutplättchen- oder Neutrophilenzahl aufwiesen, war die DLT definiert als anhaltende Anzahl an Blutplättchen oder Neutrophilen von <75% des Wertes zu Studienbeginn, bis einschließlich Tag 28 • <u>Akute Leukämien (ALL, AML, CML und Ph+ ALL):</u> Die hämatologische DLT war definiert als das Auftreten einer Zytopenie Grad 4 >28 Tage, welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes nicht in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung stand. Die Untersuchung des Knochenmarks musste eine Zellularität

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von <5% aufweisen. Wenn unklar war, ob ein UE in Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder der Studienmedikation stand, dann sollte der konservativste Ansatz gewählt werden und das UE sollte als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet werden. Trat eine hämatologische DLT auf, so war erforderlich, dass die zwei Leukämieformen in verschiedene Kohorten aufgeteilt wurden, sodass eine separate MTD für jede Kohorte ermittelt werden konnte. Folgende Endpunkte wurden gemäß den etablierten und publizierten Kriterien für die jeweilige zugrundeliegende Blutkrebserkrankung erhoben: • Bestes Ansprechen, • hämatologisches Ansprechen, • zytogenetisches Ansprechen sowie • molekulares Ansprechen. **Sicherheit** Die Sicherheit wurde anhand der Häufigkeit, Schwere und Art von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ([S]UE) und behandlungsbedingten (S)UE untersucht sowie durch klinisch signifikante Veränderungen der Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen, der Vitalparameter und der klinischen Laborergebnisse des Patienten. Die unter der Behandlung auftretenden UE (TEAEs) wurden mittels *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 19.0) kodiert. Die Sicherheit wurde anhand von körperlichen Untersuchungen, Zwischenanamnese und labortechnischen Untersuchungen bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 3.0 (NCI CTCAE V3.0) klassifiziert. Obwohl eine neue NCI CTCAE-Version im Verlauf der Studie herausgegeben wurde, wurde die Version 3.0 weiterhin verwendet.
8	Datenquellen/Messmethoden Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt	<u>Kriterien für die Bewertung der Wirksamkeit</u> Die vorläufige antileukämische Wirkung von Ponatinib wurde alle zwei Zyklen gemäß der etablierten und publizierten Kriterien für die jeweilige zugrundeliegende Blutkrebserkrankung bewertet. Ferner wurden anhand von Blutproben der CML- und Ph+ ALL-Patienten die BCR-ABL-Transkript-Konzentrationen gemessen, um das molekulare Ansprechen gegenüber Ponatinib zu beurteilen. <u>Kriterien für die Bewertung der Pharmakokinetik</u> PK-Parameter wurden anhand von Blutproben bestimmt. Zu jedem PK-Erhebungszeitpunkt musste eine Blutprobe von ca. 4 ml entnommen werden. Die Blutproben wurden unmittelbar vor der ersten Dosis (Zeitpunkt 0) und zu den im Protokoll festgelegten Zeitpunkten nach Verabreichung der Dosis entnommen. <u>Kriterien für die Bewertung der Pharmakodynamik</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschließlich bei CML- und Ph+ ALL-Patienten wurden zur Bewertung der pharmakodynamischen Aktivität von Ponatinib, ermittelt anhand von phosphoryliertem CRKL (pCRKL), Blutproben entnommen. Zu jedem im Protokoll spezifizierten Pharmakodynamik-Erhebungszeitpunkt mussten ca. 5 ml Blut entnommen werden (unabhängig von der PK-Probe), mit Ausnahme von Zyklus 1, Tag 1 (Zeitpunkt vor der ersten Dosis), zu dem 15 ml Blut erforderlich waren. Kriterien für die Bewertung der Sicherheit Die Sicherheitsbewertungen umfassten routinemäßige körperliche Untersuchungen, umfassende klinische Laborbewertungen, kardiale Funktionstests und Zwischenanamnese.
9	Bias Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Nicht zutreffend.
10	Studiengröße Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	Das Ziel dieser klinischen Phase-I-Studie war die Bestimmung der MTD sowie der Verträglichkeit und Sicherheit von Ponatinib, welches gemäß eines prädefinierten Behandlungsregimes verabreicht wurde, bei Patienten mit fortgeschrittenen, refraktären Blutkrebserkrankungen. Daher wurden für diese Studie keine formalen Berechnungen des Stichprobenumfangs durchgeführt. Der Stichprobenumfang wurde basierend auf klinischen Aspekten anstelle von statistischen Überlegungen festgelegt. Geplant war, dass etwa 100 Patienten in 5 bis 10 Studienzentren an der Studie teilnahmen.
11	Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	Quantitative Variablen (*Baseline*-Charakteristika [inkl. demografische Daten, Vortherapie, Krankheitsgeschichte, ECOG PS sowie weitere *Baseline*-Faktoren]) wurden deskriptiv anhand von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, und Maximum für kontinuierliche Variablen, sowie anhand der Anzahl und des Prozentanteils für diskrete Variablen beschrieben. Vitalparameter zu Studienbeginn (*Baseline*) und klinisch signifikante Veränderungen wurden mittels deskriptiver Statistiken beschrieben.
12	Statistische Methoden	
12a	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	**Analysepopulationen** *Safety*-Population Die *Safety*-Population umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. DLT-Population Die auswertbare DLT-Population des ersten Zyklus umfasste sämtliche Patienten, die mindestens 75% der geplanten Dosen der Studienmedikation im Verlauf von Zyklus 1 erhalten hatten, mit Ausnahme von Dosen, die aufgrund einer behandlungsbedingten Toxizität auftraten. Wirksamkeit:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die vorläufigen anitleukämischen Wirksamkeitsanalysen erfolgten auf Basis von Patienten der *Safety*-Population mit der Diagnose CML, Ph+ ALL oder AML. **Analysen** Die Exposition gegenüber der Studienmedikation und die Gründe für einen Therapieabbruch wurden tabellarisch dargestellt. Demografische Daten und weitere Charakteristika wurden deskriptiv zusammengefasst unter Angabe von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen, sowie Anzahl und Prozentsätze für diskrete Variablen. Vitalparameter zu Studienbeginn (*Baseline*) und klinisch signifikante Veränderungen wurden mittels deskriptiver Statistiken beschrieben. Die antileukämische Wirksamkeit (d. h. hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen) und die Dauer des Ansprechens wurden tabellarisch dargestellt, gemäß der entsprechenden Ansprechkriterien für die jeweilige zugrundeliegende Erkrankung des Patienten. Die pharmakokinetischen Parameter wurden mittels eines geeigneten Modells geschätzt. Die einzelnen Schätzungen der PK-Parameter wurden mit Hilfe klassischer nichtlinearer Modellierungs-Computersoftware vorgenommen. Ferner wurden Veränderungen der Pharmakodynamik-Marker beschrieben. Zudem wurden die Pharmakodynamik-Parameter geschätzt und allgemein zusammengefasst. Die pharmakogenomischen Analysen dienten dazu, eine mögliche Korrelation zwischen der antileukämischen Wirkung von Ponatinib und dem genetischen Status der Leukämie aufzudecken (z. B. bei CML- und Ph+ ALL-Patienten für die BCR-ABL-Mutationsanalyse; bei AML-Patienten für die FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 [FLT3]-Mutationsanalyse). Die Sicherheit wurde anhand der Häufigkeit, Schwere und Art von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ([S]UE) und behandlungsbedingten (S)UE untersucht sowie durch klinisch signifikante Veränderungen der Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen, der Vitalparameter und der klinischen Laborergebnisse des Patienten. Die unter der Behandlung auftretenden UE (TEAE) wurden mittels *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 19.0) kodiert, pro Patient aufgelistet und anhand des Zusammenhangs zur Studienbehandlung (möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv in Zusammenhang zur Studienmedikation stehend) sowie nach Schweregrad aufgelistet. Für Todesfälle, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE und Patienten mit UE von besonderem Interesse wurden Berichte bereitgestellt.
12b	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Die Variablen zur vorläufigen antileukämischen Wirkung wurden stratifiziert nach folgenden Subgruppen analysiert: • Zeit seit Diagnose, • vorherige Exposition gegenüber Imatinib, Dasatinib

