

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig[®])

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	55
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	56
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	60
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	62

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	63
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	63
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	63
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	63
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	64
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	64
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	67
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	67
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	68
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	70
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	70
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	70
4.3.2.3.1.2	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	73
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	88
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	89
4.3.2.3.3.1	Endpunkt „Mortalität“ – weitere Untersuchungen	91
4.3.2.3.3.2	Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.3.3	Endpunkt „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.4	Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	144
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	148
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	148
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	148
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	151
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	151
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	151
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	151
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	152

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	152
4.6	Referenzliste.....	153
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	163
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	165
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	166
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	167
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	168
	AP24534-07-101	168
	AP24534-10-201	180
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	204
	AP24534-07-101	205
	AP24534-10-201	208

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse den Zulassungsstudien	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	61
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	62
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	64
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	64
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	66

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	68
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-28: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I).....	78
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)	80
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)	81
Tabelle 4-34: Übersicht der Zuordnung der Patienten nach Phase der Erkrankung (Studie AP24534-10-201).....	86
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ – weitere Untersuchungen....	91
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Gesamtüberleben) in den Zulassungsstudien (<i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Wahrscheinlichkeit Gesamtüberleben nach 24 und 48 Monaten) in den Zulassungsstudien (<i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in den Zulassungsstudien (<i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	99

Tabelle 4-42: Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population (<i>Responder</i>) – weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ in den Zulassungsstudien (<i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Endpunkte „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-46: Ergebnisse Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund UE) in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Safety</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI)“ in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Safety</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI)“ nach CTCAE-Grad in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Safety</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ nach CTCAE-Grad in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Safety</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Endpunkte „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI)“ nach CTCAE-Grad in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (<i>Safety</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	141
Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in der Zulassungsstudie AP24534-10-201 (PACE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Effektmodifikator T315I-Mutationsstatus (<i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	151
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-07-101	168
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AP24534-10-201 (PACE).....	180
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-07-101	205
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-10-201 (PACE)	208

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	59
Abbildung 3: Übersicht zum Vorgehen der Zuordnung der Studienteilnehmer auf die einzelnen Kohorten (Studie AP24534-10-201).....	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-07-101 (<i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	95
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; <i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	95
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der Ph+ ALL-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; <i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen	96
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-07-101 (<i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen.....	100
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; <i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen	100
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; <i>Treated</i> -Population) – weitere Untersuchungen	101
Abbildung 10: Übersicht zum Patientenfluss der Studie AP24534-07-101.....	179
Abbildung 11: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-10-201 (PACE) zum Datenschnitt vom 06.02.2017.....	203

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AP	Akzelerierte Phase (Accelerated Phase)
ASO	Allelspezifisches Oligonukleotid
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Allogene Stammzelltransplantation
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
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
CP	Chronische Phase (Chronic Phase)
CRF	Datenerhebungsbogen (Case Report Form)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejektionsfraktion
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
EU	Europäische Union
FDA	Food And Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-Versus-Host Disease
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A1c
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
I	Intolerant
I ²	Maß für die Heterogenität
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IS	Internationaler Standard (International Scale)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
Kps.	Kapsel
l	Liter
m	Männlich

Abkürzung	Bedeutung
MaHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MM	Multiplés Myelom
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
msec	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl an Patienten
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechnet
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial (number)
n. e.	Nicht erreicht
NEL	Keine Anzeichen für Leukämie (No Evidence of Leukemia)
nM	Nanomolar
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PACE	Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pCRKL	Phosphoryliertes CRK-ähnliches Protein (phosphorylated CRK-like protein)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie

Abkürzung	Bedeutung
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Quaque die (einmal täglich)
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
QTcF	Frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia
R	Resistent
R/I	Resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib
RCT	Randomized Controlled Trial
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAF	Safety-Population (Sicherheitspopulation)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach 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
Tbl.	Tablette
TEAE	Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Laborspezifischer oberer Normgrenzwert (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
w	Weiblich

Abkürzung	Bedeutung
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 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

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 auszufüllen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020]. 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-Chromosompositiver 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 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, 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) unter Berücksichtigung der 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)
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - unerwünschte Ereignisse (UE)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (CTCAE Grade ≥ 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.

Um die Effektgrößen der einarmigen Studien und insbesondere die Sicherheitsdaten besser einordnen zu können, wurde ein systematischer Review durchgeführt, der im Modul 4A eingehend beschrieben ist. Da jedoch im Rahmen des Reviews für die Teilindikation Ph+ ALL keine Daten zur Sicherheit identifiziert werden konnten, wird im vorliegenden Modul 4B nicht weiter auf den systematischen Review eingegangen.

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

Die 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]. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist in Anhang 4-F dargestellt.

Ergebnisse

Während in Studie AP24534-07-101 generell Patienten mit fortgeschrittenen, rezidivierten oder refraktären Blutkrebskrankungen - einschließlich CML, Ph+ ALL oder auch multiplem Myelom (MM), akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myeloproliferativen Neoplasien - eingeschlossen wurden, die unter Standardtherapie einen Rückfall hatten, auf die Standard-

versorgung nicht ansprechen 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.

Für die Auswertungen, die im Rahmen dieses Moduls präsentiert werden, konnten 5 (AP24534-07-101; *Treated*- und *Safety*-Population) bzw. 32 Patienten (AP24534-10-201 [PACE]; *Treated*- und *Safety*-Population) herangezogen werden.

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 Patienten mit Ph+ ALL 10,1 Wochen (Spanne: 4,3-23,7).

Die mediane Follow-up-Zeit der einarmigen Studie AP24534-10-201 (PACE) umfasste für die Ph+ ALL-Patienten 23,4 Wochen (Spanne: 0,4-259,0).

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.

Ergebnisse aus den Zulassungsstudien

Die folgende Tabelle 4-1 fasst die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) zusammen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse den Zulassungsstudien

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Beobachtungsdauer, Wochen (Median, Spanne)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	10,1 (4,3-23,7)	32	23,4 (0,4-259,0)
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	55,7 (4,7-244,7)
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	22,7 (0,4-259,0)
Mortalität				
Todesfälle, n (%) [95%-KI]				
Ph+ ALL (gesamt)	5	3 (60,0) [14,7; 94,7]	32	25 (78,1) [60,0; 90,7]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	17 (77,3) [54,6; 92,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Rate Gesamtüberleben (OS) nach 24 Monaten, % [95%-KI]				
Ph+ ALL (gesamt)	5	n. a.	32	15,6 [5,0; 31,6]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. a.	10	30,0 [7,1; 57,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. a.	22	6,5 [0,4; 25,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
Rate OS nach 48 Monaten, % [95%-KI]				
Ph+ ALL (gesamt)	5	n. a.	32	11,7 [3,0; 26,9]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. a.	10	20,0 [3,1; 47,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. a.	22	6,5 [0,4; 25,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
Medianes OS, Wochen [95 %-KI]				
Ph+ ALL (gesamt)	5	11,1 [4,1; n. e.]	32	33,1 [19,0; 65,4]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	56,5 [7,7; 108,1]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	28,4 [17,0; 57,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,1756
Morbidität				
Gutes molekulares Ansprechen (MMR), n (%) [95 %-KI]^d				
Ph+ ALL (gesamt)	5	1 (20,0) [0,5; 71,6]	32	3 (9,4) [2,0; 25,0]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,2238

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Dauer des guten molekularen Ansprechens, Median [95 %-KI]^e Wochen				
Ph+ ALL (gesamt)	1	4,0 [n. b.]	3	16,0 [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	2	16,0 [n. b.]
<i>mit T315I^c</i>	0	n. b.	1	n. b.
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. a.
Sicherheit und Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse (UE), n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	5 (100,0) [n. b.]	32	32 (100,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	22 (100,0) [84,6; 100,0]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	5 (100,0) [n. b.]	32	25 (78,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	17 (77,3) [54,6; 92,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	5 (100,0) [n. b.]	32	28 (87,5) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	9 (90,0) [55,5; 99,7]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	19 (86,4) [65,1; 97,1]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Behandlungsabbruch aufgrund UE, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	1 (20,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI – Arterielle Verschlüsse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – Arterielle Verschlüsse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI – Kardiovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – Kardiovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI – Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI – Periphere arterielle Gefäßverschlüsse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – Periphere arterielle Gefäßverschlüsse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI – Venenthrombosen/venöse Embolien, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	3 (13,6) [2,9; 34,9]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,5343
Schwerwiegendes AESI – Venenthrombosen/venöse Embolien, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI – Gefäßverschlüsse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	6 (18,8) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,6367

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – Gefäßverschlüsse, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	5 (15,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	4 (18,2) [5,2; 40,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI - Lebertoxizität, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	3 (60,0) [n. b.]	32	5 (15,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	3 (13,6) [2,9; 34,9]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,6367
Schwerwiegende AESI - Lebertoxizität, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI - Herzversagen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI - Herzversagen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	4 (80,0) [n. b.]	32	19 (59,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	6 (60,0) [26,2; 87,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	13 (59,1) [36,4; 79,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	2 (40,0) [n. b.]	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	5 (100,0) [n. b.]	32	23 (71,9) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	15 (68,2) [45,1; 86,1]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,6808

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI - Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	4 (80,0) [n. b.]	32	10 (31,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	4 (40,0) [12,2; 73,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	6 (27,3) [10,7; 50,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,6828
AESI – Myelosuppression, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	4 (80,0) [n. b.]	32	19 (59,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	11 (50,0) [28,2; 71,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,1408
Schwerwiegende AESI – Myelosuppression, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	4 (80,0) [n. b.]	32	8 (25,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	4 (40,0) [12,2; 73,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	4 (18,2) [5,2; 40,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,2182
AESI – Ödeme und Flüssigkeitsretention, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	2 (40,0) [n. b.]	32	13 (40,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	7 (70,0) [34,8; 93,3]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	6 (27,3) [10,7; 50,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,0494

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – Ödeme und Flüssigkeitsretention, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI - Hypertonie, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	1 (20,0) [n. b.]	32	8 (25,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	3 (30,0) [6,7; 65,2]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,6808
Schwerwiegende AESI - Hypertonie, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI – Augenerkrankungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	2 (40,0) [n. b.]	32	9 (28,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	4 (40,0) [12,2; 73,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,4072

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – Augenerkrankungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI – Blutungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	2 (40,0) [n. b.]	32	10 (31,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	3 (30,0) [6,7; 65,2]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	7 (31,8) [13,9; 54,9]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
Schwerwiegende AESI – Blutungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	2 (40,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI - Pankreatitis, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,2238

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI - Pankreatitis, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI – Klinische Pankreatitis, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
Schwerwiegende AESI – Klinische Pankreatitis, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI – Chemische Pankreatitis, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,2238

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – Chemische Pankreatitis, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI – Herzrhythmusstörungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	3 (60,0) [n. b.]	32	8 (25,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	3 (30,0) [6,7; 65,2]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,6808
Schwerwiegende AESI – Herzrhythmusstörungen, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	5 (15,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	3 (13,6) [2,9; 34,9]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,6367
AESI – QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec), n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^a</i>	1	n. b.	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^b</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		0,5343

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec), n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		1,0000
AESI – Hypothyreose, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
Schwerwiegende AESI – Hypothyreose, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
AESI – Tumorlysesyndrom, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.

	AP24534-07-101		AP24534-10-201 (PACE)	
	N ^a		N ^a	
Schwerwiegende AESI – Tumorlysesyndrom, n (%)				
Ph+ ALL (gesamt)	5	0 (0,0) [n. b.]	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^b</i>	1	n. b.	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.		n. b.
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d: Patienten, für die zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) keine valide MMR-Bewertung vorlag, oder die zu diesem Zeitpunkt bereits die MMR-Kriterien erfüllten, wurden als <i>Non-Responder</i> gewertet.</p> <p>e: 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.</p> <p>AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MMR: gutes molekulares Ansprechen; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht berechnet; OS: Gesamtüberleben; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (Tabelle 4-1):

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben lag in der Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 bei 11,1 Wochen (95 %-KI [4,1; n. e.]) und in der einarmigen Studie AP24534-10-201 (PACE) bei 33,1 Wochen (95 %-KI [19,0; 65,4]). Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin (Tabelle 4-16).

Morbidität

Die Wirksamkeit von Ponatinib wurde anhand des guten molekularen Ansprechens (MMR) erhoben. Insgesamt erreichten in Studie AP24534-07-101 ein Patient (20,0 %; 95 %-KI [0,5; 71,6]) und in der AP24534-10-201 (PACE) drei Patienten (9,4 %; 95 %-KI [2,0; 25,0]) ein

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

Sicherheit und Verträglichkeit

Sowohl in Studie AP24534-07-101 als auch in Studie AP24534-10-201 (PACE) erlitten sämtliche Patienten im Beobachtungszeitraum mindestens ein UE. Ferner traten SUE bei 100,0 % (AP24534-07-101; n=5) bzw. 78,1 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=25) und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 bei 100,0 % (AP24534-07-101; n=5) bzw. 87,5 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=28) der Ph+ ALL-Patienten auf. Insgesamt brachen jedoch nur wenige Patienten die Studie aufgrund von UE ab: 1 Patient (20,0 %) in Studie AP24534-07-101 und 3 Patienten (9,4 %) in Studie AP24534-10-201 (PACE). Am häufigsten traten in beiden Studien die AESI „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Myelosuppression“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf. Nur einer der 48 berechneten Interaktionsterme zeigte eine Signifikanz (AESI - Ödem und Flüssigkeitsretention). Damit liegt für Patienten mit T315I-Mutation auch zu Sicherheitsendpunkten keine relevante Effektmodifikation vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Für Ph+ ALL-Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien oder mit einer T315I-Mutation stehen, ausgenommen von einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT) oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten und Genterapie (nur für selektierte Patientengruppen), keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Eine allogene Stammzelltransplantation ist dabei nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar.