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und/oder Nilotinib, • BCR-ABL-Mutationsstatus, • Anfangsdosis und • Dosis, bei der ein Ansprechen erreicht wurde. Zur Bewertung von Unterschieden in den Ergebnissen zwischen den verschiedenen Subgruppen wurde der *Fisher's Exact Test* durchgeführt.
12c	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	**Handhabung der Daten** Im Fall fehlender Daten, die für die Auswertung von wichtigen Analysevariablen erforderlich waren, wurden folgende Imputationen und Konventionen für die Datenhandhabung umgesetzt: Datum der Erstdiagnose, Daten der vorherigen Krebstherapie: Fehlte der Tag, aber Monat und Jahr waren angegeben, so wurde der 15. als Tag imputiert. Fehlten sowohl Angaben zum Tag als auch zum Monat, aber das Jahr war angegeben, so wurde der Juni als Monat imputiert und der 15. als Tag. Vollständiges/gutes hämatologisches Ansprechen zu Studienbeginn (*Baseline*): Dieses wurde anhand von hämatologischen Labordaten und basierend auf Bewertungen der extramedullären Erkrankung ermittelt. a) Fehlte die Bewertung der extramedullären Erkrankung (einschließlich der Bestimmung von Hepatomegalie und Milzomegalie), so wurde die Angabe „kein Hinweis auf eine extramedulläre Erkrankung" imputiert. b) Lag bei einem gegebenen Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen der Prozentsatz an Basophilen vor, so wurden fehlende Werte der anderen erforderlichen Unterarten (Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten) durch 0% imputiert. Datum der Auflösung von UE: Dieses wurde zur Bestimmung der Dauer eines UE herangezogen. Hatte sich ein UE noch nicht aufgelöst, so wurde das Datum der Auflösung wie folgt imputiert: a) Für Patienten, die noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurde das Datum des Datenschnitts verwendet (23.03.2012). b) Für Patienten, die verstarben, wurde das Todesdatum verwendet. c) Für Patienten, welche die Studienbehandlung abbrachen, von denen nicht bekannt war, dass sie tot waren, wurde das Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation plus 30 Tage verwendet. Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation: Fehlten Angaben hinsichtlich eines Zusammenhangs zur Studienmedikation, so wurde mindestens die Angabe „wahrscheinlich in Zusammenhang stehend" imputiert. *Baseline*-Werte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Generell wurde der letzte Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation als *Baseline*-Wert herangezogen.
12d	Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde	Schied ein Patient aus jeglichem Grund vorzeitig aus der Studie aus (z. B. weniger als einen vollen Behandlungszyklus erhalten), so wurde angestrebt, dennoch alle klinischen und labortechnischen Untersuchungen durchzuführen, die für die Visite zum Therapieende erforderlich waren. Ferner wurden *Follow-up*-Visiten gemäß des prädefinierten Studienzeitplans durchgeführt.
12e	Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Sensitivitätsanalysen nach Mutationsstatus zu Studienbeginn wurden für den Endpunkt MMR durchgeführt.
Resultate		
13	**Teilnehmer**	
13a	Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden	• Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden: N=81 (100%) • Anzahl an Patienten, die in *Safety*-Population eingeschlossen wurden: N=81 (100%)* Kohorte 1 (2 mg): N=3 (100%) Kohorte 2 (4 mg): N=6 (100%) Kohorte 3 (8 mg): N=7 (100%) Kohorte 4 (15 mg): N=8 (100%) Kohorte 5 (30 mg): N=7 (100%) Kohorte 6 (60 mg): N=13 (100%) Kohorte 7 (45 mg): N=13 (100%) Kohorte 8 (45 mg [Tabletten]): N=6 (100%) Kohorte 9 (45 mg [AML; Tabletten]): N=12 (100%) Kohorte 10 (60 mg [Tabletten]): N=6 (100%) • Anzahl an Patienten, die in die DLT-Population eingeschlossen wurden: N=61 (75,3%) Kohorte 1 (2 mg): N=3 (100%) Kohorte 2 (4 mg): N=6 (100%) Kohorte 3 (8 mg): N=6 (85,7%) Kohorte 4 (15 mg): N=7 (87,5%) Kohorte 5 (30 mg): N=5 (71,4%) Kohorte 6 (60 mg): N=11 (84,6%) Kohorte 7 (45 mg): N=12 (92,3%) Kohorte 8 (45 mg [Tabletten]): N=6 (100%) Kohorte 9 (45 mg [AML; Tabletten]): NA** Kohorte 10 (60 mg [Tabletten]): N=5 (83,3%) *Prozentualer Anteil an Patienten, der nach Zuteilung in eine Kohorte mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte und somit in die *Safety/Treated*-Population eingeschlossen wurde. **Sämtliche AML-Patienten wurden erst ist in die Studie eingeschlossen, nachdem die MTD bereits bestimmt worden war. Daher wurde Kohorte 9 nicht in die DLT-Population eingeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	**Gesamte Studienpopulation** • Anzahl an Patienten, die aus der *Safety*-Population ausgeschlossen wurden: n=0 (0%) • Anzahl an Patienten, die aus der *DLT*-Population ausgeschlossen wurden: n=20 (24,7%) o administrative Gründe: n=28 (34,6%) o unerwünschtes Ereignis: n=20 (24,7%) o Krankheitsprogression: n=17 (21,0%) o Tod: n=9 (11,1%) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n=6 (7,4%) o *Lost-to-Follow-up*: n=1 (1,2%)
13c	Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	Das Flussdiagramm wird im Anschluss dargestellt.
a: nach STROBE 2008, *von Elm et al*. 2008 [von Elm 2008]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Table 10-2 Patient Disposition by Dose Cohort

	Cohort Number (Dose Level)										
	1 (2 mg) N=3 n (%)	2 (4 mg) N=6 n (%)	3 (8 mg) N=7 n (%)	4 (15 mg) N=8 n (%)	5 (30 mg) N=7 n (%)	6 (60 mg) N=13 n (%)	7 (45 mg) N=13 n (%)	8 (45mg[a]) N=6 n (%)	9 (45 mg AML[a]) N=12 n (%)	10 (60 mg[a]) N=6 n (%)	Total N=81 n (%)
Study Populations											
Treated	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	81 (100.0)
DLT Evaluable[b]	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	7 (87.5)	5 (71.4)	11 (84.6)	12 (92.3)	6 (100.0)	NA	5 (83.3)	61 (75.3)
Discontinued Treatment	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	6 (100.0)	81 (100.0)
Primary Reason for D/C[c]											
Administrative Decision	2 (66.7)	3 (50.0)	1 (14.3)	4 (50.0)	2 (28.6)	4 (30.8)	5 (38.5)	3 (50.0)	2 (16.7)	1 (16.7)	28 (34.6)
Adverse Event	0	1 (16.7)	2 (28.6)	2 (25.0)	1 (14.3)	5 (38.5)	3 (23.1)	1 (16.7)	3 (25.0)	2 (33.3)	20 (24.7)
Documented Progressive Disease	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (42.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (33.3)	2 (16.7)	1 (16.7)	17 (21.0)
Death	0	0	2 (28.6)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	5 (41.7)	1 (16.7)	9 (11.1)
Consent Withdrawn	0	0	0	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (7.7)	2 (15.4)	0	1 (8.3)	0	6 (7.4)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.2)

Source: AP24534-07-101 Section 14, Table 14.1.1. Data cutoff: 18 October 2016.

*Over the course of the study, patients transitioned from capsule to tablet dosage form.

AML=acute myeloid leukemia, D/C=discontinued, DLT=dose-limiting toxicity.

[a] Tablet formulation.

[b] All patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) were enrolled after the maximum tolerated dose was established and therefore are not included in the DLT evaluable population.

[c] Dosed patients only.