Ponatinib wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuten Lymphoblastenleukämie, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, zugelassen. Dadurch steht in dieser Indikation mit Ponatinib ein Medikament zur Verfügung, das Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine Option bietet, zusätzliche Lebenszeit zu gewinnen.

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 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, 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 Ph+ ALL, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Die 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)
- 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.

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).

Um die Effektgrößen der einarmigen Studien und insbesondere die Sicherheitsdaten besser einordnen zu können, wurde ein systematischer Review durchgeführt, der im Modul 4A eingehend beschrieben ist [Dietrich 2019, Dietrich 2020]. Da im Rahmen des Reviews für die Ph+ ALL keine Daten zur Sicherheit identifiziert werden konnten, wird im Folgenden nicht weiter auf den systematischen Review eingegangen.

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 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss 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-B 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](http://www.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/arsneimittel-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 –ergebnissen¹. 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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

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

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-Statements⁴ 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, 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

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.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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.

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 verwendet⁶ 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 $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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.

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.

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.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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 Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.

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.*
- *Genauere 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.

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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Nicht zutreffend.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend.

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.

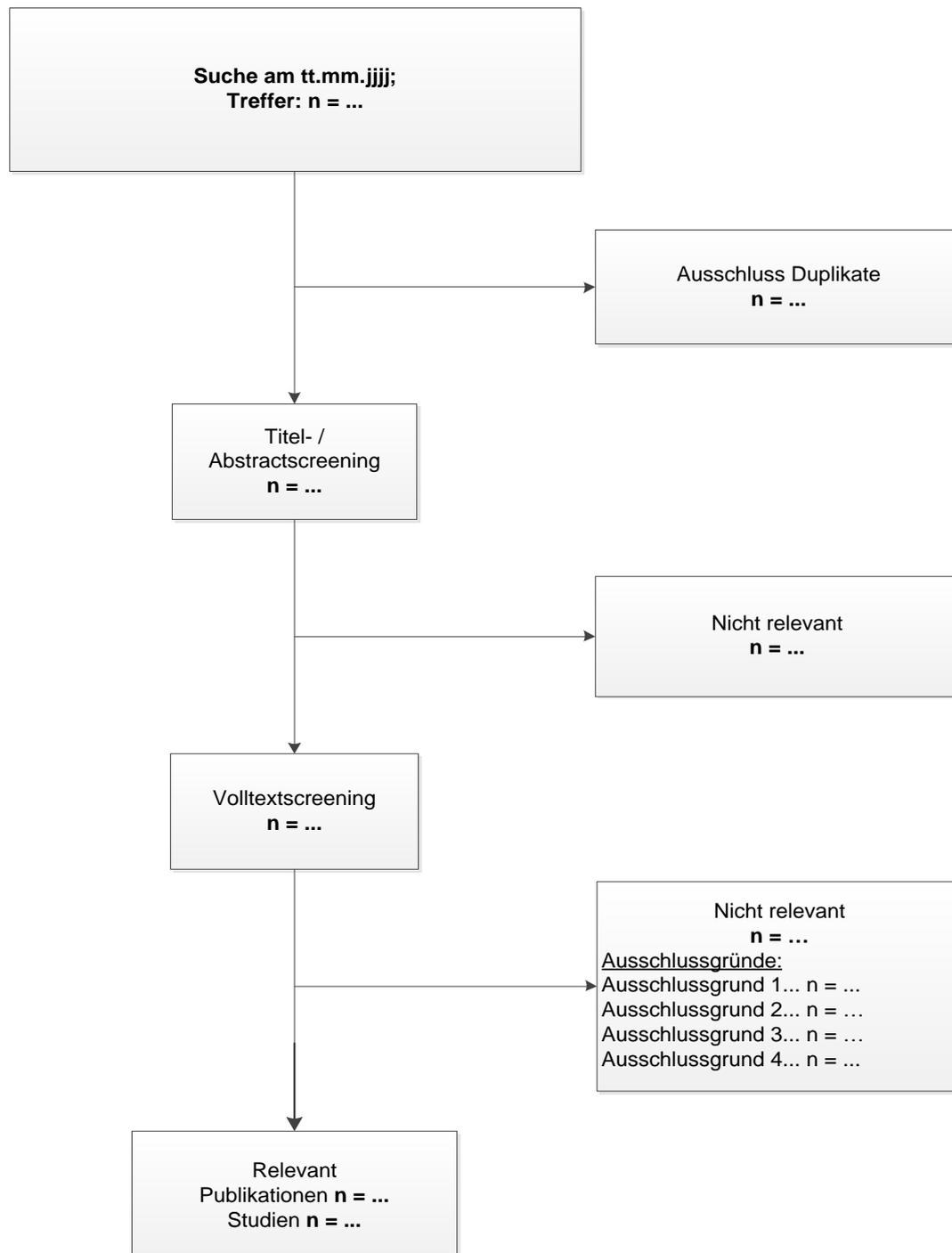


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-2) 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 4-4: 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 4-4 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 4-2) 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 4-5: 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 4-5 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.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema

(Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: 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						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 4-7: 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
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Nicht zutreffend.

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<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.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-12: 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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -15 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 4-16 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 4-16: 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).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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.

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 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme

Studie	Zulassungsstudie (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
AP24534-14-401 NCT02455024 (OMNI)	nein	ja	laufend	31 Monate	Ponatinib
POST-PACE Study	nein	ja	abgeschlossen	34 Monate	Ponatinib
Incyte-30006 CST_OBS_BE_Devos NCT03678454	nein	ja	laufend	62 Monate	Ponatinib
Quellen: ClinicalTrials.gov; Angaben des Herstellers					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 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 4-26 bilden den Studienstatus mit Datum vom 07.05.2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: 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
AP24534-14-401 NCT02455024 (OMNI)	laufend; keine Zulassungsstudie
POST-PACE Study	keine Zulassungsstudie
Incyte-30006 CST_OBS_BE_Devos NCT03678454	laufend; keine Zulassungsstudie

4.3.2.3.1.2 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Tabelle 4-28: 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						
AP2453 4-07- 101	ja	nein	ja	ja [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e]	ja [ClinicalTrials.gov 2019a]	ja [Cortes 2012] [Dorer 2016]
AP2453 4-10- 201 (PACE)	ja	nein	ja	ja [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d]	ja [ClinicalTrials.gov 2019b]	ja [Cortes 2018] [Cortes 2013] [Dorer 2016]
<p>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 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Zur Abbildung der Studienlage mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden die Ergebnisse aus den beiden Zulassungsstudien AP24534-07-101 (Phase I) und AP24534-10-201 (Phase II; PACE) dargestellt.

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.

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

Tabelle 4-29: 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 Blutkrebskrankungen (z. B. Leukämien, multiples Myelom [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 Ph+ ALL: n=5	<u>Beobachtungszeit:</u> ab der 1. Dosis Ponatinib bis 30 Tage nach der letzten Dosis <u>Mediane Follow-up-Zeit</u> Gesamtpopulation^a: 144,6 Wochen (Spanne: 2,1 bis 397,1) Ph+ ALL 10,1 Wochen (Spanne: 4,3 bis 23,7)	Fünf Studienzentren in den USA Patientenrekrutierung: 05.06.2008 bis 13.10.2010 Studienende: 31.05.2016 <i>Data cut-off:</i> 1. CSR: 23.03.2012 2. CSR: 06.01.2014 Datenstand finaler CSR (<i>final data cut-off</i>): 18.10.2016	Primäres Studienziel Bestimmung der MTD oder einer empfohlenen Dosis von Ponatinib Sekundäre Studienziele <ul style="list-style-type: none">• Sicherheit von Ponatinib bei Patienten mit resistenten/refraktären Blutkrebskrankungen• Anti-Tumor-Aktivität von Ponatinib bei Patienten mit refraktären Blutkrebskrankungen• Pharmakokinetik (PK) von Ponatinib• pharmakodynamische Aktivität von Ponatinib bei CML- und Ph+ ALL-Patienten• potenzielle pharmakogenomische Marker für die Anti-Tumor-Aktivität von Ponatinib
AP24534-10-201 (PACE)	Einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der	Patienten ab 18 Jahren, mit CML (jegliche Phase: CP, AP, BP)	Ponatinib 45 mg, einmal täglich oral in Tablettenform	<u>Beobachtungszeit:</u> ab der 1. Dosis Ponatinib bis 30 Tage nach der	66 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frank-	Primäre Endpunkte (abhängig von Studienkohorte)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	Phase II	oder Ph+ ALL, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren oder bei denen eine T315I-Mutation vorlag.	Ingesamt: N=449 Pat. Patienten mit Ph+ ALL: n=32	letzten Dosis <u>Follow-up-Zeit Überleben:</u> alle 12 Wochen ± 2 Wochen ab letzter Ponatinib-Dosis oder nach Behandlungsabbruch bis maximal 96 Monate nach Zuordnung des letzten Patienten zur Therapie <u>Mediane Follow-up-Zeit:</u> Gesamtpopulation^a: 161,6 Wochen (Spanne: 0,4-316,8) Ph+ ALL: 23,4 Wochen (Spanne 0,4 bis 259,0)	reich, 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 (<i>final data cut-off</i>): 06.02.2017	<u>Kohorten A und B:</u> gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) <u>Kohorten C-F:</u> gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR; Kohorte A, B) • gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) • gutes molekulares Ansprechen (MMR) • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • PFS • OS • Sicherheit und Verträglichkeit
<p>a: Umfasst Daten von CP-, AP- und BP-CML-Patienten sowie von Ph+ ALL-Patienten. AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CHR: vollständiges hämatologisches Ansprechen; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; CSR: Studienbericht; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; MTD: maximal tolerierbare Dosis, n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]</p>						

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.	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. <i>drug holiday</i>). 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 Patienteneinverständniserklärung möglich und wurde im CRF dokumentiert; palliative und supportive Maßnahmen waren zur Unterstützung erlaubt. Folgende Medikamente waren von der Regelung ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> • jegliche andere Krebstherapien, jedes andere Prüfpräparat oder –gerät, medizinische Produkte mit bekannte QT-Zeit-Verlängerung im EKG, größere Operationen mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt; • gegebenenfalls zeitlich begrenzte Behandlung der Patienten mit Hydroxyharnstoff, Allopurinol oder Leukopherese; • 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 Patienteneinverständniserklärung möglich und wurde im CRF im Rahmen des 30-tägigen Follow-up-Visits dokumentiert. Folgende Medikamente waren von der Regelung ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> • 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; • elektiver Eingriff mit erforderlichem Krankenhausaufenthalt;

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>	<i>Begleitmedikation</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Medikamente als wirksame Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP450-Enzymen, insbesondere CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2C9, sollten vermieden werden.
<p>CRF: Datenerhebungsbogen; CYP: Cytochrom P450</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]</p>			

Tabelle 4-31: 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 (%)	Mutationstatus bei Aufnahme festgestellt N (%)
AP24534-07-101	5 ^a	Gesamtanzahl Patienten der Studienpopulation: 81 Ph+ ALL gesamt: 5 (100,0) Kohorte 1 (2 mg): 1 Kohorte 2 (4 mg): 0 Kohorte 3 (8 mg): 0 Kohorte 4 (15 mg): 0 Kohorte 5 (30 mg): 0 Kohorte 6 (60 mg): 1 Kohorte 7 (45 mg Kps.): 1 Kohorte 8 (45 mg Tbl.): 0 Kohorte 9 AML (45 mg Tbl.): 0 Kohorte 10 (60 mg): 2	Ph+ ALL gesamt (N=5): 40,0 (15,9) Median: 36,0 Spanne: 27-67	Ph+ ALL gesamt (N=5): weiblich: 0 (0,0) männlich: 5 (100,0)	Ph+ ALL gesamt (N=5): Pat. ohne Mutation: 0 (0,0) T315I: 4 (80,0) Pat. mit 1 Mutation: 5 (100,0) Pat. mit ≥2 Mutationen: 0 (0,0)

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

Studie Gruppe	N	Phase der Erkrankung N (%)	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Mutationstatus bei Aufnahme festgestellt N (%)
AP24534-10-201 (PACE)	32 ^a	Gesamtanzahl Patienten der Studienpopulation: 449 Ph+ ALL gesamt: 32 (100,0) Kohorte E: ohne T315I (R/I): 10 ^b Kohorte F: mit T315I: 22 ^b	Ph+ ALL gesamt (N=32): 53,0 (19,2) Median: 61,5 Spanne: 20-80 <u>Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10):</u> 49,2 (20,4) Median: 53,5 Spanne: 20-74 <u>Ph+ ALL mit T315I (N=22):</u> 54,8 (18,8) Median: 63,0 Spanne: 23-80	Ph+ ALL gesamt (N=32): weiblich: 12 (37,5) männlich: 20 (62,5) <u>Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10):</u> weiblich: 4 (40,0) männlich: 6 (60,0) <u>Ph+ ALL mit T315I (N=22):</u> weiblich: 8 (36,4) männlich: 14 (63,6)	Ph+ ALL gesamt (N=32): Pat. ohne Mutation: 3 (9,4) T315I: 22 (68,8) Pat. mit 1 Mutation: 19 (59,4) Pat. mit ≥2 Mutationen: 9 (28,1) <u>Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10):</u> Pat. ohne Mutation: 3 (30,0) Pat. mit 1 Mutation: n. b. Pat. mit ≥2 Mutationen: n. b. <u>Ph+ ALL mit T315I (N=22):</u> Pat. mit 1 Mutation: 15 (68,2) Pat. mit ≥2 Mutationen: 7 (31,8)
<p>a: behandelte Population (<i>Treated</i>-Population) in Studie AP24534-07-101, <i>Safety</i>-Population in Studie AP24534-10-201</p> <p>b: Anteil aus Kohorte E (ohne T315I [R/I]; N=48) und Kohorte F (mit T315I; N=46)</p> <p>m: männlich; MW: Mittelwert, n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; 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</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]</p>					