Abbildung 25: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-07-101

AP24534-10-201

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-10-201 (PACE)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund/Rationale Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie	Da Ponatinib so designt wurde, dass es alle Varianten von BCR-ABL hemmt - einschließlich derjenigen, die Resistenzen gegen die TKI der ersten und zweiten Generation hervorrufen - besitzt es das Potenzial für einen therapeutischen Nutzen für Ph+-Patienten, bei denen es zu einem Therapieversagen mit derzeit zugelassenen TKI kam, einschließlich Patienten mit der T315I-Mutation. Darüber hinaus wurde auch vermutet, dass ein wirksamer, pan-inhibitorischer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) mit breiterem therapeutischem Fenster Behandlungsvorteile für jene Patienten bietet, bei denen noch keine resistenten Mutationen nachgewiesen wurden, die Resistenzen aber aufgrund anderer Mechanismen entwickeln. In der Phase-I-Dosisfindungsstudie wurde Ponatinib 45 mg 1x täglich als empfohlene Dosis für die Untersuchung in Phase-II ausgewählt. Obwohl die Studie ursprünglich konzipiert worden war, um Patienten über zwei Jahre nachzubeobachten, wurde nachgehend die Dauer der Nachbeobachtung (*Follow-up*) verlängert, um eine zusätzliche Erfassung von Langzeitsicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu ermöglichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3	Zielsetzungen Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	**Primäres Studienziel** Primäres Ziel der Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit von Ponatinib bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) oder Blastenkrise (BP) oder mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL), die entweder resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren oder die eine (T)hreonin-315-(I)soleucin (T315I)-Mutation aufwiesen. **Sekundäre Studienziele** Die sekundären Ziele der Studie umfassten: o die weitere Charakterisierung der antileukämischen Aktivität von Ponatinib bei jenen Patienten mit Nachweisen mittels klinischen Ansprechens, molekularen Ansprechens und klinischen Behandlungsergebnissen; o die Charakterisierung des molekulargenetischen Status der Patienten; o die Untersuchung der Sicherheit von Ponatinib bei diesen Patienten.
Methoden		
4	Studiendesign Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Es handelte sich um eine multizentrische, internationale, einarmige und offen geführte Phase-II-Studie mit oral verabreichtem Ponatinib bei Patienten mit CML (AP, CP oder BP) oder Ph+ ALL, die entweder: • resistent oder intolerant gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib waren oder • eine T315I-Mutation (BCR-ABL) infolge einer TKI-Therapie entwickelt hatten. Gemäß der empfohlenen Dosis aus der Phase-I-Studie AP24534-07-101 [Cortes 2012] betrug die Startdosis von Ponatinib 45 mg einmal täglich. Ponatinib wurde bereitgestellt in Form von 45 mg Tabletten zur oralen Selbstverabreichung einmal täglich durch die Patienten. Ergänzend wurde Ponatinib als 15 mg-Tablette für Patienten mit einer Dosisreduktion auf 30 mg oder 15 mg zur Verfügung gestellt. **Behandlungsgruppen** Die Studienteilnehmer wurden auf Basis ihres Erkrankungs-stadiums, dem Vorliegen von Intoleranzen bzw. Resistenzen gegenüber Dasatinib oder Nilotinib oder dem Aufweisen einer T315I-Mutation in sechs Kohorten (A-F) eingeteilt.
5	Rahmen Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Die Studie wurde an 66 Studienzentren in den folgenden Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, den Niederlanden, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea und den Vereinigten Staaten. Der erste Patient wurde am 21.09.2010 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient am 04.10.2011. Die Analyse der Daten erfolgte basierend auf dem Datenschnitt (*final data cut-off*) vom 06.02.2017.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie wurde am 31.08.2017 (letzter Patient, letzte Visite) abgeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für alle eingeschlossenen Studienteilnehmer (*Safety*-Population) betrug 37,3 (Spanne: 0,1 bis 73,1) Monate, was insgesamt einer Exposition von 981,05 Patientenjahren entspricht. Die Ergebnisse dieser Studie waren zuvor basierend auf drei Datenextraktionen in entsprechenden Studienberichten (CSR) veröffentlicht worden: • CSR vom 13. Juli 2012; Datenschnitt vom 27. April 2012 • CSR vom 23. Juni 2014; Datenschnitt vom 06. Januar 2014 • CSR vom 21. Januar 2016; Datenschnitt vom 03. August 2015
6	**Studienteilnehmer**	
6a	Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung	**Selektion der Studienpopulation** Die Studie wurde an Patienten mit CML (CP, AP oder BP) oder Ph+ ALL gemäß Definition des Studienprotokolls durchgeführt [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015b]. Die Patienten waren entweder: a. resistent oder intolerant gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib oder b. hatten eine BCR-ABL T315I-Mutation. Sofern nicht anders angegeben, sind die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien im ursprünglichen Studienprotokoll beschrieben; Änderungen der Ein- und Ausschlusskriterien sind in den jeweiligen Protokolländerungen erfasst und entsprechend zusammengestellt. **Einschlusskriterien** 1. Bei den Patienten musste eine CML in jeglicher Phase (CP, AP oder BP eines jeden Phänotyps) oder Ph+ ALL vorliegen. a) Alle Patienten mussten eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks mit konventioneller Bänderung innerhalb von 42 Tagen vor Beginn der Behandlung durchführen lassen. b) Es war eine Untersuchung von mindestens 20 Metaphasen erforderlich; bei Vorliegen von weniger als 20 Metaphasen war eine Wiederholung der Untersuchung des Knochenmarkaspirats notwendig. Die Patienten mussten entweder Kriterium 2 oder 3 erfüllen: 2. Vorhergehende Behandlung mit und resistent oder intolerant gegenüber entweder Dasatinib oder Nilotinib: <u>2.1 Resistenz für CP-CML-Patienten</u> (CP zum Zeitpunkt der Beginn der Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie) war wie folgt definiert; die Patienten mussten mindestens ein Kriterium erfüllen: a) 3 Monate nach Beginn der Therapie: kein zytogenetisches Ansprechen (>95 % Ph+) oder Nichterreichen eines vollständigen hämatologischen Ansprechens (CHR);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) 6 Monate nach Beginn der Therapie: weniger als ein geringes zytogenetisches Ansprechen (>65 % Ph+); c) 12 Monate nach Beginn der Therapie: weniger als ein partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR; >35 % Ph+); d) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen ohne vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR); e) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung einer neuen klonalen Variante bei fehlendem CCyR. f) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Rückgang jeglichen zytogenetischen Ansprechens (von vollständig [0 %], teilweise [1 % bis 35 %], gering [36 % bis 65 %] oder minimal [66 % bis 95 %] auf ein Ansprechen von mindestens einer Kategorie schlechter), bestätigt in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens vier Wochen; g) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Progression der Erkrankung (zu AP-CML oder BP-CML). <u>2.2 Resistenz für AP-CML-Patienten</u> (zum Zeitpunkt der Beginn der Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie) war wie folgt definiert; die Patienten mussten mindestens ein Kriterium erfüllen: a) 3 Monate nach Beginn der Therapie: Nichterreichen eines guten hämatologischen Ansprechens (MaHR); b) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Rückgang eines MaHR, bestätigt in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens vier Wochen; c) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen ohne Vorliegen eines MaHR. <u>2.3 Resistenz für BP-CML-Patienten</u> (zum Zeitpunkt der Beginn der Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie) und Ph+ ALL-Patienten war wie folgt definiert; die Patienten mussten mindestens ein Kriterium erfüllen: a) 1 Monat nach Beginn der Therapie: Nichterreichen eines MaHR; b) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Rückgang eines MaHR, bestätigt in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens einer Woche; c) zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ohne Vorliegen eines MaHR. 2.4 Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib war definiert als: a) nicht-hämatologische Intoleranz: Patienten mit Grad 3 oder 4-Toxizität während der Therapie oder mit anhaltender Toxizität Grad 2, die auf ein optimales Management nicht ansprachen sowie durch Anpassungen der Dosis nicht beherrschbar waren (bis auf nicht veranlasste Dosisreduktionen im besten Sinne für den Patienten, falls das Ansprechen suboptimal war) ohne Auftreten eines CCyR bei CP-CML-Patienten oder eines MaHR bei AP-CML-, BP-CML- oder Ph+ ALL- Patienten. b) hämatologische Intoleranz: Patienten mit Grad 3 oder 4-Toxizität (absolute Neutrophilenzahl [ANC] oder Thrombozyten) unter der Therapie, die nach Dosisreduktion gemäß der niedrigsten empfohlenen Dosen der Hersteller (80 mg täglich für Dasatinib und 400 mg täglich Nilotinib) rückläufig waren, ohne Erreichen einer CCyR bei CP-CML-Patienten oder eines MaHR bei AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL-Patienten. HINWEIS: Wenngleich die oben genannten Kriterien ein Therapieversagen direkt nach Einsatz von Dasatinib oder Nilotinib beschreiben (vorwiegend gemäß *[Baccarani 2009]*), so konnten dennoch auch Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die sich in einer späteren Therapielinie befanden, sofern sie in einer früheren Linie ein Therapieversagen gegenüber Dasatinib oder Nilotinib gezeigt hatten. ODER 3. Entwicklung einer T315I-Mutation nach jeglicher TKI-Therapie a. Patienten mit T315I-Mutation nach jeglicher TKI-Therapie mussten nicht mit Dasatinib oder Nilotinib behandelt worden sein; b. CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation, die ein geringeres Ansprechen als ein CCyR (>0 % Ph+) zeigen; c. Patienten mit AP-CML, BP-CML oder Ph+ ALL und T315I-Mutation, die weniger als ein MaHR aufweisen; d. Patienten mit jeglicher T315I-Mutation in der Anamnese waren zur Studienteilnahme zugelassen: Es wurden nur diejenigen Patienten in der Analyse des T315I-Subsets berücksichtigt, bei denen eine T315I-Mutation mittels direkter Sequenzierung einer Blutprobe vor der Behandlung im Zentrallabor der Studie nachgewiesen worden war. Patienten mussten für die Eignung zum Einschluss in die Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		alle der übrigen Kriterien erfüllen: 4. ≥ 18 Jahre alt; 5. Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung; 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤2; 7. minimale Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten; 8. adäquate Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin <1,5-fach der oberen Normgrenze (ULN, Upper Limit of Normal) der entsprechenden Einrichtung; 9. Adäquate Leberfunktion definiert als: a) Gesamtbilirubin <1,5-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung; b) Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartatamintransferase (AST) <2,5-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung (<5-fach der ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen); c) Prothrombinzeit (PT) <1,5-faches der ULN. 10. Normaler Pankreasstatus definiert als: a) Lipase ≤ 1,5-faches der ULN; b) Amylase ≤ 1,5-faches der ULN. 11. normales QT-Zeit-Intervall, korrigiert mittels Fridericia-Berechnungsformel (QTcF) in der Elektrokardiogramm (EKG)-Auswertung, definiert als QTcF von ≤450 ms bei Männern oder ≤470 ms bei Frauen; 12. bei Frauen im gebärfähigen Alter musste vor Einschluss in die Studie ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen; 13. Weibliche und männliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten sich dazu bereiterklären, während der gesamten Teilnahme an der Studie mit ihren Sexualpartnern eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung zu anzuwenden. 14. Fähigkeit, sich an die Studienverfahren zu halten, gemäß Einschätzung des Prüfarztes. **Ausschlusskriterien** Die Patienten waren nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt, wenn sie eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten: 1. Erhalt einer TKI-Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Erhalt der ersten Ponatinib-Dosis, oder Patienten, die sich von unerwünschten Ereignissen (UE >Grad 1 NCI CTCAE, Version 4.0; außer Alopezie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe nicht erholt hatten. 