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

Tabelle 4-32: 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 (%)	Vorthherapie mit TKI N (%)
AP24534-07-101	5 ^a	Ph+ ALL gesamt (N=5): 0: 1 (20,0) 1: 2 (40,0) 2: 2 (40,0)	Ph+ ALL gesamt (N=5): 1,3 (0,5) Median: 1,2 Spanne: 0,8-1,9	Ph+ ALL gesamt (N=4): Resistenz: 4 (100,0) Intoleranz: 0 (0,0)	Ph+ ALL (N=5) 1 TKI: 3 (60,0) 2 TKI: 2 (40,0)
AP24534-10-201 (PACE)	32 ^a	Ph+ ALL gesamt (N=32): 0: 11 (34,4) 1: 17 (53,1) 2: 4 (12,5) Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10): 0: 3 (30,0) 1: 6 (60,0) 2: 1 (10,0) Ph+ ALL mit T315I (N=22): 0: 8 (36,4) 1: 11 (50,0) 2: 3 (13,6)	Ph+ ALL gesamt (N=32): 2,3 (1,9) Median: 1,5 Spanne: 0,5-7,8 Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10): 3,0 (2,5) Median: 1,9 Spanne: 1,0-7,8 Ph+ ALL mit T315I (N=22): 2,0 (1,6) Median: 1,4 Spanne: 0,5-6,6	Ph+ ALL gesamt (N=32): Resistenz: 27 (84,4) Intoleranz: 2 (6,3) ohne R/I: 3 (9,4) Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10): Resistenz: 10 (100,0) Intoleranz: 0 (0,0) ohne R/I: 0 (0,0) Ph+ ALL mit T315I (N=22): Resistenz: 17 (77,3) Intoleranz: 2 (9,1) ohne R/I: 3 (13,6)	Ph+ ALL gesamt (N=32): 1 TKI: 6 (18,8) 2 TKI: 13 (40,6) ≥ 3 TKI: 13 (40,6) Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10): 1 TKI: 1 (10,0) 2 TKI: 3 (30,0) ≥ 3 TKI: 6 (60,0) Ph+ ALL mit T315I (N=22): 1 TKI: 5 (22,7) 2 TKI: 10 (45,5) ≥ 3 TKI: 7 (31,8)
a: behandelte Population (<i>Treated</i> -Population) in Studie AP24534-07-101, <i>Safety</i> -Population in Studie AP24534-10-201 AP: akzelerierte Phase; BP: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MW: Mittelwert, n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie; 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. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]					

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (III)

Studie Gruppe	N	In der Vortherapie eingesetzte TKI, N (%)
AP24534-07-101	5 ^a	Zugelassene TKI in der Vortherapie Ph+ ALL (N=5): Imatinib: 3 (60,0) Dasatinib: 4 (80,0)
AP24534-10-201 (PACE)	32 ^a	Zugelassene TKI in der Vortherapie^b Ph+ ALL gesamt (N=32): Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 6 (18,8) Imatinib: 2 (6,3) Dasatinib: 4 (12,5) 2 TKI: 14 (43,8) Imatinib+TKI der 2. Generation: 13 (40,6) Imatinib+Dasatinib: 13 (40,6) Dasatinib+Nilotinib: 1 (3,1) 3 TKI Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 12 (37,5) <u>Ph+ ALL ohne T315I (R/I; N=10):</u> Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 1 (10,0) Dasatinib: 1 (10,0) 2 TKI: 3 (30,0) Imatinib+TKI der 2. Generation: 3 (30,0) Imatinib+Dasatinib: 3 (30,0) 3 TKI: Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 6 (60,0) <u>Ph+ ALL mit T315I (N=22):</u> Kein TKI: 0 (0,0) 1 TKI: 5 (22,7) Imatinib: 2 (9,1) Dasatinib: 3 (13,6) 2 TKI: 11 (50,0) Imatinib+TKI der 2. Generation: 10 (45,5) Imatinib+Dasatinib: 10 (45,5) Dasatinib+Nilotinib: 1 (4,5) 3 TKI: Imatinib+Dasatinib+Nilotinib: 6 (27,3)
<p>a: <i>Treated</i>-Population in Studie AP24534-07-101, <i>Safety</i>-Population in Studie AP24534-10-201</p> <p>b: In der vorliegenden Tabelle wird nur die Anzahl der Vortherapien mit zugelassenen TKI gezählt.</p> <p>N: Gesamtzahl an Patienten; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]</p>		

Studie	N	In der Vortherapie eingesetzte TKI, N (%)
Gruppe		
Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d]		
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 handelte 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, rezidierten oder refraktären Blutkrebskrankungen einschließlich CML und Ph+ ALL, die unter Standardtherapie einen Rückfall hatten, auf die Standardversorgung nicht ansprachen oder für die keine geeignete Therapie verfügbar war (Tabelle 4-29). 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.

Die antileukämische Wirksamkeit wurde im Rahmen von Subgruppenanalysen bewertet, stratifiziert nach Zeit 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. aufgrund der geringen Patientenzahlen für AP-CML-, BP-CML- und Ph+ ALL-Patienten zusammen.

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 der 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.

Mindestens 3 Patienten wurden zunächst in die erste Dosisstufe (Kohorte) aufgenommen. Der erste Patient in der Dosisstufe wurde 14 Tage lang beobachtet, bevor die nächsten beiden Patienten Ponatinib erhielten. Wenn bei keinem der drei Patienten eine dosislimitierende Toxizität (DLT) während des Zyklus der Studienbehandlung auftrat, wurde mit der Aufnahme von mindestens drei Patienten in die nächste Dosisstufen-Kohorte begonnen (sog. 3+3 Studiendesign). Ein Zyklus umfasste 28 Tage. Der Sponsor erlaubte dabei die Aufnahme von bis zu zwölf Patienten in eine Kohorte. Sofern einer der drei Patienten eine DLT im Zyklus erfuhr, wurden mindestens drei weitere Patienten in die Kohorte aufgenommen. Der Einschluss in die nachfolgende Dosierungskohorte erfolgte erst, nachdem drei bis sechs Patienten den aktuellen Zyklus der Studienbehandlung abgeschlossen hatten. Erfuhren zwei der ersten drei auswertbaren Patienten, die mit einer bestimmten Dosierung behandelt worden waren, eine medikamentenbezogene DLT im entsprechenden Zyklus, so war die MTD überschritten, und es wurden keine weiteren Patienten in diese Dosisstufe aufgenommen. In diesem Fall wurden weitere Patienten im vorherigen Dosislevel eingeschlossen. Sobald die MTD ermittelt worden war, wurden 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 Dosisescalation wurden zwischen den Prüfarzten und dem Sponsor getroffen. Die Prüfarzte 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. Prüfarzte und Sponsor berücksichtigten dabei die Art der bei der ersten Dosierungsstufe aufgetretenen DLT bei ihren Entscheidungen zur Dosisescalation für andere Dosisstufen.

Insgesamt ergaben sich 10 Kohorten, wobei jede Kohorte aus mindestens 3 Patienten bestand. 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 Ph+ ALL waren 5 der insgesamt 81 eingeschlossenen Patienten in Studie AP24534-07-101 erkrankt. Im Durchschnitt erhielten Patienten mit Ph+ ALL 41,9 mg Ponatinib pro Tag (SD 23,2; Spanne: 1,7-60,0). Patienten mit Ph+ ALL waren den Kohorten 1 (2 mg), 6 und 7 (60 mg, 45 mg Kps.) sowie 10 (60 mg) zugeordnet (Tabelle 4-31).

Der Beobachtungszeitraum für jeden rekrutierten Patienten erstreckte sich von der ersten Gabe bis 30 Tage nach der letzten Gabe von Ponatinib. Die mediane Beobachtungszeit betrug für Patienten mit Ph+ ALL 10,1 Wochen (Spanne: 4,3-23,7; Tabelle 4-29). 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)

Die Studie AP24534-10-201 (PACE) war eine einarmige, offene, multizentrische, internationale Phase-II-Studie mit dem primären Ziel der Bestimmung der Wirksamkeit (gutes zytogenetisches Ansprechen [MCyR] bzw. gutes hämatologisches Ansprechen [MaHR]) von Ponatinib bei Patienten ab 18 Jahren mit CML in jeglicher Krankheitsphase (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 (Tabelle 4-29). 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, geographischer Region (USA vs. Rest der Welt), Zeit seit Diagnosestellung, Mutationsstatus zum Studieneintritt sowie vorheriger TKI-Therapie. Diese Analysen erfolgten sowohl für die gesamte Studienpopulation (inkl. Ph+ ALL-Patienten), als auch separat für die einzelnen Phasen bzw. Erkrankungen (CP-CML, AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL).

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. 2017a]. Die Studie wurde am 31.08.2017 beendet.

Studienpopulation der Studie AP24534-10-201 (PACE)

Von insgesamt 449 eingeschlossenen Patienten (*Safety*-Population) waren 32 Patienten an Ph+ ALL erkrankt (Tabelle 4-31). Im Rahmen eines Screenings zu Studienbeginn erfolgte zunächst die Zuordnung der Studienteilnehmer abhängig von der Erkrankung und Phase (CP-CML, AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL) jeweils nach Resistenz oder Intoleranz (R/I) gegenüber Dasatinib oder Nilotinib und Vorliegen einer T315I-Mutation in Kohorten. Eine Übersicht zum Vorgehen der Zuordnung der Patienten auf die einzelnen Kohorten wird in Abbildung 3 dargestellt. Entsprechend wurden 444 Patienten sechs Kohorten (A-F) zugeordnet (Tabelle 4-34). Im vorliegenden Modul 4B liegt der Fokus auf der Darstellung der Patientenpopulation der Ph+ ALL-Patienten, wobei diese 32 Ph+ ALL-Patienten Teil der Kohorten E und F sind (Kohorte E [ohne T315I-Mutation, R/I]: n=10, Kohorte F [mit T315I-Mutation]: n=22).

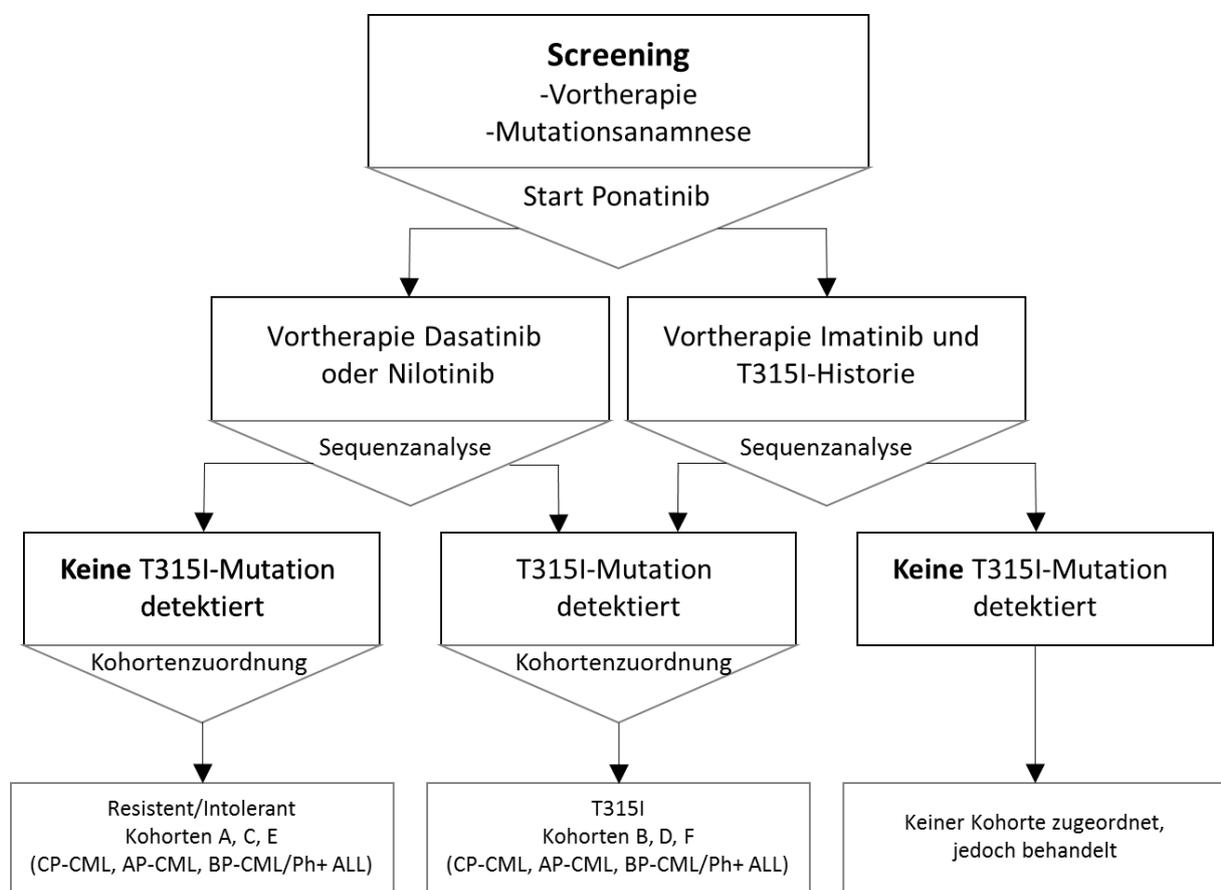


Abbildung 3: Übersicht zum Vorgehen der Zuordnung der Studienteilnehmer auf die einzelnen Kohorten (Studie AP24534-10-201)

Tabelle 4-34: 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
<i>Ohne T315I-Mutation (resistent oder intolerant [R/I] gegenüber Dasatinib oder Nilotinib)</i>	Kohorte A	Kohorte C	Kohorte E
<i>T315I-Mutation nachgewiesen</i>	Kohorte B	Kohorte D	Kohorte F
Quelle: Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a]			

Die Studienteilnehmer nahmen 45 mg Ponatinib einmal täglich mit Wasser immer zur etwa selben Zeit unabhängig von einer Mahlzeit ein. Im Durchschnitt erhielten Ph+ ALL-Patienten 42,4 mg (SD 7,3; Spanne: 18,0-52,0) Ponatinib pro Tag.