2. Erhalt anderer Therapien wie folgt (abgeändert in Protokoll-Amendment 2): a. <u>CP-CML- und AP-CML-Patienten</u>: Hydroxyurea oder Anagrelid 24 h vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib; Interferon, Cytarabin, oder Immuntherapie innerhalb von14 Tagen oder jegliche andere zytotoxische Chemotherapie, Radiotherapie oder interventionelle Therapie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b. BP-CML-Patienten: Chemotherapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib; anderenfalls 2a angewendet; Ph+ ALL-Patienten: Kortikosteroide innerhalb von 24 h vor der ersten Ponatinib-Dosis; oder Vincristin innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Ponatinib-Dosis; oder Chemotherapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Ponatinib-Dosis; anderenfalls 2a angewendet; c. Alle Patienten, die sich von unerwünschten Ereignissen (UE >Grad 1 NCI CTCAE, Version 4.0; außer Alopezie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe nicht erholt hatten, wurden ausgeschlossen. 3. Erhalt einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation <60 Tagen vor der ersten Gabe von Ponatinib; jegliche Hinweise auf eine Graft-Versus-Host Disease (GvHD) oder aufgrund einer GvHD erforderliche immunsuppressive Therapie; 4. Einnahme von mit Torsade de Pointe in Zusammenhang stehenden Medikamenten; diese Medikamente sind im Studienprotokoll (Amendment B, [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015b]) aufgeführt; 5. zeitgleich erforderliche Therapie mit Immunsuppressiva, außer Kortikosteroiden verordnet zur Kurzzeittherapie; 6. Vorbehandlung mit Ponatinib; 7. CP-CML-Studienteilnehmer mit Vorliegen eines CCyR wurden ausgeschlossen; 8. Studienteilnehmer mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL mit Vorliegen eines MaHR wurden ausgeschlossen. 9. Vorliegen einer aktiven ZNS-Erkrankung unter zytologischem oder pathologischem Nachweis. Bei Vorliegen eines negativen Befunds für eine ZNS-Erkrankung war eine Lumbalpunktion nicht notwendig. Eine positive Anamnese mit aktiver ZNS-Erkrankung war kein Ausschlusskriterium, wenn ein negatives Lumbalaspirat zu Studienbeginn vorlag. 10. Vorliegen einer bedeutsamen oder aktiven Herz-Kreislauf-Erkrankung, insbesondere einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib; • Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen Vorhofarrhythmie oder ventrikulären Arrhythmie; • instabile Angina innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib; • kongestive Herzinsuffizienz innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib 11. Vorliegen einer signifikanten Blutungsstörungen litten, die nicht mit CML oder Ph+ ALL in Zusammenhang stand; 12. Pankreatitis oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese; 13. Vorliegen einer unkontrollierten Hypertriglyceridämie (Triglyceride >450 mg/dl). 14. Vorliegen eines Malabsorptions-Syndroms oder einer gastro-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		intestinaler Erkrankungen, welche die Resorption von Ponatinib beeinflusst haben könnten. 15. Diagnose anderer primärer maligner Tumore innerhalb der letzten 3 Jahre (ausgenommen nicht-melanomischer Hautkrebs oder Zervixcarcinom in situ sowie Prostatakarzinom unter regelmäßiger Kontrolle, welche innerhalb von 3 Jahren erlaubt war; 16. Schwangere oder stillende Frauen. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einer wirksamen Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bis zur Follow-up-Visite etwa 30 Tage nach der letzten Dosis von Ponatinib zustimmen; 17. größerer operativer Eingriff (außer minimal-invasive Prozeduren, wie Katheteranlage oder Knochenmarksbiospie) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis von Ponatinib. 18. Vorliegen einer anhaltenden oder aktiven Infektion (einschließlich anamnestisch bekanntem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV); ohne anamnestische Auffälligkeiten war eine entsprechende Diagnostik nicht erforderlich. 19. Bestehen eines jeglichen Zustandes oder einer Erkrankung, die nach Ansicht des Studienarztes oder des medizinischen Beobachters die Patientensicherheit beeinträchtigt oder die Bewertung der Sicherheit des Studienmedikaments beeinträchtigt hätte. **Nachbeobachtung** Die Visite zum Therapieende wurde entweder innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Dosis von Ponatinib durchgeführt oder nach Entscheidung des Patienten/Studienarztes, die Behandlung zu beenden - je nachdem welcher Zeitpunkt später lag. Sie umfasste die folgenden Bewertungen: • Vitalparameter, • ärztliche Untersuchung, • Bewertung bzgl. Vorliegen einer Hepatosplenomegalie (gleichzeitige Vergrößerung von Leber und Milz), • ECOG-Status, • komplettes Blutbild mit Differentialblutbild und klinischen Laborparametern (Serumchemie, Amylase, Lipase, Nüchtern-Cholesterol-/Lipidprofil), • Schwangerschaftstest (falls zutreffend), • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), • Echokardiogramm (ECHO). Die Follow-up-Visite wurde ca. 30 Tage (±7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt und umfasste folgende Bewertungen: • Vitalparameter, • ärztliche Untersuchung, • Bewertung bzgl. Vorliegen einer Hepatosplenomegalie, • ECOG-Status,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• komplettes Blutbild mit Differentialblutbild und klinischen Laborparametern (Serumchemie, Amylase, Lipase), • Echokardiogramm (ECHO). Daten zum Überleben wurden alle 12 Wochen ± 2 Wochen ab der letzten Dosis von Ponatinib oder nach Entscheidung des Studienarztes/Patienten zur Unterbrechung der Behandlung erhoben, je nachdem welcher Zeitpunkt später lag; dies wurde bis zu 96 Monate von dem Zeitpunkt der Zuordnung des letzten Patienten zur Therapie an fortgeführt. Diese Daten wurden/werden entweder während einer Visite oder durch telefonischen Kontakt erhoben.
6b	Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	Die Patienten wurden in eine der sechs Kohorten gemäß der Erkrankungsgruppe (alle Phasen von CML, Ph+ ALL), vorheriger Therapie und dem Vorliegen der T315I-Mutation zugeordnet. Das Testen auf Vorliegen einer Mutation war für alle Patienten gemäß den Einschlusskriterien festgelegt und wurde im Zentral-labor (MolecularMD, Portland, Oregon, United States) zur Sicherstellung einer einheitlichen Testprozedur sowie der standardisierten Analyse und Berichten der Daten durchgeführt. Die Ergebnisse der Mutationstests waren nicht für die Initiierung einer Therapie erforderlich. <u>Zuordnung der CML-Patienten zu den Kohorten:</u> • **Kohorte A:** CP-CML-Patienten resistent/intolerant (R/I) gegenüber vorhergehend Dasatinib oder Nilotinib, ohne Nachweis einer T315I-Mutation • **Kohorte B**: CP-CML-Patienten resistent/intolerant (R/I) gegenüber vorhergehend Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib mit T315I-Mutation in der Krankengeschichte, mit Nachweis einer T315I-Mutation • **Kohorte C**: AP-CML resistent/intolerant (R/I) gegenüber vorhergehend Dasatinib oder Nilotinib, ohne Nachweis einer T315I-Mutation • **Kohorte D**: AP-CML resistent/intolerant (R/I) gegenüber vorhergehend Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib mit T315I-Mutation in der Krankengeschichte, mit Nachweis einer T315I-Mutation • **Kohorte E**: BP-CML/Ph+ -ALL resistent/intolerant (R/I) gegenüber vorhergehend Dasatinib oder Nilotinib, ohne Nachweis einer T315I-Mutation • **Kohorte F**: BP-CML/Ph+ -ALL resistent/intolerant (R/I) gegenüber vorhergehend Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib mit T315I-Mutation in der Krankengeschichte, mit Nachweis einer T315I-Mutation Patienten, die in der Anamnese eine T315I-Mutation aufwiesen, aber zuvor nicht mit Dasatinib oder Nilotinib behandelt worden waren und bei denen die T315I-Mutation im Screening nicht nachgewiesen wurde, wurden ebenfalls behandelt, aber keiner der Kohorten zugeordnet; diese Patienten wurden in der Sicherheits-population analysiert, aber von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	**Primäre Endpunkte** a. Patienten mit CP-CML bei Studieneintritt (Kohorte A + B): Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) innerhalb von 12 Monaten, definiert als CCyR oder PCyR (CP-Patienten mit CCyR waren nicht zur Teilnahme an der Studien geeignet). Die MCyR-Rate war definiert als Anteil an Studienteilnehmern der CP-CML-Kohorte, der ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR) nach Therapiebeginn erreicht hat. Studienteilnehmer mit PCyR bei Studieneintritt mussten eine CCyR erreichen, um den Kriterien für ein erfolgreiches Erreichen einer MCyR zu entsprechen. Patienten in den Kohorten A und B, die 12 Monate nach Beginn der Therapie nicht ansprachen, wurden in der Analyse als Nicht-Erfolge gewertet. b. Patienten mit AP-CML bei Studieneintritt (Kohorte C + D): Gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) innerhalb von sechs Monaten, definiert als CHR oder NEL (*No Evidence of Leukemia)*; AP-Patienten mit MaHR waren nicht zur Teilnahme an der Studien geeignet. c. Patienten mit BP-CML- oder Ph+ ALL bei Studieneintritt (Kohorte E + F) Gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) innerhalb von sechs Monaten, definiert als CHR oder NEL (BP- und Ph+ ALL-Patienten mit MaHR waren nicht zur Teilnahme an der Studien geeignet). Die MaHR-Rate war definiert als Anteil an Patienten der BP-CML-/Ph+ ALL-Kohorte, der ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) oder keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL) nach Beginn der Studientherapie erreichte bestätigt durch ein komplettes differenziertes Blutbild nach frühestens 28 Tagen nach der ersten Bewertung des guten hämatologischen Ansprechens (MaHR). Patienten in den Kohorten C bis F, die sechs Monate nach Beginn der Studienbehandlung nicht angesprochen hatten, wurden in der Analyse als Nicht-Erfolge gewertet. **Sekundäre Endpunkte** 1. Patienten mit CP-CML (Kohorte A und B): a. vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR) b. zytogenetisches Ansprechen: bestätigtes MCyR c. molekulares Ansprechen: MMR 2. Patienten mit AP-CML-, BP-CMP- und Ph+ ALL (Kohorten C bis F) a. zytogenetisches Ansprechen: CCyR, PCyR, bestätigtes MCyR b. molekulares Ansprechen: MMR 3. Für alle Patienten: zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PFS), Gesamtüberleben (OS) 4. Für alle Patienten: Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit war ein sekundärer Endpunkt dieser Studie. Die Sicherheitsbewertungen basierten auf der Inzidenz, dem Schweregrad und der Art der UE sowie auf klinisch signifikanten Veränderungen der körperlichen Untersuchungsergebnisse, Vitalparameter und klinischen Laborergebnisse. **Explorative Endpunkte** Die explorativen Endpunkte der Studie waren (für alle Patienten): **1.** Sequenzerfassung der BCR-ABL und Analyse (zwecks Untersuchung einer möglichen Korrelation von BCR-ABL-Mutationen und dem Therapieansprechen) 2. Allelspezifische Oligonukleotid (ASO)-PCR zum Nachweis einer T315I-Mutation (zwecks Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen T315I-Mutationen und anamnestischem T315I-Status, dem Sequenzierungsergebnis zu Studienbeginn und während der Studie; sowie zwischen T315I-Mutation und Therapieansprechen) 3. Molekulargenetische Untersuchungen Eine Bewertung des Therapieansprechens wurde ebenfalls durchgeführt: • Knochenmarkaspirat mit oder ohne optionale Biopsie, einschließlich zytogenetischer Beurteilung durch konventionelle Bänderung; • Quantifizierung von BCR-ABL-Transkripten ausperipherem Blut zur Beurteilung des molekularen Ansprechens; • ggf. zusätzliche Bewertungen der Erkrankung zur Beurteilung des Krankheitszustandes bei Patienten mit extramedullärer Beteiligung. Eine Mutationsanalyse, d. h. die direkte Sequenzierung bzgl. T315I- und anderer Mutationen, ebenso wie die molekulargenetische Analyse von Proben aus peripherem Blut wurden durchgeführt. **Progressionskriterien** a. Progression der CP-CML [O'Brien 2003] 1. Tod 2. Entwicklung einer AP-CML oder BP-CML 3. Verlust eines CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt mittels kompletter Blutbilder nach frühestens 4 Wochen 4. Verlust eines MCyR 5. zunehmende Anzahl an Leukozyten ohne CHR, definiert durch die Verdopplung der Leukozytenanzahl auf über >20 x 10^9/l bei zwei Blutabnahmen, die mind. 4 Wochen auseinander liegen (nach den ersten vier Wochen der Therapie) b. Progression der AP-CML [Apperley 2009]