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. 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. Die mediane Nachbeobachtungsphase (mediane *Follow-up*-Zeit) für die Ph+ ALL-Patienten betrug 23,4 Wochen (Spanne: 0,4-259,0).

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 (MM) und akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myeloproliferativen Neoplasien - 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 4B die Beschreibung der Studienpopulation pro Studie ausschließlich für Ph+ ALL-Patienten.

Die Ph+ ALL-Patienten der Studie AP24534-07-101 waren mit einem durchschnittlichen Alter von 40,0 Jahren (SD 15,9) wesentlich jünger, als die Ph+ ALL-Patienten der Studie AP24534-10-201 mit 53,0 Jahren (SD 19,2; Tabelle 4-31). Generell war in beiden Studien der Anteil an männlichen Ph+ ALL-Patienten deutlich höher als der Anteil weiblicher Patienten. So waren in Studie AP24534-07-101 alle Ph+ ALL-Patienten, in Studie AP24534-10-201 62,5 % der Patienten männlich (Tabelle 4-31).

Ein Screening auf das Vorliegen von Mutationen des BCR-ABL-Fusionsproteins wurde zu Studienbeginn in beiden Studien durchgeführt (Tabelle 4-31). Alle Ph+ ALL-Patienten (n=5, 100,0 %) in Studie AP24534-07-101 wiesen eine Mutation auf. Davon hatten vier Patienten (80,0 %) eine T315I-Mutation. In Studie AP24534-10-201 konnten bei 28 Patienten eine oder mehrere Mutationen detektiert werden. Dabei fand sich bei 22 (68,8 %) Ph+ ALL-Patienten eine T315I-Mutation. Bei drei Ph+ ALL-Patienten (9,4 %; AP24534-10-201) wurde keine Mutation zu Studienbeginn festgestellt. Für einen weiteren Patienten lagen keine Sequenzierungsdaten vor.

Die Mehrheit der Ph+ ALL-Patienten in Studie AP24534-07-101 wies zu Studienbeginn einen ECOG-Performance-Status von 1 oder 2 auf (n=4 [80,0 %]; Tabelle 4-32). In Studie AP24534-10-201 wiesen die Patienten mehrheitlich einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 auf (n=28 [87,5 %]; Tabelle 4-32). ECOG Grad 0 bedeutet, dass bei den Patienten keine Einschränkungen vorliegen. Bei ECOG Grad 1 sind die Patienten ausschließlich im Rahmen körperlicher Anstrengung eingeschränkt, wohingegen die Patienten bei ECOG Grad 2 zwar selbständig sind und mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen können, jedoch nicht arbeitsfähig sind [Kompetenznetz Leukämien 2019]. Die Ph+ ALL-Patienten in Studie AP24534-07-101 waren folglich stärker eingeschränkt als die Ph+ ALL-Patienten in Studie AP24534-10-201.

Im Durchschnitt war der Zeitraum zwischen der Diagnose der Erkrankung bis zur ersten Gabe von Ponatinib für Ph+ ALL-Patienten in Studie AP24534-07-101 kürzer als bei Ph+ ALL-Patienten in Studie AP24534-10-201 (1,3 [SD 0,5] Jahre vs. 2,3 [SD 1,9] Jahre; Tabelle 4-32).

In Studie AP24534-07-101 waren 3 der 5 Ph+ ALL-Patienten mit einem TKI, 2 Patienten mit zwei TKI vorbehandelt (jeweils Imatinib und/oder Dasatinib). Die Mehrheit der Ph+ ALL-Patienten (81,2 %) in Studie AP24534-10-201 hatte bereits Therapieerfahrungen mit zwei oder sogar drei TKI (Tabelle 4-33). Die vorangegangene Behandlung mit einem TKI war in Studie AP24534-10-201 zudem ein Einschlusskriterium. So waren 40,6 % der Ph+ ALL-Patienten (n=13) in dieser Studie vorab mit den zwei TKI Imatinib und Dasatinib behandelt worden, 3,1 % (n=1) mit Dasatinib und Nilotinib sowie 37,5 % (n=12) mit den drei TKI Imatinib, Dasatinib und Nilotinib (Tabelle 4-33).

In Studie AP24534-07-101 wiesen sämtliche mit Dasatinib vorbehandelten Ph+ ALL-Patienten (n=4; 100,0 %) eine Resistenz gegenüber Dasatinib auf (Tabelle 4-32), während sich in Studie AP24534-10-201 die Mehrheit der Ph+ ALL-Patienten (84,4 %) als resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib erwies (Tabelle 4-32). Ferner waren 6,3 % zu Studienbeginn gegenüber mindestens einem der beiden TKI intolerant.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde 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.

4.3.2.3.2 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 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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.

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 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Molekulares Ansprechen		Sicherheit und Verträglichkeit
		Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)	
AP24534-07-101	ja	ja	ja	ja
AP24534-10-201 (PACE)	ja	ja	ja	ja

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)
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - unerwünschte Ereignisse (UE)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (CTCAE Grade ≥ 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 [MR³]) berichtet, da es den zentralen Marker für die Feststellung von Anzeichen einer Krankheitsprogression darstellt, und bei Verlust des MMR eine Umstellung der Therapie erfolgen muss, um eine Progredienz der Erkrankung zu vermeiden [Hochhaus 2018, Hochhaus 2017b, National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN) 2020].

Der Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ wird im Gegensatz zur CML (Modul 4A) im vorliegenden Modul 4B nicht berichtet, da es sich bei der Blastenkrise um ein Endstadium der CML mit einem hohen Blastenanteil und stark reduziertem Allgemeinzustand handelt, das hinsichtlich der Symptomatik dem Zustand bei der ALL oder AML ähnlich ist.

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 Modul 4A eingehend beschrieben ist. Da jedoch im Rahmen des Reviews für die Ph+ ALL keine Daten zur Sicherheit identifiziert werden konnten, wird im Folgenden nicht weiter auf den systematischen Review eingegangen.

Da Ponatinib der derzeit einzige zugelassene 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. Die Ergebnisse der Studie AP24534-10-201 (PACE) wurden dazu für jeden Endpunkt (mit Ausnahme der einzelnen SOC und PT) und jede Krankheitsphase jeweils für Patienten mit und ohne T315I-Mutation separat dargestellt [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020a]. Aufgrund der geringen Ph+ ALL-Patientenzahl in der Studie AP24534-07-101 (N=5) wurde für diese Studie auf Subgruppenanalysen nach Mutationsstatus verzichtet. Eine Übersicht der Interaktionsterme findet sich in Tabelle 4-52. 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.

4.3.2.3.1 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 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	<p>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.</p> <p>Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>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.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis. Ergänzend wurden das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und das mediane OS (Wochen) berechnet.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Treated</i>-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
AP24534-10-201 (PACE)	<p>Als Maß für die Mortalität wurde das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, 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.</p> <p>Die Überlebensdaten wurden 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.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis. Das OS wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Ferner wurde das</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mediane OS (Wochen) berechnet.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Treated</i>-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 <i>Treated</i>-Population einbezogen, sondern separat analysiert.</p>

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 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Gesamtüberleben) in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]
Todesfälle, medianes OS			
AP24534-07-101			
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	3 (60,0) [14,7; 94,7]	11,1 [4,1; n. e.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)			
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	25 (78,1) [60,0; 90,7]	33,1 [19,0; 65,4]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]	56,5 [7,7; 108,1]
<i>mit T315I^e</i>	22	17 (77,3) [54,6; 92,2]	28,4 [17,0; 57,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000	0,1756

Endpunkt Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Patienten ohne T315I-Mutation, aber mit einer anderen Mutation. 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.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. b.: nicht berechnet; OS: Gesamtüberleben; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent/intolerant; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]</p>			

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ (Wahrscheinlichkeit Gesamtüberleben nach 24 und 48 Monaten) in den Zulassungsstudien (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Erkrankung	N ^a	Rate OS (%) [95%-KI]
Rate OS nach 24 Monaten		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	n. a.
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	15,6 [5,0; 31,6]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	30,0 [7,1; 57,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	6,5 [0,4; 25,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.

Endpunkt <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Rate OS (%) [95%-KI]
Rate OS nach 48 Monaten		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	n. b.
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	11,7 [3,0; 26,9]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	20,0 [3,1; 47,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	6,5 [0,4; 25,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Patienten ohne T315I-Mutation, aber mit einer anderen Mutation. 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. KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht berechnet; OS: Gesamtüberleben; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent/intolerant; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]</p>		

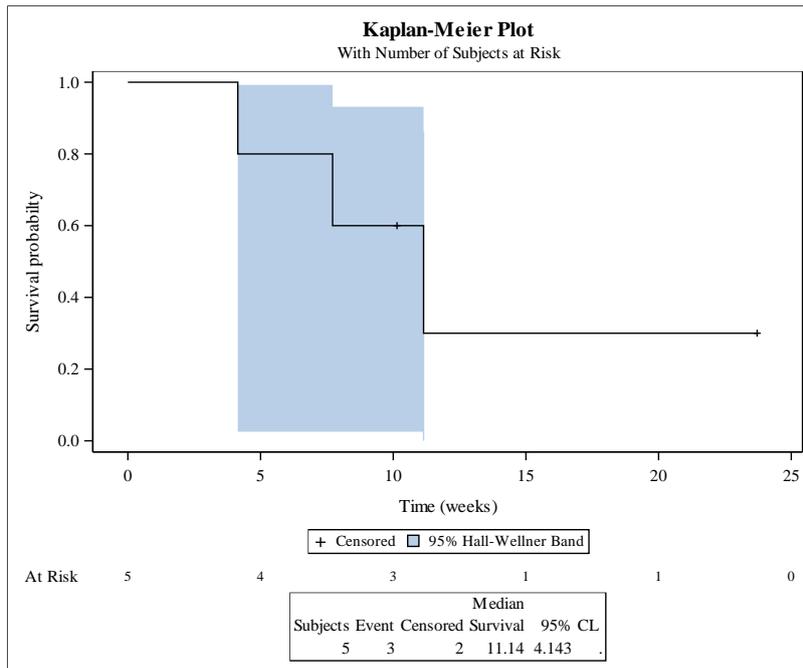


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated-Population*) – weitere Untersuchungen

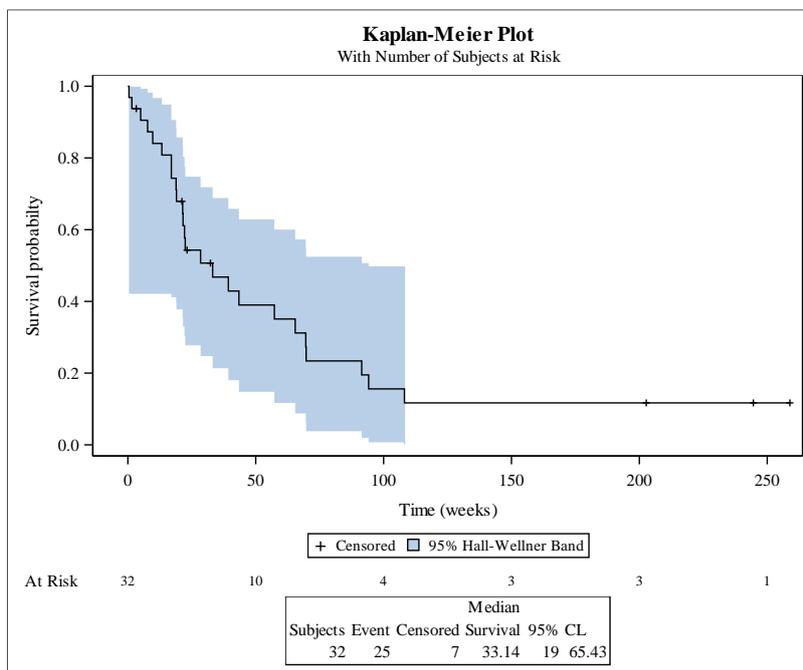


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated-Population*) – weitere Untersuchungen

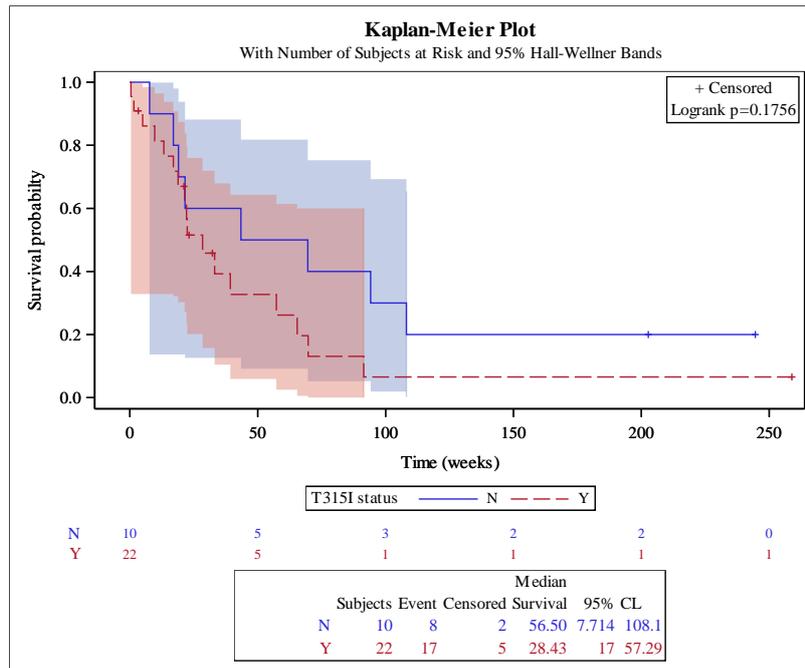


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Wochen) der Ph+ ALL-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

AP24534-07-101

In der einarmigen Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsbewertung bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Insgesamt verstarben in diesem Zeitraum drei Patienten mit Ph+ ALL (60,0 %) unter Ponatinib-Therapie. Das mediane OS lag bei 11,1 Wochen (95 %-KI [4,1; n. e.]; Tabelle 4-38).

AP24534-10-201 (PACE)

In der einarmigen Studie AP24534-10-201 (PACE) betrug der Beobachtungszeitraum maximal 96 Monate ab dem Zeitpunkt, an dem der letzte Patient einer Behandlung zugeteilt worden war. Es verstarben insgesamt 78,1 % (n=25) der Ph+ ALL-Patienten (Tabelle 4-38). Davon hatten 17 Patienten eine T315I-Mutation (entspricht 77,3 % der Patienten mit T315I-Mutation). Acht Patienten verstarben mit Ph+ ALL ohne T315I-Mutation (R/I; Tabelle 4-38).

Insgesamt wurde das Gesamtüberleben für alle Ph+ ALL-Patienten (N=32) im Median auf 33,1 Wochen geschätzt (95 %-KI [19,0; 65,4]; Abbildung 4). Für Ph+ ALL-Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) betrug das mediane Gesamtüberleben 56,5 Wochen (95 %-KI [7,7; 108,1]) und für Ph+ ALL-Patienten mit T315I-Mutation 28,4 Wochen (95 %-KI [17,0; 57,3]) (Abbildung 4). In der Ph+ ALL-Population lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 bzw. 48 Monaten bei 15,6 % (95 %-KI [5,0; 31,6]) bzw. 11,7 % (95 %-KI [3,0; 26,9]). Für Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) betrug sie 30,0 % (95 %-KI [7,1; 57,8]) bzw. 20,0 % (95 %-KI [3,1; 47,5]). Für Patienten mit T315I-Mutation lag sie zu beiden Zeitpunkten bei

6,5 % (95 %-KI [0,4; 25,4]). Die Interaktionsterme zeigten jedoch keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

4.3.2.3.2 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 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	<p>Das gute molekulare Ansprechen (<i>Major Molecular Response</i>, MMR [MR³]) war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis $\leq 0,1$ % auf der internationalen Skala (IS; d. h. $\leq 0,1$ % 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dargestellt wurden die MMR-Rate (Anzahl und Anteil an Patienten [%] mit Ereignis) sowie das korrespondierende 95 %-KI.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Treated</i>-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
AP24534-10-201 (PACE)	<p>Das gute molekulare Ansprechen (<i>Major Molecular Response</i>, MMR) war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis $\leq 0,1$ % auf der internationalen Skala (IS; d. h. $\leq 0,1$ % 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.</p> <p>Die MMR-Rate war definiert als der Anteil an Patienten, der die MMR-Kriterien mindestens einmal nach Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation erfüllte.</p> <p>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.</p> <p>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 Knochenmarkaspiration auch eine Probe zur Untersuchung des molekularen Ansprechens entnommen.</p> <p>Die letzte Probennahme erfolgte bei der Visite zum Behandlungsende innerhalb von</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>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.</p> <p>Dargestellt wurden die MMR-Rate (Anzahl und Anteil an Patienten [%] mit Ereignis) sowie das korrespondierende zweiseitige exakte 95 %-KI.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Treated</i>-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 <i>Treated</i>-Population einbezogen, sondern separat analysiert.</p>

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 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Gutes molekulares Ansprechen (MMR)“ in den Zulassungsstudien (*Treated-Population*) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)^b			
AP24534-07-101			
Ph+ ALL (gesamt)	5	1 (20,0) [0,5; 71,6]	8,1 [n. b.]
<i>ohne T315I^c</i>	1	n. b.	n. b.
<i>mit T315I^d</i>	4	n. b.	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)			
Ph+ ALL (gesamt)	32	3 (9,4) [2,0; 25,0]	n. e. [8,0; n. e.]
<i>ohne T315I (R/I)^e</i>	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]	8,0 [8,0; n. e.]
<i>mit T315I^f</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]	n. e. [8,4; n. e.]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		0,2238	0,3278
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung</p> <p>b: Patienten, für die zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) keine valide MMR-Bewertung vorlag, oder die zu diesem Zeitpunkt bereits die MMR-Kriterien erfüllten, wurden als <i>Non-Responder</i> gewertet.</p> <p>c: Patienten ohne T315I-Mutation, aber mit einer anderen Mutation.</p> <p>d: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.</p> <p>e: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.</p> <p>f: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. b.: nicht berechnet; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent/intolerant; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]</p>			

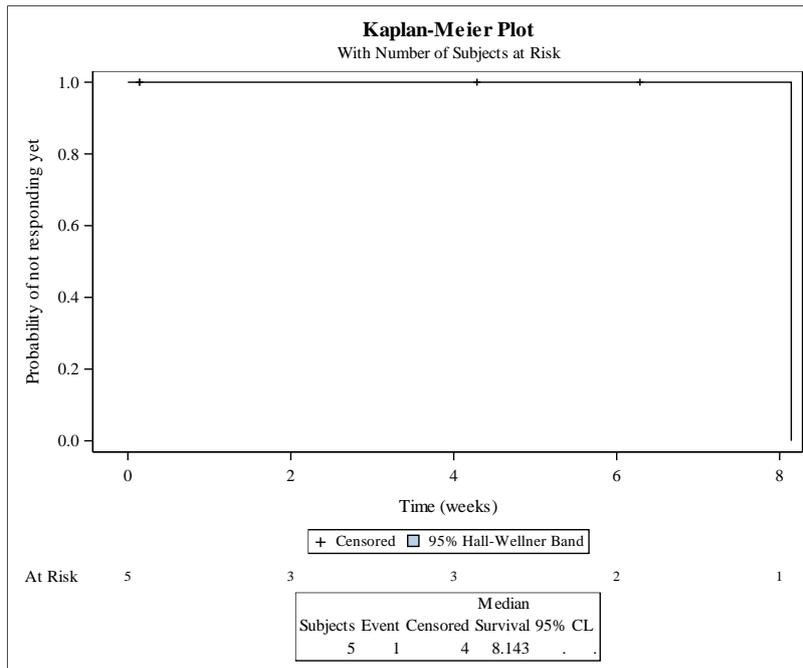


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-07-101 (*Treated-Population*) – weitere Untersuchungen

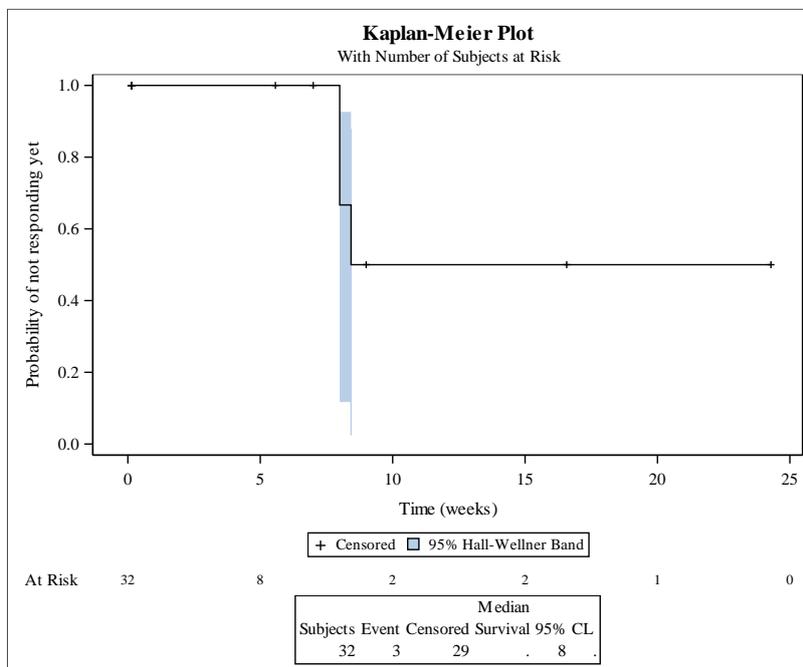


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated-Population*) – weitere Untersuchungen

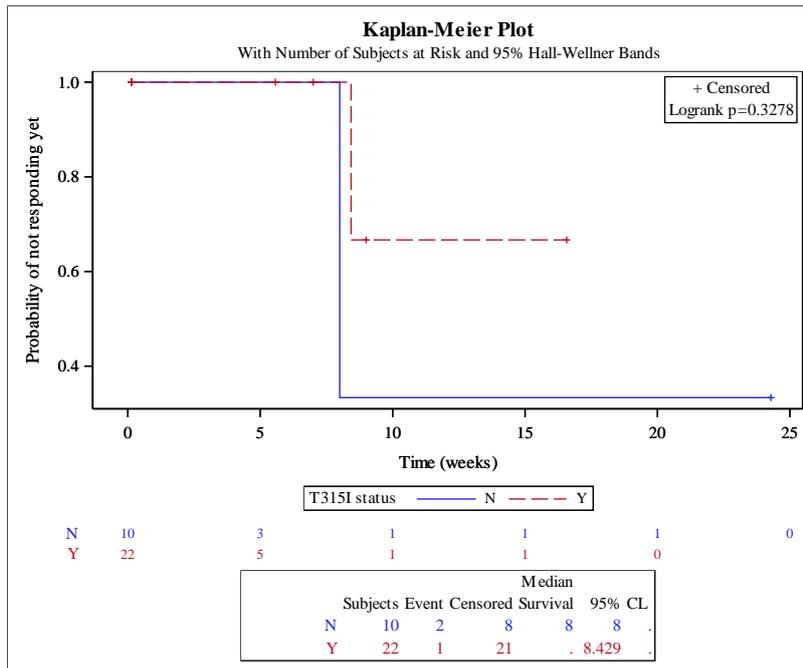


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population nach T315I-Status in Studie AP24534-10-201 (PACE; *Treated-Population*) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-42: Zeit bis zum Erreichen eines MMR (Wochen) der Ph+ ALL-Population (*Responder*) – weitere Untersuchungen

Endpunkt <i>Studie</i> Erkrankung	N ^a	Zeit bis zum Erreichen eines MMR [Median] Wochen	Spanne [Min/Max] Wochen
Zeit bis zum Erreichen eines MMR (<i>Responder</i>)			
AP24534-07-101			
Ph+ ALL (gesamt)	1	8,1	n. a.
AP24534-10-201 (PACE)			
Ph+ ALL (gesamt)	3	8,0	8,0-8,4
a: Anzahl Patienten mit MMR N: Gesamtzahl an Patienten; n. b.: nicht berechnet; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistant/intolerant; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]			

AP24534-07-101

Insgesamt erreichte ein Patient mit Ph+ ALL (20,0 %) in der *Treated*-Population ein gutes molekulares Ansprechen (MMR; Tabelle 4-41). Dieser Patient wies eine T315I-Mutation auf. Die mediane Dauer bis zum Erreichen eines MMR betrug 8,1 Wochen.

AP24534-10-201 (PACE)

In der PACE-Studie war der Anteil an Ph+ ALL-Patienten, der in der *Treated*-Population ein MMR erreichte, mit 9,4 % (n=3) geringer als in Studie AP24534-07-101 (Tabelle 4-41). Die Zeit bis zum MMR betrug bei den *Respondern* zwischen 8 und 8,4 Wochen. Von diesen drei Patienten wies einer eine T315I-Mutation auf, zwei Patienten hatten keine T315I-Mutation (R/I). Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede im MMR zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin (Tabelle 4-16).