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Tod 2. Entwicklung einer bestätigten BP-CML 3. Verlust eines vorangegangenen guten oder geringen hämatologischen Ansprechens über einen Zeitraum von 2 Wochen 4. ohne Absinken des prozentualen Anteils an Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark im Vergleich zum Ausgangswert in allen Bewertungen über einen Zeitraum von 4 Wochen 5. Progression der BP-CML oder Ph+ ALL [Talpaz 2006] 6. Zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über einen Zeitraum von 4 Wochen **Progression der CP-CML in AP-CML oder BP-CML** Für CP-CML-Patienten, bei denen die Erkrankung in die akzelerierte Phase (AP) oder Blastenkrise (BP) übergeht, ist die Überlebenszeit sehr kurz. Daher erfolgte in dieser Studie eine Evaluation der CP-CML-Patienten zur Untersuchung, bei wie vielen Patienten diese Veränderung in vorkam. CP-CML-Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden mit einer in AP-CML oder BP-CML transformierten Erkrankung identifiziert (basierend auf [Saglio 2010]): a. Anstieg der Blasten im Knochenmark oder periphen Blut auf ≥ 15 %. b. Anstieg der Basophilen auf ≥ 20%. c. Anstieg der Blasten plus Promyelozyten auf ≥ 30 % (im Knochenmark oder peripheren Blut) Klonale Entwicklungen wurden nicht berücksichtigt **Sicherheitsvariablen** d. UE (Inzidenz, Schweregrad und Art) e. Klinisch signifikante Veränderungen der ärztlichen Untersuchungen, Vitalparameter und Laborbefunde Die Sicherheitsvariablen aller Kohorten wurden gepoolt ausgewertet. Ferner wurden die Sicherheitsvariablen tabellarisch erfasst und für alle Patienten dargestellt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Sicherheits-population, Safety Analyses Set). Die Exposition gegenüber der Studienmedikation und die Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung wurden tabellarisch dargestellt. Die Ergebnisse wurden in den Sicherheitstabellen und Analysen stratifiziert für die gesamte Sicherheitspopulation, nach Kohorte (d. h. R/I oder T315I) und nach Diagnose (d. h. CP-CML, AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL) dargestellt.
8	Datenquellen/Messmethoden Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als	**Methoden der Datenerhebung** • Klinische Laborwerte wurden an festgelegten Zeitpunkten erhoben • Dauer Studienzyklus (C): 28 Tage (D) <u>Bei Patienten mit CP-CML wie folgt untersucht:</u> • zu Zeitpunkten C1D1, C1D15, C2D1, C3D1, C4-13D1, C15-39D28 sowie jeden sechsten Zyklus D28 bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	eine Gruppe gibt	Studienende: Vitalparameter, eine ärztliche Untersuchung um eine Hepatosplenomegalie festzustellen, EOCG-Status, komplettes Blutbild (Serum-Zusammensetzung, Amylase und Lipase); • zu den Zeitpunkten C1D8 und C1D22: vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild; • zum Zeitpunkt C2D1: 12-Kanal-EKG; • zu den Zeitpunkten C2D15, C3D15: Blutbild, Serumchemie, Bestimmung von Amylase und Lipase; • zum Zeitpunkt C3D28: 12-Kanal-EKG, ECHO • zur Analyse der Ansprechraten wurden zu den Zeitpunkten C3D28; C6D28, C9D28, C12D28; C15-39D28 und jeden sechsten Zyklus D28 bis Studienende folgende Untersuchungen durchgeführt: Knochenmarksaspirat mit oder ohne optionale Biopsie, ikl. zytogenetischer Beurteilung durch konventionelle Bänderung, Quantifizierung der BCR-ABL-Transkripte aus peripherem Blut für molekulares Ansprechen, ggf. zusätzliche Beurteilung der Erkrankungzur Beurteilung des Krankheitszustandes bei Patienten mit extramedullärer Beteiligung; • zu den Zeitpunkten C3D28; C6D28, C9D28, C12D28; und C15-39D28: molekulargenetische Untersuchungen; • zum Zeitpunkt C15-39D28 und jeden sechsten Zyklus D28: Cholesterin-/Lipidbestimmung und glykosiliertes Hämoglobin (HbA1c) <u>Patienten mit AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL wurden wie folgt untersucht und bewertet:</u> • zu den Zeitpunkten C1D1, C1D15, C2D1, C3D1, C4-26D1, jeder dritte Zyklus ausgehend von C27-39D28 und jeder sechste Zyklus D28 bis Studienunterbrechung: Vitalparameter, ärztliche Untersuchung zur Feststellung einer Hepatosplenomegalie, ECOG-Status, vollständiges Blutbild, Serumchemie, Bestimmung von Amylase und Lipase; • zu den Zeitpunkten C1D8, C1D22, C2D15, C3D15, C4-26D15: Blutbild mit Differentialblutbild; • zum Zeitpunkt C2D15: Serumchemie, Bestimmung von Amylase und Lipase; • zum Zeitpunkt C2D1: 12-Kanal-EKG; • zur Beurteilung der Ansprechrate wurde zum Zeitpunkt C1D28 folgende Untersuchung durchgeführt: Knochenmarksaspirat mit oder ohne optionale Biopsie, inkl. zytogenetischer Beurteilung durch konventionelle Bänderung; • zur Beurteilung der Ansprechrate wurden zu den Zeitpunkten C2D28, C4-C24D28 jeder dritte Zyklus ab C27-39D28 und jeder dann jeder sechste Zyklus D28 folgende Untersuchungen durchgeführt: Knochenmarksaspirat mit oder ohne optionale Biopsie, inkl. zytogenetischer Beurteilung durch konventionelle Bänderung, Quantifizierung von BCR-ABL-Transkripten aus peripherem Blut für molekulares Ansprechen, ggf. zusätzliche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beurteilung der Erkrankung zur Beurteilung des Krankheitszustandes bei Patienten mit extramedullärer Beteiligung; • zum Zeitpunkt C3D28: 12-Kanal-EKG, ECHO; • zum Zeitpunkt C2D28, C4-26D28: molekulargenetische Untersuchungen; a. zu jedem dritten Zyklus ausgehend von C27-39D28, dann jeden dritten Zyklus D28: Beurteilung von Nüchtern-Cholesterol/Lipid-Profil und HbA1c.
9	Bias Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Nicht zutreffend.
10	Studiengröße Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	Geplant: Gemäß Studienprotokoll waren ursprünglich 350 Patienten geplant. Damit die Stichprobengröße der Patienten mit T315I-Mutation ausreichte, wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass etwa 450 Patienten in ca. 60 Zentren in die Studie eingeschlossen werden sollten. Analysiert: Insgesamt wurden 449 Patienten an 66 Zentren in die Studie eingeschlossen. **Stichprobenumfang (Sample Size)** **Kohorte A (CP-CML R/I)** MCyR 1: Mindest-Ansprechrate: 20 % Alternative Ansprechrate: 35 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 85 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten MCyR 2: Mindest-Ansprechrate: 20 % Alternative Ansprechrate: 40 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 98 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten MCyR 3: Mindest-Ansprechrate: 30 % Alternative Ansprechrate: 45 % 2.seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 78 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte B (CP-CML T315I) MCyR: Mindest-Ansprechrate: 10 % Alternative Ansprechrate: 35 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 98 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 60 Patienten **Kohorten C-F (AP-, BP-CML, Ph+ ALL, R/I und T315I)** MaHR: Mindest-Ansprechrate: 10 % Alternative Ansprechrate: 30 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 89 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 40 Patienten Dadurch dass eine häufiger vorkommende Resistenz/Intoleranz gegenüber Dasatinib und Nilotinib als eine T315I-Mutation vermutet wird, 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 *Over-Enrollment* in den resistenten/intoleranten Kohorten (A, C, E). Amendment 2 des Studienplans wurde daher für den Einschluss von etwa 450 Patienten abgeändert, um sicherzustellen, dass die geplanten Stichprobengrößen der T315I-Kohorten erreicht werden.
11	Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	Kontinuierliche Variablen, wie demographischen Daten und andere Charakteristika, wurden deskriptiv unter Angabe der Anzahl an Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategoriale Variablen (diskrete Variablen) wurden mittels Frequenztabellen unter Angabe der absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%), je Klasse und insgesamt, dargestellt. Der Blutdruck zu Studienbeginn (*Baseline*) und klinisch signifikante Veränderungen wurden in Form einer zusammenfassenden Statistik dargestellt.
12	**Statistische Methoden**	