4.3.2.3.3 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 4-43: Operationalisierung von „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	<p>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.</p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (<i>Major Molecular Response</i>, MMR [MR³]) war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis $\leq 0,1$ % auf der internationalen Skala (IS; d. h. $\leq 0,1$ % 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 der MMR mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Treated</i>-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten,</p>

Studie	Operationalisierung
AP24534-10-201 (PACE)	<p>die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Bei Patienten mit einem Verlust des Ansprechens (definiert als erster Zeitpunkt, an dem die Ansprechkriterien nicht mehr erfüllt wurden), war die Dauer definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum des Verlusts des Ansprechens – Datum des ersten Ansprechens. <p>Bei Patienten ohne Verlust des Ansprechens, war die Dauer definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum des letzten Ansprechens – Datum des ersten Ansprechens +1. <p>Das MMR war definiert als BCR-ABL:ABL-Verhältnis $\leq 0,1$ % auf der internationalen Skala (IS; d. h. $\leq 0,1$ % 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dargestellt wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten (%) mit Ereignis (Progression oder Verlust des Ansprechens), die mediane Zeit in Tagen und das korrespondierende 95 %-KI sowie die Wahrscheinlichkeit für MMR nach 6, 12 und 36 Monaten mit dem entsprechenden 95 %-KI.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Treated</i>-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 <i>Treated</i>-Population einbezogen, sondern separat analysiert.</p>

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 4-44: Ergebnisse für „Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)“ in den Zulassungsstudien (*Treated-Population*) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Wochen	Wahrschein- lichkeit für MMR nach 6 Monaten [95%-KI]	Wahrschein- lichkeit für MMR nach 12 Monaten [95%-KI]
Dauer des molekularen Ansprechens^b					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	1	1 (100,0)	4,0 [n. b.]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
<i>ohne T315I^c</i>	0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>mit T315I^d</i>	1	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	3	1 (33,3)	16,0 [n. b.]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
<i>ohne T315I (R/I)^e</i>	2	1 (50,0)	16,0 [n. b.]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
<i>mit T315I^f</i>	1	0 (0,0)	n. a.	n. a.	n. a.
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>			n. a.	n. b.	n. b.
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung;</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Patienten ohne T315I-Mutation, aber mit einer anderen Mutation.</p> <p>d: Patienten mit nachgewiesener T315I-Mutation zu Studienbeginn.</p> <p>e: Die Patienten waren resistent oder intolerant gegenüber einer vorangegangenen Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation zu Studienbeginn.</p> <p>f: Die Patienten entwickelten nach einer Behandlung mit jeglichem TKI (Dasatinib Nilotinib oder Imatinib) eine T315I-Mutation, die zu Studienbeginn nachgewiesen wurde.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMR: gutes molekulares Ansprechen; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht berechnet; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent/intolerant; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]</p>					

Endpunkt Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Wochen	Wahrschein- lichkeit für MMR nach 6 Monaten [95%-KI]	Wahrschein- lichkeit für MMR nach 12 Monaten [95%-KI]
Inc. Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]					2017d]

AP24534-07-101

Ein gutes molekulares Ansprechen wurde in Studie AP24534-07-101 von einem Patienten erreicht. Die Dauer betrug 4 Wochen (Tabelle 4-44).

AP24534-10-201 (PACE)

Ein gutes molekulares Ansprechen wurde in Studie AP24534-10-201 von drei Patienten erreicht, jedoch hatte davon nur ein Patient (ohne T315I-Mutation [R/I]) ein definiertes MMR-Ende. Dieses lag bei 16 Wochen (Tabelle 4-44). Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede im MMR zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

4.3.2.3.4 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 4-45: Operationalisierung der Endpunkte „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AP24534-07-101	<p>Folgende unerwünschten Ereignisse (UE) wurden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE]); • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE [TESAE]); • Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE]) CTCAE-Grad ≥ 3; • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (TEAE); • Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE]) von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest</i>, AESI); • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE [TESAE]) von besonderem Interesse (SAESI); • häufigste UE nach SOC und PT. <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung aufgetretene UE dargestellt (hier: <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> [TEAE]).</p> <p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen; • Reaktionen auf Überdosierung, Missbrauch, Entzug, Empfindlichkeit oder

Studie	Operationalisierung
	<p>Toxizität von Arzneimitteln;</p> <ul style="list-style-type: none"> • signifikante Veränderungen oder Anomalien gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>) 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. <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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. <p>Sämtliche weitere UE, welche die oben genannten Definitionen nicht erfüllten, wurden als nicht-SUE klassifiziert.</p> <p>Bestimmung des Schweregrades</p> <p>Der Schweregrad von UE wurde gemäß <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0</i> eingestuft. Sofern ein UE nicht in den CTCAE definiert war, stellte der Prüfarzt den Schweregrad eines UE anhand der folgenden Definitionen fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<p>Zustandes, der durch UE ausgelöst wurde.</p> <p>Nachbeobachtung und Erhebung/Dokumentation von UE</p> <p>Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage, ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Auswertung</p> <p>Sämtliche UE/SUE wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA; Version 19.0) und <i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (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.</p> <p>Ferner erfolgte eine Darstellung der UE/SUE nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class, SOC</i>) und bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term, PT</i>). 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.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Safety</i>-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
AP24534-10-201 (PACE)	<p>Folgende unerwünschten Ereignisse (UE) wurden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE]); • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE [TESAE]); • Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE]) CTCAE-Grad ≥ 3; • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (TEAE); • Unerwünschte Ereignisse (UE [TEAE]) von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest, AESI</i>); • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE [TESAE]) von besonderem Interesse (SAESI); • häufigste UE nach SOC und PT. <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung aufgetretene UE dargestellt</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>(hier: <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> [TEAE]).</p> <p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen; • Reaktionen auf Überdosierung, Missbrauch, Entzug, Empfindlichkeit oder Toxizität von Arzneimitteln; • signifikante Veränderungen oder Anomalien gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>) 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. <p>Eine Krankheitsprogression wurde nicht als UE gewertet, es sein denn, diese führte zur Hospitalisierung oder Tod.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>Ein UE wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) betrachtet, wenn mindestens eines der folgenden Bedingungen zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Sämtliche weitere UE, welche die oben genannten Definitionen nicht erfüllten, wurden als nicht-SUE klassifiziert.</p> <p>Bestimmung des Schweregrades</p> <p>Der Schweregrad von UE wurde gemäß <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0</i> eingestuft. Sofern ein UE nicht in den CTCAE definiert war, stellte der Prüfarzt den Schweregrad eines UE anhand der folgenden Definitionen fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Nachbeobachtung und Erhebung/Dokumentation von UE</p> <p>Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage, ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Auswertung</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 19.0)</i> und <i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE; Version 4.0)</i> 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.</p> <p>Ferner erfolgte eine Darstellung der UE/SUE nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class, SOC</i>) und <i>Preferred Term (PT)</i>. 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.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Safety</i>-Population. Diese umfasste sämtliche Patienten,</p>

Studie	Operationalisierung
	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.

Gesamtraten UE

Tabelle 4-46: Ergebnisse Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund UE) in den Zulassungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) – weitere Untersuchungen

Ereignis Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	5 (100,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	32 (100,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	10 (100,0) [69,2; 100,0]
<i>mit T315I^e</i>	22	22 (100,0) [84,6; 100,0]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	5 (100,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	25 (78,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	17 (77,3) [54,6; 92,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	5 (100,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	28 (87,5) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	9 (90,0) [55,5; 99,7]
<i>mit T315I^e</i>	22	19 (86,4) [65,1; 97,1]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Behandlungsabbruch aufgrund UE		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	1 (20,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Patienten ohne T315I-Mutation, die eine andere Mutation hatten. 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.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. b.: nicht berechnet; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent/intolerant; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quellen: Studienbericht AP24534-07-101 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017e], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c], Appendix 16.2.7 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b] Studienbericht AP24534-10-201 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a], Section (Abschnitt) 14 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d] Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]</p>		

AP24534-07-101

In Studie AP24534-07-101 erlitten sämtliche Ph+ ALL-Patienten (n=5) mindestens ein UE, SUE bzw. schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Tabelle 4-46). Ein Patient mit Ph+ ALL (20,0 %) brach die Behandlung aufgrund von UE ab.

AP24534-10-201 (PACE)

Bei sämtlichen Patienten der Ph+ ALL-Population (n=32) in Studie AP24534-10-201 (PACE) trat im Studienverlauf mindestens ein UE auf (Tabelle 4-46). Dabei erlitten 25 Ph+ ALL-Patienten (78,1 %) mindestens ein SUE und 28 (87,5 %) mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Die Behandlung wurde bei drei Patienten (9,4 %) der Ph+ ALL-Population aufgrund von UE abgebrochen. Davon wiesen zwei Patienten eine T315I-Mutation auf. Die Interaktionsterme zeigten jedoch keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

UE von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-47: 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 Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Arterielle Verschlüsse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Venenthrombosen/venöse Embolien		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	3 (13,6) [2,9; 34,9]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,5343
Gefäßverschlüsse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	6 (18,8) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,6367
Lebertoxizität		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	3 (60,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	5 (15,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^e</i>	22	3 (13,6) [2,9; 34,9]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,6367

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Herzversagen		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	4 (80,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	19 (59,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	6 (60,0) [26,2; 87,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	13 (59,1) [36,4; 79,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	5 (100,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	23 (71,9) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	15 (68,2) [45,1; 86,1]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,6808
Myelosuppression		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	4 (80,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	19 (59,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	8 (80,0) [44,4; 97,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	11 (50,0) [28,2; 71,8]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,1408
Ödeme und Flüssigkeitsretention		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	13 (40,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	7 (70,0) [34,8; 93,3]
<i>mit T315I^e</i>	22	6 (27,3) [10,7; 50,2]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,0494

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Hypertonie		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	1 (20,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	8 (25,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	3 (30,0) [6,7; 65,2]
<i>mit T315I^e</i>	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		0,6808
Augenerkrankungen		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	9 (28,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	4 (40,0) [12,2; 73,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		0,4072
Blutungen		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	10 (31,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	3 (30,0) [6,7; 65,2]
<i>mit T315I^e</i>	22	7 (31,8) [13,9; 54,9]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		1,0000
Pankreatitis		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,2238
Klinische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Chemische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		0,2238
Herzrhythmusstörungen		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	3 (60,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	8 (25,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	3 (30,0) [6,7; 65,2]
<i>mit T315I^e</i>	22	5 (22,7) [7,8; 45,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		0,6808
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,5343
Hypothyreose		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.
Tumorlysesyndrom		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung		

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
b: Patienten ohne T315I-Mutation, aber mit einer anderen Mutation. 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. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. b.: nicht berechnet; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin Quellen: Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]		

Tabelle 4-48: 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 Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Arterielle Verschlüsse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Venenthrombosen/venöse Embolien		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Gefäßverschlüsse		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	5 (15,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	4 (18,2) [5,2; 40,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Lebertoxizität		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.
Herzversagen		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		1,0000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		1,0000

Ereignis Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	4 (80,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	10 (31,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	4 (40,0) [12,2; 73,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	6 (27,3) [10,7; 50,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		0,6828
Myelosuppression		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	4 (80,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	8 (25,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	4 (40,0) [12,2; 73,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	4 (18,2) [5,2; 40,3]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		0,2182
Ödeme und Flüssigkeitsretention		
<i>AP24534-07-101</i>		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		1,0000
Hypertonie		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.
Augenerkrankungen		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Blutungen		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	1 (10,0) [0,3; 44,5]
<i>mit T315I^e</i>	22	2 (9,1) [1,1; 29,2]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Pankreatitis		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.
Klinische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.
Chemische Pankreatitis		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		n. b.
Herzrhythmusstörungen		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	5 (15,6) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	2 (20,0) [2,5; 55,6]
<i>mit T315I^e</i>	22	3 (13,6) [2,9; 34,9]
<i>Interaktionstest</i> <i>(p-Wert)</i>		0,6367

Ereignis Studie Erkrankung	N^a	Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	1 (4,5) [0,1; 22,8]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		1,0000
Hypothyreose		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.
AP24534-10-201 (PACE)		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I (RI)^d</i>	10	0 (0,0) [0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0) [0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.
Tumorlysesyndrom		
AP24534-07-101		
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0) [n. b.]
<i>ohne T315I^b</i>	1	n. b.
<i>mit T315I^c</i>	4	n. b.