12a	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	**Analysepopulationen** Behandlungspopulation *(Treated Population)*: • Kohorte A-F: Studienteilnehmer, die mindestens eine Gabe Ponatinib erhalten hatten; • Patienten, bei denen bestätigt wurde, dass sie keine durch direkte Sequenzierung nachweisbare T315I-Mutation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aufweisen, und die nicht resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren (d. h. die nur mit Imatinib oder einem anderen TKI behandelt worden waren), wurden keiner Kohorte zugeordnet und nicht in die behandelte Population (oder die unten beschriebene protokollarische Population) einbezogen, sondern separat analysiert. *Per Protocol* (PP)-zytogenetische Population: Zytogenetisches Ansprechen: Diese Population umfasste alle Studienteilnehmer der *Treated*-Population, bei denen zum Studienbeginn der zyogenetische Status im Fall von mindestens 20 Metaphasestadien untersuchtet und bewertet worden war. Patienten mit <20 untersuchten Metaphasen, CCyR bei Studienbeginn (*Baseline*) oder fehlender zytogenetischer Bewertung wurden ausgeschlossen. *Per Protocol* (PP)-hämatologische Population Hämatologisches Ansprechen: Diese Population umfasste alle Studienteilnehmer der *Treated*-Population aus Kohorten C-F, deren Blastenanteil im Knochenmark zu *Baseline* bestimmt werden konnte. Patienten mit fehlender Eingangsbestimmung der Blasten im Knochenmark oder eines MaHR wurden ausgeschlossen. Sicherheitspopulation: Die Sicherheitspopulation (SAF) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Ponatinib-Dosis erhalten hatten. **Analysen** Die Exposition gegenüber der Studienmedikation und die Gründe für einen Therapieabbruch wurden tabellarisch dargestellt. ***Analyse der primären Endpunkte*** Kohorten A und B Die primäre Analyse des primären Endpunktes MCyR wurde unter Verwendung eines 2-seitigen exakten 95 %-Konfidenzintervalls (95 %-KI) für die MCyR-Rate durchgeführt und basierte auf der Gesamtzahl an Patienten, die in jede Kohorte eingeschlossen worden waren. MCyR war definiert als der Anteil an Patienten, die nach Beginn der Studienbehandlung ein CCyR oder PCyR erreicht hatten. Patienten, die bereits mit einer PCyR in die Studie aufgenommen wurden, mussten eine CCyR erreichen, um als Erfolg für die MCyR-Rate gewertet zu werden. Kohorten C-F MaHR war definiert als der Anteil an Patienten, die nach Beginn der Studienbehandlung eine bestätigte CHR oder NEL erreicht hatten. Die primäre Analyse des primären Endpunktes von MaHR wurde unter Verwendung eines 2-seitigen exakten 95 %-KI für die MaHR-Rate durchgeführt und basierte auf der Gesamtzahl an Patienten, die in jede Kohorte eingeschlossen worden waren. ***Analysen der sekundären Endpunkte*** Kohorten A und B (CP-CML-Patienten) CHR war ein sekundärer Endpunkt für CP-CML-Patienten, definiert als Anteil an Patienten, die nach Beginn der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbehandlung ein CHR erreichten. CP-CML-Patienten, bei denen vor Studienbeginn ein CHR vorlag, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Die Analyse wurde mit einem 2-seitigen exakten 95 %-KI für die CHR-Rate durchgeführt. Kohorten C bis F (AP-CML-/BP-CML-/Ph+ ALL-Patienten) MCyR war ein sekundärer Endpunkt für AP-CML- und BP-CML/Ph+ ALL-Patienten, definiert als Anteil an Patienten, die nach Beginn der Studienbehandlung ein CCyR oder PCyR erreichten. Die Analyse wurde unter Verwendung der PP-Population mit einem 2-seitigen exakten 95 %-KI für die MCyR-Rate durchgeführt. Alle Kohorten Auswertung aller Kohorten für das bestätigte MCyR, die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben (PFS) und die MMR-Rate. • Bestätigtes MCyR: Die bestätigte MCyR-Rate war definiert als Anteil an Patienten, die nach Beginn der Studienbehandlung ein bestätigtes CCyR oder PCyR erreicht hatten. Patienten, die bei Studienbeginn bereits ein PCyR aufwiesen, mussten ein bestätigtes CCyR erreichen, um als Erfolg für die bestätigte MCyR-Rate angesehen zu werden. Die Analyse wurde mit einem 2-seitigen exakten 95 %-KI für die bestätigte MCyR-Rate durchgeführt. • Die Dauer des Ansprechens wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die mittlere Ansprechdauer und 95 %-KI wurden berechnet. Ferner wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der die Dauer als die Zeitspanne von der ersten Bewertung, bei der die Kriterien für die Antwort erfüllt waren, bis zur letzten Bewertung, bei der die Kriterien für die Antwort erfüllt waren, definiert worden war. • Das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Zeit bis zum Ansprechen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Es wurde jeweils der Median sowie das 95 %-KI berechnet. • Die MMR-Rate war definiert als Anteil an Patienten, welche die Kriterien für MMR mindestens einmal nach Beginn der Studienbehandlung erfüllt hatten. Die Analyse wurde mit einem 2-seitigen exakten 95 %-KI für die MMR-Rate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. ***Analyse der Sicherheitsvariablen*** Die Sicherheitsdaten aus allen Kohorten wurden zusammengeführt (gepoolt). Die Sicherheitsvariablen wurden tabellarisch erfasst und für alle Patienten dargestellt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Sicherheitspopulation). Die Exposition gegenüber der Studienmedikation und Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung wurden tabellarisch dargestellt. In den Sicherheitstabellen und Analysen wurden die Ergebnisse für die gesamte Sicherheitspopulation, nach Kohorte (d. h. R/I oder T315I) und nach Diagnose (d. h. CP-CML, AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL) kategorisiert dargestellt. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 19.0) kodiert. Alle in der Studie aufgetretenen UE wurden je Studienteilnehmer in Patientenlistings dokumentiert. Die Inzidenzrate der UE sowie deren Häufigkeit der Gesamttoxizität kategorisiert nach Toxizitätsgraden (Schweregrad; definiert gemäß *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.0) beschrieben. Alle UE, die bei oder nach der ersten Dosis von Ponatinib auftraten, wurden als in zeitlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehend kategorisiert. Zusätzlich wurden alle UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation (nach Meinung des Studienarztes) zusammengefasst und daraus resultierende Maßnahmen mit der Studienmedikation inkl. Dosisanpassungen, Studienunterbrechungen und Studienabbrüche aufgelistet. Ereignisse, die als behandlungs-assoziiert betrachtet wurden (*möglicherweise*, *wahrscheinlich* oder definitiv *in Zusammenhang stehend*), wurden tabellarisch zusammengefasst. Auch eine tabellarische Darstellung für AEs nach Schweregrad wurde bereitsgestellt. Todesfälle, schwerwiegende UE (SUE) und Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden je Studienteilnehmer gelistet und einschließlich zusätzlicher relevanter Informationen zusammenfassend dargestellt. Für jeden Patienten, der die Studienmedikation erhalten hatte, wurde eine elektronische Patientenakte geführt (*electronic Case Report Form, eCRF*).
12b	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	**Subgruppenanalysen** Für den primären Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte wurden Subgruppenanalysen nach potenziellen prognostischen Faktoren zu Studienbeginn (*Baseline*) durchgeführt. Vergleiche innerhalb der Subgruppen wurden mit dem *Fisher's Exact*-Test analysiert. Die Subgruppen umfassten: a. Alter b. Geschlecht c. Ethnische Herkunft d. ECOG-Status e. Geographische Region (USA vs. Rest der Welt) f. Zeit seit Diagnosestellung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		g. Mutationsstatus zum Studieneintritt • über direkte Sequenzierungsmethode: • T315I-Mutation • andere Kinase-Domänenmutation als T315I-Mutation • keine detektierbaren Kinase-Domänenmutation • vorherige TKI-Therapie: • 1 vorheriger TKI vs. 2 vorherige TKI vs. ≥ 3 vorherige TKI • Nilotinib ja/nein • Dasatinib ja/nein • intolerant oder resistent (gegenüber Dasatinib oder Nilotinib)
12c	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	Die Sicherheit wurde im Fall von Patienten mit Studienunterbrechung aufgrund von UE und SUE bewertet, ferner wurden *Line listings* (*narratives*) für diese Patienten bereitgestellt. **Handhabung im Fall fehlender oder ungültiger Daten zu Studienbeginn (*Baseline*)** MCyR • Patienten mit fehlenden zytogenetischen Bewertungen zu Studienbeginn (*Baseline*) wurden als *Non-Responder* gewertet. MaHR • Im Fall fehlender Blasten im Knochenmark oder Promyelozyten wurde eine „0“ imputiert, wenn einer der beiden Werte vorhanden war. Patienten, bei denen Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn nicht bestimmt worden waren, wurden in der Analyse der behandelten Population konservativ als *Non-Responder* unabhängig von der Response im nachfolgenden Studienverlauf gewertet. Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) wurden diese Patienten aus der PP-hämatologischen Population ausgeschlossen. • Patienten, welche die Kriterien für ein MaHR zu Studienbeginn erfüllten, wurden in der Analyse der behandelten Population konservativ als *Non-Responder* unabhängig von der Aufrechterhaltung einer Response gewertet und wurden aus der PP-hämatologischen Population ausgeschlossen. MMR • Patienten mit seltenen Varianten von BCR-ABL oder mit fehlenden BCR-ABL- und ABL-Werten zu Studienbeginn wurden in der Analyse der behandelten Population konservativ als *Non-Responder* gewertet. Eine zusätzliche Analyse der MMR wurde ohne diese Patienten durchgeführt. BCR-ABL-Mutationsstatus • Patienten, für die keine Sequenzierungsdaten zu Studienbeginn vorlagen, wurde als T315I-negativ gewertet. Im Fall von Subgruppenanalysen nach Mutationsstatus wurden diese Patienten als solche ohne Vorliegen einer Mutation klassifiziert. Insgesamt gab es fünf solcher Patienten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12d	Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde	Patienten sollten so lange in Behandlung bleiben, wie sie weiterhin von Ponatinib profitieren oder bis zur Progression der Erkrankung, der Entwicklung einer Intoleranz, dem Widerruf der Zustimmung des Patienten oder aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (06. Februar 2017) waren 10 Patienten noch nicht aus der Studie ausgeschlossen; diese 10 Patienten werden weiterhin in Behandlung mit der Studienmedikation bleiben, bis der Zugang zu Ponatinib nach Abschluss der Studie für diejenigen Patienten, die auf Ponatinib bleiben wollen, verfügbar ist.