Ereignis Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis	
		n (%)	[95 %-KI]
AP24534-10-201 (PACE)			
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	[n. b.]
<i>ohne T315I (R/I)^d</i>	10	0 (0,0)	[0,0; 30,8]
<i>mit T315I^e</i>	22	0 (0,0)	[0,0; 15,4]
<i>Interaktionstest (p-Wert)</i>		n. b.	
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Patienten ohne T315I-Mutation, aber mit einer anderen Mutation. 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.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. b.: nicht berechnet; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]</p>			

Tabelle 4-49: 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 Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
Arterielle Verschlüsse					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)
Venenthrombosen/venöse Embolien					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	3 (9,4)
Gefäßverschlüsse					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	2 (6,3)	4 (12,5)	6 (18,8)
Lebertoxizität					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4)	0 (0,0)	3 (9,4)	5 (15,6)
Herzversagen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,3)	2 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
AP24534-07-101					

Ereignis Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	19 (59,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0)	2 (40,0)	4 (80,0)	5 (100,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	12 (37,5)	2 (6,3)	14 (43,8)	23 (71,9)
Myelosuppression					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	3 (60,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	4 (80,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	17 (53,1)	0 (0,0)	17 (53,1)	19 (59,4)
Ödem und Flüssigkeitsretention					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	13 (40,6)
Hypertonie					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	3 (9,4)	0 (0,0)	3 (9,4)	8 (25,0)
Augenerkrankungen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	9 (28,1)
Blutungen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	4 (12,5)	0 (0,0)	4 (12,5)	10 (31,3)
Pankreatitis					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	3 (9,4)
Klinische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chemische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	3 (9,4)
Herzrhythmusstörungen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	3 (60,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	1 (3,1)	3 (9,4)	8 (25,0)
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,3)
Hypothyreose					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ereignis Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
Tumorlysesyndrom					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia Quellen: Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]					

Tabelle 4-50: 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 Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
Arterielle Verschlüsse					
AP24534-07-101					
<i>CP-CML</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse					
<i>AP24534-07-101</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)
Venenthrombosen/venöse Embolien					
<i>AP24534-07-101</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	2 (6,3)
Gefäßverschlüsse					
<i>AP24534-07-101</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	2 (6,3)	4 (12,5)	5 (15,6)
Lebertoxizität					
<i>AP24534-07-101</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzversagen					
<i>AP24534-07-101</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,3)	2 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
<i>AP24534-07-101</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
<i>AP24534-10-201 (PACE)</i>					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
<i>AP24534-07-101</i>					

Ereignis Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	2 (40,0)	2 (40,0)	4 (80,0)	4 (80,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	7 (21,9)	2 (6,3)	9 (28,1)	10 (31,3)
Myelosuppression					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	3 (60,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	4 (80,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	8 (25,0)	0 (0,0)	8 (25,0)	8 (25,0)
Ödem und Flüssigkeitsretention					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	2 (6,3)
Hypertonie					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutungen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	3 (9,4)
Pankreatitis					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ereignis <i>Studie</i> Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Klinische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chemische Pankreatitis					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzrhythmusstörungen					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,3)	5 (15,6)
QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)
Hypothyreose					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorlysesyndrom					
AP24534-07-101					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AP24534-10-201 (PACE)					
<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>	32	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ereignis Studie Erkrankung	N ^a	Patienten mit Ereignis			
		Grad 3 & 4, n (%)	Grad 5, n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade, n (%)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; QTcF: frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; SAESI: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse Quellen: Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]					

AP24534-07-101

Im Verlauf der Studie trat in der Ph+ ALL-Population am häufigsten das AESI „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (n=5, 100,0 %), gefolgt von den AESI „Myelosuppression“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (jeweils n=4; 80,0 %). Bei zwei Patienten mit Infektionen, vier mit Myelosuppression und einem mit einer Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes erreichte das UE einen Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes stellten auch die häufigsten schwerwiegenden AESI dar (jeweils 4 von 5 Patienten).

AP24534-10-201 (PACE)

Ein ähnliches Bild fand sich in der Studie AP24534-10-201 (PACE). Auch hier stellten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=23, 71,9 %), Myelosuppression und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils n=19; 59,4 %) die häufigsten AESI dar. Es folgten Blutungen (n=10; 31,3 %), Augenerkrankungen (n=9; 28,1 %) und Hypertonie sowie Herzrhythmusstörungen (jeweils n=8; 25,0 %).

43,8 % der AESI „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (n=14), 53,1 % der AESI „Myelosuppression“ und 6,3 % der AESI „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ wiesen einen Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE auf.

Nur bei einem der Interaktionsterme zeigte sich eine Signifikanz (AESI - Ödem und Flüssigkeitsretention). Diese fand sich jedoch nicht beim entsprechenden SAESI. In der Zusammenschau ist bei den AESI damit von keiner relevanten Effektmodifikation für Patienten mit T315I-Mutation auszugehen.

UE nach Organsystemen und Einzelereignissen

Die Darstellung der Endpunkte UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie AESI bzw. SAESI jeweils nach SOC und PT erfolgt in einem separaten Anhang zu Modul 4.

4.3.2.3.5 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].

Da Ponatinib der einzige derzeit zugelassene wirksame TKI bei Patienten mit einer T315I-Mutation ist, wurden die Ergebnisse der Studie AP24534-10-201 (PACE) in Analogie zum Vorgehen in Modul 4A für jeden Endpunkt (mit Ausnahme der einzelnen SOC und PT) jeweils für alle Patienten sowie Patienten mit und ohne T315I-Mutation separat dargestellt (Tabelle 4-51) [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020a]. Aufgrund der geringen Ph+ ALL-Patientenzahl in der Studie AP24534-07-101 (N=5) wurde für diese Studie auf Subgruppenanalysen nach Mutationsstatus verzichtet. Eine Übersicht der Interaktionsterme findet sich in Tabelle 4-52.

Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	T315I-Mutationstatus
Todesfälle	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Medianes OS	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Behandlungsabbruch aufgrund UE	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
AESI	
AP24534-07-101	n. d.
AP24534-10-201 (PACE)	●
Schwerwiegende AESI	
AP24534-07-101	n. d.
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.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-52 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.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in der Zulassungsstudie AP24534-10-201 (PACE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Effektmodifikator T315I-Mutationsstatus (*Treated*-Population) – weitere Untersuchungen

Endpunkte	T315I-Mutationsstatus (p-Wert)
Todesfälle zu Studienende	1,0000
Medianes OS	0,1756
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	0,2238
Zeit bis zum guten molekularen Ansprechen (MMR)	0,3278
Dauer des guten molekularen Ansprechens (MMR)	n. a.
Unerwünschte Ereignisse (UE)	n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	1,0000
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,0000
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,0000
AESI - Arterielle Verschlüsse	1,0000
AESI - Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	1,0000
AESI - Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	1,0000
AESI - Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	1,0000
AESI - Venenthrombosen/venöse Embolien	0,5343
AESI - Gefäßverschlüsse	0,6367
AESI - Lebertoxizität	0,6367
AESI - Herzversagen	1,0000
AESI - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,0000
AESI - Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,6808
AESI - Myelosuppression	0,1408
AESI - Ödem und Flüssigkeitsretention	0,0494
AESI - Hypertonie	0,6808
AESI - Augenerkrankungen	0,4072

Endpunkte	T315I-Mutationstatus (p-Wert)
AESI - Blutungen	1,0000
AESI - Pankreatitis	0,2238
AESI - Klinische Pankreatitis	n. b.
AESI - Chemische Pankreatitis	0,2238
AESI - Herzrhythmusstörungen	0,6808
AESI - QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)	0,5343
AESI - Hypothyreose	n. b.
AESI - Tumorlysesyndrom	n. b.
SAESI - Arterielle Verschlüsse	1,0000
SAESI - Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	n. b.
SAESI - Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	1,0000
SAESI - Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	1,0000
SAESI - Venenthrombosen/venöse Embolien	1,0000
SAESI - Gefäßverschlüsse	1,0000
SAESI - Lebertoxizität	n. b.
SAESI - Herzversagen	1,0000
SAESI - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1,0000
SAESI - Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,6828
SAESI - Myelosuppression	0,2182
SAESI - Ödem und Flüssigkeitsretention	1,0000
SAESI - Hypertonie	n. b.
SAESI - Augenerkrankungen	n. b.
SAESI - Blutungen	1,0000
SAESI - Pankreatitis	n. b.
SAESI - Klinische Pankreatitis	n. b.
SAESI - Chemische Pankreatitis	n. b.
SAESI - Herzrhythmusstörungen	0,6367
SAESI - QT-Verlängerung (QTcF-Verlängerung >450 msec)	1,0000
SAESI - Hypothyreose	n. b.
SAESI - Tumorlysesyndrom	n. b.
Anmerkung: Der <i>Fisher's exact test</i> wurde nicht durchgeführt, wenn in beiden Gruppen Häufigkeiten von 0 % oder 100 % auftraten.	
AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MMR: gutes molekulares Ansprechen; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht berechnet; OS: Gesamtüberleben; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; QTcF:	

Endpunkte	T315I-Mutationstatus (p-Wert)
frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T315I: Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin; UE: unerwünschtes Ereignis Zusatzanalysen AP24534-07-101 und AP24534-10-201 [Incyte Biosciences Germany GmbH. 2020b]	

Bei lediglich einem Endpunkt (AESI - Ödem und Flüssigkeitsretention) trat eine statistisch signifikante Interaktion in der Subgruppenkategorie T315I-Mutationsstatus auf. Hier hatten sich bei 70,0% (95 %-KI [34,8; 93,3]) der Patienten ohne T315I-Mutation (R/I), jedoch nur bei 27,3% (95 %-KI [10,7; 50,2]) der Patienten mit T315I-Mutation Ereignisse gezeigt. Beim entsprechenden SAESI zeigte sich keine Signifikanz.

Dieser Unterschied kann ein Zufallsbefund sein, aus den geringen Patientenzahlen oder aus den Unterschieden in den Patientencharakteristika von Patienten mit T315I-Mutation vs. Patienten ohne T315I-Mutation (R/I) resultieren (u. a. medianes Alter 63,0 vs. 53,5 Jahre; Tabelle 4-33). Allerdings finden sich bei den weiteren Endpunkten keine signifikanten Interaktionen, sodass davon auszugehen ist, dass die Therapieeffekte bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation vergleichbar sind.

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	<p>Protokoll der Studie</p> <p>ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2015 Study Protocol, Amendment 7, V 7.0, 03 April 2015 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015a]</p> <p>Dokumentation der statistischen Methoden (SAP)</p> <p>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. 2017f]</p> <p>Studienberichte der Studie</p> <p>ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2017</p>

Studienbezeichnung**Quelle**

Final Clinical Study Report (CSR)

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. 2017e]

CSR: Section 14 Tables, Figures and Graphs referred to but not included in the text; Executed: 17 NOV 2016 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017c]

CSR: Appendix 16.2.7 Adverse Event Listings (each patient); Document Date: 21 April 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b]

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]

Abstracts:

Talpaz M, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby DL, et al. Four-year minimum follow-up of ongoing patients (pts) with

Studienbezeichnung	Quelle
	<p>chronic-phase chronic myeloid leukemia (<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>) in a phase 1 trial of ponatinib (PON). <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2015; 33 (15_suppl): 7047-7047 [Talpez 2015]</p> <p>Talpez 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2014;32(15_suppl):7078-7078 [Talpez 2014]</p>
AP24534-10-201	<p>Protokoll der Studie</p> <p>ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2015 Study Protocol, Amendment 5 Protocol Version 6.0 – 03 April 2015 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015b]</p> <p>Dokumentation der statistischen Methoden (SAP)</p> <p>ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2014 Data handling methods for statistical analyses</p> <p>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]</p> <p>Studienberichte der Studie</p> <p>ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 2017 Clinical Study Report Update</p> <p>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. 2017a]</p> <p>CSR: Section 14 Tables, Figures and Graphs referred to but not included in the text; Executed: 09 MAY 2017 [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017d]</p> <p>Studienregistereinträge</p> <p>ClinicalTrials.gov: NCT01207440 [ClinicalTrials.gov 2019b]</p> <p>EU Clinical Trials Register:</p>

Studienbezeichnung**Quelle**

2010-020414-28 [EU Clinical Trials Register 2019]

Publikationen

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, 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 [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]

3-Jahres-Daten:

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]

4-Jahres-Daten:

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:*

Studienbezeichnung	Quelle
	60-61 [Cortes 2016]
	Cortes JE, Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, 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 (<i>Ph+ ALL (gesamt)</i>). Haematologica. Conference: 22 nd congress of the european hematology association. Spain 2017; 102: 236-237 [Cortes 2017]

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 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, 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.

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

Für Ph+ ALL-Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien oder mit T315I-Mutation stehen, ausgenommen von einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT) oder - bei selektierten Patientengruppen - Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten und Gentherapie keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Eine allogene Stammzelltransplantation ist dabei nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar.

Für die potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation sind in der Literatur Zehnjahres-Überlebensraten von 54 % bei Patienten in erster kompletter Remission (CR) bei HLA-kompatiblen Geschwisterspendern beschrieben [Laport 2008]. Diese ist jedoch einerseits abhängig vom Vorhandensein eines geeigneten Spenders, und andererseits limitieren Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität aufgrund der Toxizität dieser Behandlungsoption die Anzahl an Patienten, welche dieses Verfahren erhalten können [Fielding 2011]. Diese therapeutische Option ist daher nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar. Zusätzlich ist die allogene Stammzelltransplantation nicht ausschließlich kurativ, da auch nach diesem invasivem Verfahren bei einigen Patienten eine minimale Resterkrankung nachweisbar ist. In diesem Fall wird die weitere Gabe eines TKI empfohlen [Gökbuget 2018]. Wenn die Patienten zu diesem Zeitpunkt eine T315I Mutation

haben, kann gemäß Fachinformation hier Ponatinib als einzig zugelassener, wirksamer TKI zum Einsatz kommen.

Gerade für diese Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf zur effektiven Behandlung ihrer Erkrankung. Das Gleiche gilt für Patienten mit Intoleranz gegenüber Dasatinib und Patienten, für die die Behandlung mit Imatinib keine geeignete Therapieoption darstellt.

Ponatinib wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuten Lymphoblastenleukämie, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, zugelassen. Dadurch steht in dieser Indikation mit Ponatinib ein Medikament zur Verfügung, das Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine Option bietet, zusätzliche Lebenszeit zu gewinnen. Das gilt für die Patienten, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, in besonderem Maße. Die meisten der durch Ponatinib verursachten Nebenwirkungen sind therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum der anderen zugelassenen TKI.

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben lag bei den stark vorbehandelten Patientenkollektiven in der Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 bei 11,1 Wochen (95 %-KI [4,1; n. e.]) und in der einarmigen Studie AP24534-10-201 (PACE) bei 33,1 Wochen (95 %-KI [19,0; 65,4]). Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin (Tabelle 4-16).