12e	Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	**Sensitivitätsanalysen** Zwei Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts wurden wie folgt durchgeführt: <u>Sensitivitätsanalyse 1</u> Die Sensitivitätsanalyse 1 wurde durchgeführt, um den Einfluss der Verwendung der *Per Protocol*-Population und des Zeitpunktes, an dem die Patienten erstmalig die Kriterien für Therapieerfolg erfüllten, zu beurteilen. o Für die Analyse des MCyR (primärer Endpunkt für die Kohorten A und B) wurden alle Patienten der behandelten Population einbezogen, unabhängig von der Anzahl untersuchter Metaphasen für die zytogenetische Bewertung zu Studienbeginn (*Baseline*). o Die Bestimmung des PCyR-Status zu Studienbeginn basierte auf dem Prozentsatz an Ph+-Zellen, unabhängig von der Anzahl untersuchter Metaphasen. o Die Beurteilung eines Erfolgs/Nicht-Erfolgs basierte auf allen verfügbaren Daten in der Datenbank, unabhängig davon, wann die Erfolgskriterien erfüllt waren. <u>Sensitivitätsanalyse 2</u> Die Sensitivitätsanalyse 2 wurde durchgeführt, um den Einfluss der Patienten zu beurteilen, bei denen das direkte T315I-Sequenzierungsergebnis des Zentrallabors zu Studienbeginn erst nach der ersten Untersuchung des Knochenmarks eingegangen war. • Patienten, bei denen nach der ersten Untersuchung des zytogenetischen Ansprechens (CP-CML-Patienten) oder Untersuchung des Knochenmarks (AP-CML-, BP-CML- oder Ph+ ALL-Patienten) zu Studienbeginn ein positives Sequenzierungsergebnis der T315I-Mutation vorlag, wurden als T315I-negativ eingestuft. o Patienten, bei denen nach der ersten Untersuchung des zytogenetischen Ansprechens (CP-CML-Patienten) oder Untersuchung des Knochenmarks (AP-CML-, BP-CML- oder Ph+ ALL-Patienten) zu Studienbeginn ein negatives T315I-Sequenzierungsergebnis vorlag, wurden als T315I-positiv analysiert. o Für die Analyse des MCyR (primärer Endpunkt für die Kohorten A und B) wurden alle Patienten in der behandelten Population einbezogen, unabhängig von der Anzahl untersuchter Metaphasen für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zytogenetische Bewertung zu Studienbeginn (Baseline). o Die Bestimmung des PCyR-Status zu Studienbeginn basierte auf dem Prozentsatz der Ph+-Zellen, unabhängig von der Anzahl untersuchter Metaphasen. o Die Beurteilung eines Erfolgs/Nicht-Erfolgs basierte auf allen verfügbaren Daten in der Datenbank, unabhängig davon, wann die Erfolgskriterien erfüllt waren. <u>Sensitivitätsanalyse des ursprünglich geplanten Stichprobenumfangs</u> Ursprünglich geplante Studienpopulation (n=350). Gemäß Festlegung im statistischen Analyseplan (SAP) war für den Fall, dass die reale Kohortengröße die ursprünglich geplante Kohorte um mehr als 10 % überschritt, eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der ursprünglich geplanten Teilnehmerzahl (PP-Population) geplant. Die 6 Kohorten wurden einzeln analysiert, und es erfolgten keine Anpassungen für die Multiplizität. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (falls zutreffend) wurden im Rahmen der Primäranalyse und anderer unterstützender Daten ausgewertet. Es wurde erwartet, dass die in die Sensitivitäts-analyse einbezogenen Patienten im Durchschnitt längere Nachbeobachtungszeiträume aufweisen als Patienten, die in der Primäranalyse einbezogen worden waren und somit mehr Zeit für ein Ansprechen auf die Therapie gehabt hätten.
Resultate		
13	**Teilnehmer**	
13a	Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden	Für den Studieneintritt evaluierte Studienteilnehmer: n=449 In die Studie eingeschlossen: n=449 In Kohorten eingeschlossen: n=444 Kohortenausschluss: n=5 Kohorte A (CP-CML R/I): 203 Pat. Kohorte B (CP-CML T315I+): 64 Pat. Kohorte C (AP-CML R/I): 65 Pat. Kohorte D (AP-CML T315I+): 18 Pat. Kohorte E (BP-CML/Ph+ ALL R/I): 48 Pat. Kohorte F (BP-CML/Ph+ ALL T315I+): 46 Pat.
13b	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	**Gesamte Studienpopulation** <u>Studienabbruch/ende:</u> 439 (97,8 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 107 (23,8 %) • Krankheitsprogression: 105 (23,4 %) • Abbruch aufgrund UE: 79 (17,6 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 42 (9,4 %) • Andere Ursachen: 28 (6,2 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Tod: 26 (5,8 %) • Fehlende Wirksamkeit: 26 (5,8 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 17 (3,8 %) • Non-Compliance gegenüber der Studienmedikation: 4 (0,9 %) • *Lost-to-follow-up*: 3 (0,7 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 2 (<1 %) **<u>Kohorten</u>** **Kohorte A:** Studienabbruch/Ende: 198 (97,5 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 69 (34,0 %) • Krankheitsprogression: 19 (9,4 %) • Abbruch aufgrund UE: 45 (22,2 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 27 (13,3 %) • Andere Ursachen: 8 (3,9 %) • Tod: 6 (3,0 %) • Fehlende Wirksamkeit: 13 (6,4 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 6 (3,0 %) • Non-Compliance gegenüber Studienmedikation: 3 (1,5 %) • *Lost-to-follow-up*: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 2 (1,0 %) **Kohorte B:** Studienabbruch/Ende: 60 (93,8 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 19 (29,7 %) • Krankheitsprogression: 10 (15,6 %) • Abbruch aufgrund UE: 11 (17,2 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 4 (6,3 %) • Andere Ursachen: 6 (9,4 %) • Tod: 3 (4,7 %) • Fehlende Wirksamkeit: 2 (3,1 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 5 (7,8 %) • Non-Compliance gegenüber Studienmedikation: 0 (0 %) • *Lost-to-follow-up*: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 0 (0 %) **Kohorte C:** Studienabbruch/Ende: 64 (98,5 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 12 (18,5 %) • Krankheitsprogression: 19 (29,2 %) • Abbruch aufgrund UE: 7 (10,8 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abbruch durch Studienteilnehmer: 4 (6,2 %) • Andere Ursachen: 7 (10,8 %) • Tod: 2 (3,1 %) • Fehlende Wirksamkeit: 5 (7,7 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 5 (7,7 %) • Non-Compliance gegenüber Studienmedikation: 1 (1,5 %) • *Lost-to-follow-up*: 2 (3,1 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 0 (0 %) **Kohorte D:** Studienabbruch/Ende: 18 (100,0 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 2 (11,1 %) • Krankheitsprogression: 7 (38,9 %) • Abbruch aufgrund UE: 2 (11,1 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 3 (16,7 %) • Andere Ursachen: 0 (0,0 %) • Tod: 2 (11,1 %) • Fehlende Wirksamkeit: 1 (5,6 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 0 (0,0%) • Non-Compliance gegenüber Studienmedikation: 0 (0 %) • *Lost-to-follow-up*: 1 (5,6 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 0 (0 %) **Kohorte E:** Studienabbruch/Ende: 48 (100,0 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 3 (6,3 %) • Krankheitsprogression: 23 (47,9 %) • Abbruch aufgrund UE: 6 (12,5 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 2 (4,2 %) • Andere Ursachen: 4 (8,3 %) • Tod: 7 (14,6 %) • Fehlende Wirksamkeit: 2 (4,2 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 1 (2,1 %) • Non-Compliance gegenüber Studienmedikation: 0 (0 %) • *Lost-to-follow-up*: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 0 (0 %) **Kohorte F:** Studienabbruch/Ende: 46 (100,0 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 0 (0,0 %) • Krankheitsprogression: 27 (58,7 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abbruch aufgrund UE: 6 (13,0 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 2 (4,3 %) • Andere Ursachen: 3 (6,5 %) • Tod: 5 (10,9 %) • Fehlende Wirksamkeit: 3 (6,5 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 0 (0,0 %) • Non-Compliance gegenüber Studienmedikation: 0 (0 %) • *Lost-to-follow-up*: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 0 (0 %) **Studienteilnehmer ohne Kohortenzuordnung**: Studienabbruch/Ende: 5 (100,0 %) • Entscheidung des Sponsors über Beendigung der Studie: 2 (40,0 %) • Krankheitsprogression: 0 (0,0 %) • Abbruch aufgrund UE: 2 (40,0 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 0 (0,0 %) • Andere Ursachen: 0 (0,0 %) • Tod: 1 (20,0 %) • Fehlende Wirksamkeit: 0 (0 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 0 (0,0 %) • Non-Compliance gegenüber Studienmedikation: 0 (0 %) • *Lost-to-follow-up*: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (*Protocol Violation*): 0 (0 %)
13c	Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	Das Flussdiagramm wird im Anschluss dargestellt.
a: nach STROBE 2008, *von Elm et al.* 2008 [von Elm 2008]		

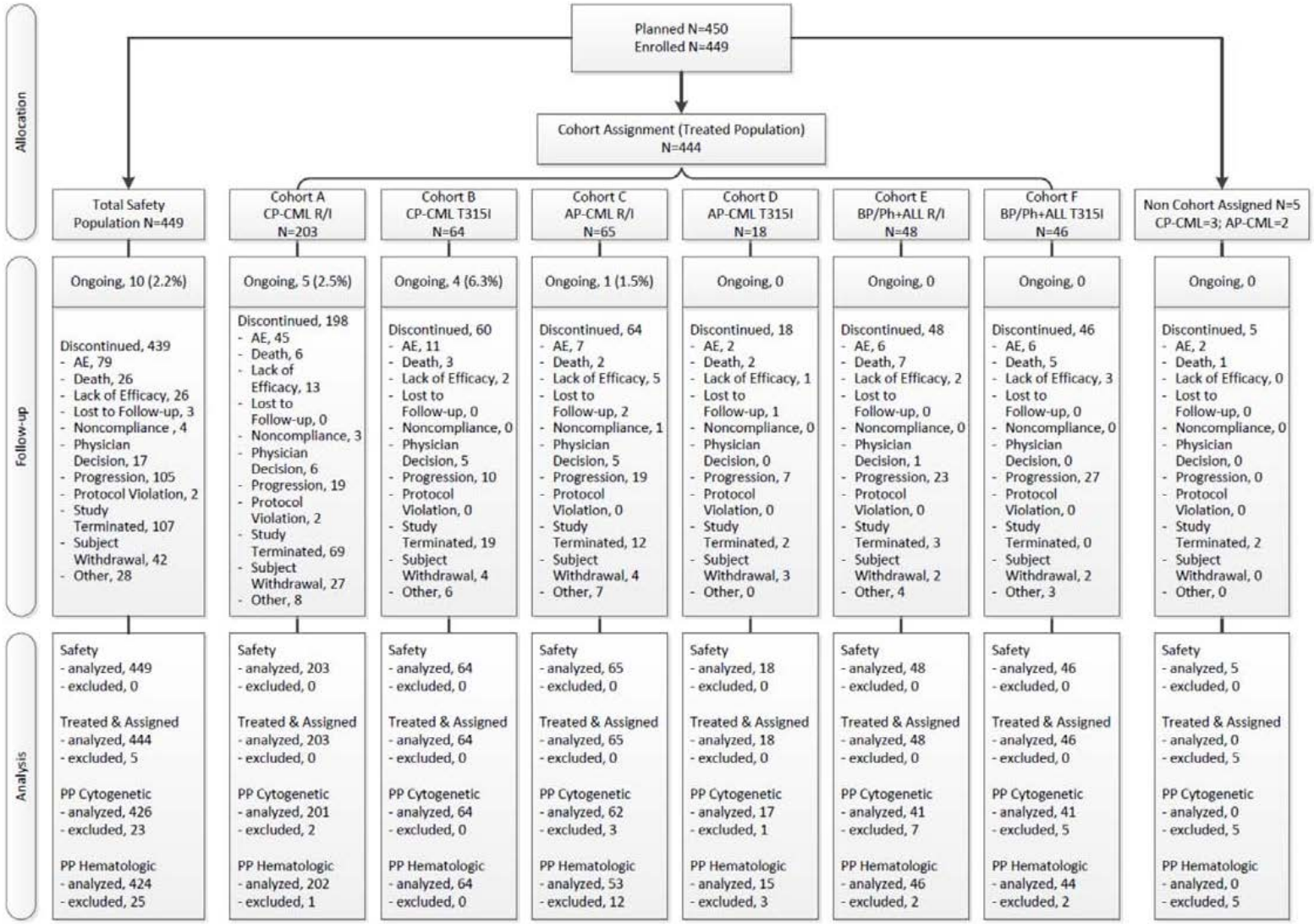

Abbildung 26: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-10-201 (PACE) zum Datenschnitt vom 06.02.2017

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

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

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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

AP24534-14-203

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-14-203 (OPTIC)

Studie: AP24534-14-203 (OPTIC)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. Protocol Issue Date: Version 5.0; 01 March 2018 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2018]	A
Statistical Analysis Plan for AP24534-14-203 A Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. Original Issue Date: Version 2.2 17 December 2019 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2019]	B
Clinical Study Report Key Tables A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. Date of Report: 23 Februrary 2020 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2020]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der OPTIC-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um einmal täglich eine der drei folgenden Anfangsdosen oral verabreicht zu erhalten: Ponatinib 45 mg (Kohorte A), Ponatinib 30 mg (Kohorte B) oder Ponatinib 15 mg (Kohorte C).
Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter des Patienten zu *Baseline* (≥60 vs. <60 Jahre) sowie nach Hypertonie, Diabetes und/oder Hyperlipidämie (ja/nein) in der Krankengeschichte. Die Randomisierung erfolgte im Anschluss an die Beurteilung der Eignung für die Studie und vor Beginn der zugeteilten Behandlung. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte über das *Interactive Voice Response System* (IVRS). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1: in eine der drei Dosiskohorten randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach Alter des Patienten zu *Baseline* (≥60 vs. <60 Jahre) sowie nach Hypertonie, Diabetes und/oder Hyperlipidämie (ja/nein) in der Krankengeschichte. (A, B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung der Behandlung erfolgte über das IVRS.(C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen. Die Randomisierung erfolgte zentral über das IVRS. Ferner gibt es in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrrungspotenzial auf Studienebene mit niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Mortalität“ wurde anhand der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population) ausgewertet. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die *Treated*-Population bestand in der für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte A aus 100 % (N=94) der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Mortalität“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde durch Auswertung der *Treated*-Population (100 % der randomisierten

Patienten in Kohorte A) adäquat umgesetzt. Da es sich bei der OPTIC-Studie um eine offen geführte Studie handelt, wurden Todesfälle unverblindet erhoben. Der Endpunkt „Mortalität“ gilt jedoch als harter klinischer Endpunkt, sodass die Todesfälle trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben wurden. Ferner wurden die Analysen des Endpunktes ausreichend in den Studienunterlagen beschrieben. Es liegen keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes vor, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ wurde anhand der *Intention to treat* (ITT)-Population ausgewertet. Diese umfasste sämtliche randomisierten Patienten mit messbarem BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel (d. h. Patienten, die einen b2a2/b3a2-Transkripttyp aufwiesen), unabhängig davon, ob sie die zugeteilte Studienmedikation eingenommen hatten. Im Rahmen der Analyse wurden in Kohorte A 98,9 % (n=93) der ursprünglich randomisierten Patienten ausgewertet. Somit wurde für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde durch Auswertung der ITT-Population (98,9 %) der randomisierten Patienten in Kohorte A) adäquat umgesetzt. Da es sich bei der OPTIC-Studie um eine offen geführte Studie

handelt, wurde der BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel unverblindet erhoben. Der Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ gilt jedoch als harter klinischer Endpunkt und der BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Ferner wurden die Analysen des Endpunktes ausreichend in den Studienunterlagen beschrieben. Es liegen keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes vor, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population) ausgewertet. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die *Treated*-Population bestand in der für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte A aus 100 % (N=94) der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde durch Auswertung der *Treated*-Population (100 % der randomisierten Patienten in Kohorte A) adäquat umgesetzt. Da es sich bei der OPTIC-Studie um eine offen geführte Studie handelt, wurden unerwünschte Ereignisse unverblindet erhoben. Eine objektive Erhebung der

Daten für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ war dennoch gegeben. Die Analysen des Endpunktes sind ausreichend in den Studienunterlagen beschrieben. Es liegen keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes vor, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population) ausgewertet. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die *Treated*-Population bestand in der für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte A aus 100 % (N=94) der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde durch Auswertung der *Treated*-Population (100 % der randomisierten Patienten in Kohorte A) adäquat umgesetzt. Da es sich bei der OPTIC-Studie um eine offen geführte Studie handelt, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unverblindet erhoben. Eine

objektive Erhebung der Daten für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ war dennoch gegeben. Die Analysen des Endpunktes sind ausreichend in den Studienunterlagen beschrieben. Es liegen keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes vor, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population) ausgewertet. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die *Treated*-Population bestand in der für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte A aus 100 % (N=94) der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde durch Auswertung der *Treated*-Population (100 % der randomisierten Patienten in Kohorte A) adäquat umgesetzt. Da es sich bei der OPTIC-Studie um eine offen geführte

Studie handelt, wurden Behandlungsabbrüche unverblindet erhoben. Eine objektive Erhebung der Daten für den Endpunkt „Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ war dennoch gegeben. Die Analysen des Endpunktes sind ausreichend in den Studienunterlagen beschrieben. Es liegen keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes vor, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse (arterielle Verschlüsse [AOE] und Venenthrombose/venöse Embolien [VTE])

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offen geführte Studie; die Patienten, die Prüfärzte und der Sponsor waren gegenüber der zugeteilten Behandlung unverblindet. (A, B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ wurde anhand der *Treated*-Population (entspricht der *Safety*-Population) ausgewertet. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die *Treated*-Population bestand in der für das vorliegende Dossier relevanten Kohorte A aus 100 % (N=94) der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde durch Auswertung der *Treated*-Population (100 % der randomisierten Patienten in Kohorte A) adäquat umgesetzt. Da es sich bei der OPTIC-Studie um eine offen geführte

Studie handelt, wurden unerwünschte Ereignisse unverblindet erhoben. Eine objektive Erhebung der Daten für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ war dennoch gegeben. Die Analysen des Endpunktes sind ausreichend in den Studienunterlagen beschrieben. Es liegen keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes vor, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

AP24534-07-101

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-07-101

Studie: AP24534-07-101

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report: 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; Document Date 21 April 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d]	A
Protocol and protocol amendments: 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; Date of Protocol: Amendment 7, V 7.0 03 April 2015 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015a]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden nicht randomisiert.
Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Dosisfindungsstudie zur Bewertung der Sicherheit von oral verabreichtem Ponatinib. (A, B)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige, offen geführte Phase-I-Dosisfindungsstudie, in der Kohorten mit unterschiedlichen Dosierungen untersucht wurden; es gab keinen Vergleichsarm.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige, offen geführte Phase-I-Dosisfindungsstudie, in der Kohorten mit unterschiedlichen Dosierungen untersucht wurden; es gab keinen Vergleichsarm.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offen geführte Phase-I-Dosisfindungsstudie. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offen geführte Phase-I-Dosisfindungsstudie. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. (A, B)

AP24534-10-201

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-10-201 (PACE)

Studie: AP24534-10-201 (PACE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Update: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Report Date 31 August 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]	A
Protocol and protocol amendments: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Date of Protocol: Amendment 5 Protocol Version 6.0 – 03 April 2015 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015b]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden nicht randomisiert.
Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II zur Anwendung von Ponatinib. (A, B)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, offen geführte Phase-II-Zulassungsstudie; es

gab keinen Vergleichsarm.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine einarmige, offen geführte Phase-II-Zulassungsstudie; es gab keinen Vergleichsarm.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offen geführte Phase-II-Zulassungsstudie. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offen geführte Phase-II-Zulassungsstudie. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. (A, B)