Morbidität

Die Wirksamkeit von Ponatinib wurde anhand des guten molekularen Ansprechens (MMR) erhoben. Insgesamt erreichten in Studie AP24534-07-101 ein Patient (20,0 %; 95 %-KI [0,5; 71,6]) und in der AP24534-10-201 (PACE) drei Patienten (9,4 %; 95 %-KI [2,0; 25,0]) ein MMR. Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Sicherheit und Verträglichkeit

Sowohl in Studie AP24534-07-101 als auch in Studie AP24534-10-201 (PACE) erlitten sämtliche Patienten im Beobachtungszeitraum mindestens ein UE. Ferner traten SUE bei 100,0 % (AP24534-07-101; n=5) bzw. 78,1 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=25) und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 bei 100,0 % (AP24534-07-101; n=5) bzw. 87,5 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=28) der Ph+ ALL-Patienten auf. Insgesamt brachen jedoch nur wenige Patienten die Studie aufgrund von UE ab: 1 Patient (20,0 %) in Studie AP24534-07-101 und 3 Patienten (9,4 %) in Studie AP24534-10-201 (PACE). Am häufigsten traten in beiden Studien die AESI „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Myelosuppression“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf. Nur einer der 48 berechneten Interaktionsterme zeigte

eine Signifikanz (AESI - Ödem und Flüssigkeitsretention). Damit liegt für Patienten mit T315I-Mutation auch zu Sicherheitsendpunkten keine relevante Effektmodifikation vor.

Zusammenfassende Bewertung

Die Zusammenschau der positiven Effekte in den Bereichen Mortalität sowie Morbidität belegt den beträchtlichen Zusatznutzen von Ponatinib. Es stellt für die schwer vorbehandelten Patienten ohne vielfältige Behandlungsmöglichkeiten eine wichtige lebensverlängernde medikamentöse Therapieoption dar. Für Patienten mit einer T315I-Mutation ist Ponatinib darüber hinaus die einzige zugelassene medikamentöse Therapie.

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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosompositiver 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.	beträchtlich

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 AP24534-10-201 und AP24534-10-201 (PACE) bestimmt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b].

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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

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.

sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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. SAP 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.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Study Protocol AP24534-07-101 (CSR Appendix 16.1.1): Amendment 7 V 7.0 03 April 2015; 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. 2015a.
5. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Study Protocol AP24534-10-201: Amendment 5 Protocol Version 6.0 – 03 April 2015; A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 2015b.
6. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Update AP24534-10-201: 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 (Database extraction: 06 February 2017). 2017a.
7. ARIAD Pharmaceuticals Inc. CSR Appendix 16.2.7 (AP24534-07-101): Adverse Event Listings (each patient); 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. 2017b.
8. ARIAD Pharmaceuticals Inc. CSR 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. 2017c.
9. ARIAD Pharmaceuticals Inc. CSR Section 14 (AP24534-10-201), A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) 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. 2017d.
10. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report (CSR) 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. 2017e.
11. ARIAD Pharmaceuticals Inc. SAP AP24534-07-101: Data handling methods for statistical analyses, 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. 2017f.
12. 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.

13. ClinicalTrials.gov. NCT00660920 (Studie AP24534-07-101): Safety Study of AP24534 to Treat Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematological Malignancies; Sponsor: Ariad Pharmaceuticals (aufgerufen am 16.09.2019). May 16, 2018.2019a. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00660920?term=NCT00660920&rank=1>.
14. ClinicalTrials.gov. NCT01207440 (Studie AP24534-10-201): Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (PACE); Sponsor: Ariad Pharmaceuticals (aufgerufen am 16.09.2019). February 5, 2019.2019b. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01207440>.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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. 2016. Copenhagen, Denmark, June 9 – 12, 2016: 21st Congress of the European Hematology Association.
21. 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).
22. Dietrich, E. S.; Schneck, V.; Keksel, C.; Saussele, S.; Schoenborn-Kellenberger, O. et al. 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. 2020.
23. 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.
 24. 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. (aufgerufen am 16.09.2019). 2019. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020414-28>.
 25. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR), Iclusig[®] (Ponatinib). 2013.
 26. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). Public summary of opinion on orphan designation 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 acute lymphoblastic leukaemia (EU/3/09/715), 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/3/09/715-public-summary-opinion-orphan-designation-benzamide-3-2-imidazo12-bpyridazin-3-ylethynyl-4_en.pdf (aufgerufen am 02.07.2019).
 27. Fielding, A. K. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 231-237.
 28. 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.
 29. 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-Pirfenidon; vom 15. März 2012. 2012a. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf.
 30. 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.
 31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.

52. 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.
53. 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.
54. Hochhaus, A.; Baerlocher, G.; Brümmendorf, T.; Le Coutre, P.; Metzler, M. et al. Onkopedia Chronische Myeloische Leukämie (CML) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: Juni 2018). 2018.
55. 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.
56. 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* 2017b; 28(suppl_4): iv41-iv51.
57. 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; Version 1.1, Datum: 10.01.2020. 2020a.
58. Incyte Biosciences Germany GmbH. Statistische Analyse zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Ponatinib (Iclusig®). 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; Stand: 26.05.2020. 2020b.
59. 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).

60. Kompetenznetz Leukämien. Karnofsky-Index und ECOG-Status; letzte Änderung: 21.05.2015 (aufgerufen am 16.10.2019). 2019. https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/.
61. Laport, G. G.; Alvarnas, J. C.; Palmer, J. M.; Snyder, D. S.; Slovak, M. L. et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008; 112(3): 903-909.
62. 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.
63. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2020 – February 20, 2020. 2020.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. von Elm, E.; Altman, D. G.; Egger, M.; Pocock, S. J.; Gotsche, 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.

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 4-54 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 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

AP24534-07-101

Tabelle 4-54 (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, rezidierten oder refraktären Blutkreberkrankungen, 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 Plasmakonzentration 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CML oder anderen refraktären Blutkreberkrankungen.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Untersuchung der Sicherheit von Ponatinib bei Patienten mit resistenten/refraktären Blutkreberkrankungen; • die Beschreibung der Anti-Tumor-Aktivität von Ponatinib bei Patienten mit refraktären Blutkreberkrankungen; • 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. <p>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.</p>
Methoden		
4	<p>Studiendesign</p> <p>Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel</p>	<p>Es handelte sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit von oral verabreichtem Ponatinib, bei Patienten mit fortgeschrittenen Blutkreberkrankungen, einschließlich CML-Patienten, die auf verfügbare Therapien nicht angesprochen hatten.</p> <p>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 De-eskalation 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 Kreberkrankung.</p> <p>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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>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</p>	<p>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.</p> <p>Die Analyse der Daten erfolgte basierend auf dem Datenstand (<i>final data cut-off</i>) vom 18.10.2016.</p> <p>Die Studie wurde am 31.05.2016 (letzter Patient, letzte Visite) abgeschlossen.</p> <p>Der erste klinische Studienbericht (CSR, <i>Clinical Study Report</i>) 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.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	<p>Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung</p>	<p>Selektion der Studienpopulation</p> <p>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.</p> <p>Die Prüfarzte 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.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Sämtliche der folgenden Einschlusskriterien mussten für die Studienteilnahme erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der CML oder myeloproliferative Erkrankungen; AML; ALL, insbesondere Patienten mit BCR-ABL-Translokation (Ph+); myelodysplastisches Syndrom (MDS); MM oder chronische lymphatische Leukämie (CLL).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit zur Erteilung einer schriftlichen Einwilligung; • <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status</i> ≤2; • Körperoberfläche (BSA, <i>Body Surface Area</i>) ≥ 1,5 m² (ausschließlich erste Kohorte); • minimale Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten; • adäquate Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin <1,5-fach der oberen Normgrenze (ULN, <i>Upper Limit of Normal</i>) der entsprechenden Einrichtung; • adäquate Leberfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin <1,5-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung; ○ Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) <2,5-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung (<5-fach der ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen); ○ 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. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 >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 <i>Graft-Versus-Host Disease</i> (GvHD) oder durch GvHD benötigte immunsuppressive Therapie; • primäre maligne Tumore während der letzten 3 Jahre vor Studienteilnahme (ausgenommen nicht-melanomischer Hautkrebs oder Zervixcarcinom <i>in situ</i>); • 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 Knochenmarksbiospie) innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Ponatinib-Therapie. <p>Nachbeobachtung</p> <p>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.</p> <p>Die Nachbeobachtung eines Patienten dauerte etwa 30 Tage ab dem Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten erhoben werden.</p> <p>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.</p>
6b	Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	Nicht zutreffend.
7	Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	<p>Endpunkte</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Bestimmung der MTD bzw. der empfohlenen Dosis für oral verabreichtes Ponatinib.</p> <p><u>Definition der MTD und DLT</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, Überempfindlichkeitsreaktionen), ausgenommen Alopezie. • Anteil verpasster Dosen: $\geq 25\%$ der geplanten Ponatinib-Dosen im Verlauf von 28 Tagen aufgrund von UE im ersten Zyklus. • Febrile Neutropenie (das Auftreten einer absoluten Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{L}$ in Kombination mit einer Temperaturerhöhung auf $> 101^\circ\text{F}$), 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. <ul style="list-style-type: none"> ○ <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 (<i>Baseline</i>) bei $\geq 75 \times 10^9/l$ bzw. die Neutrophilenzahl bei $\geq 2,0 \times 10^9/l$ lag. Für Patienten, welche zu Studienbeginn eine geringe Blutplättchen- oder Neutrophilenzahl aufwiesen, war die DLT definiert als anhaltende Anzahl an Blutplättchen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Neutrophilen von <75% des Wertes zu Studienbeginn, bis einschließlich Tag 28</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <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 von <5% aufweisen. <p>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.</p> <p>Folgende Endpunkte wurden gemäß den etablierten und publizierten Kriterien für die jeweilige zugrundeliegende Blutkreberkrankung erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestes Ansprechen, • hämatologisches Ansprechen, • zytogenetisches Ansprechen sowie • molekulares Ansprechen. <p>Sicherheit</p> <p>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 <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA Version 19.0) kodiert.</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von körperlichen Untersuchungen, Zwischenanamnese und labortechnischen Untersuchungen bewertet. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> 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.</p>
8	<p>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</p>	<p><u>Kriterien für die Bewertung der Wirksamkeit</u></p> <p>Die vorläufige antileukämische Wirkung von Ponatinib wurde alle zwei Zyklen gemäß der etablierten und publizierten Kriterien für die jeweilige zugrundeliegende Blutkreberkrankung 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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Kriterien für die Bewertung der Pharmakokinetik</u></p> <p>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.</p> <p><u>Kriterien für die Bewertung der Pharmakodynamik</u></p> <p>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.</p> <p><u>Kriterien für die Bewertung der Sicherheit</u></p> <p>Die Sicherheitsbewertungen umfassten routinemäßige körperliche Untersuchungen, umfassende klinische Laborbewertungen, kardiale Funktionstests und Zwischenanamnese.</p>
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	<p>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 Blutkrebskrankungen. Daher wurden für diese Studie keine formalen Berechnungen des Stichprobenumfangs durchgeführt. Der Stichprobenumfang wurde basierend auf klinischen Aspekten anstelle von statistischen Überlegungen festgelegt.</p> <p>Geplant war, dass etwa 100 Patienten in 5 bis 10 Studienzentren an der Studie teilnahmen.</p>
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	<p>Quantitative Variablen (<i>Baseline</i>-Charakteristika [inkl. demografische Daten, Vortherapie, Krankheitsgeschichte, ECOG PS sowie weitere <i>Baseline</i>-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.</p> <p>Vitalparameter zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) und klinisch signifikante Veränderungen wurden mittels deskriptiver Statistiken beschrieben.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von	<p>Analysepopulationen</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Die <i>Safety</i>-Population umfasste sämtliche Patienten, die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Confounding verwendet wurden	<p>mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p><u>DLT-Population</u></p> <p>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.</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p>Die vorläufigen anitileukämischen Wirksamkeitsanalysen erfolgten auf Basis von Patienten der <i>Safety</i>-Population mit der Diagnose CML, Ph+ ALL oder AML.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Exposition gegenüber der Studienmedikation und die Gründe für einen Therapieabbruch wurden tabellarisch dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>Vitalparameter zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) und klinisch signifikante Veränderungen wurden mittels deskriptiver Statistiken beschrieben.</p> <p>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.</p> <p>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 dienen 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).</p> <p>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 <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA Version 19.0) kodiert, pro Patient aufgelistet und anhand des Zusammenhangs zur Studienbehandlung (möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv in Zusammenhang zur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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	<p>Die Variablen zur vorläufigen antileukämischen Wirkung wurden stratifiziert nach folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit seit Diagnose, • vorherige Exposition gegenüber Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib, • BCR-ABL-Mutationsstatus, • Anfangsdosis und • Dosis, bei der ein Ansprechen erreicht wurde. <p>Zur Bewertung von Unterschieden in den Ergebnissen zwischen den verschiedenen Subgruppen wurde der <i>Fisher's Exact Test</i> durchgeführt.</p>
12c	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	<p>Handhabung der Daten</p> <p>Im Fall fehlender Daten, die für die Auswertung von wichtigen Analysevariablen erforderlich waren, wurden folgende Imputationen und Konventionen für die Datenhandhabung umgesetzt:</p> <p><u>Datum der Erstdiagnose, Daten der vorherigen Krebstherapie:</u> 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.</p> <p><u>Vollständiges/gutes hämatologisches Ansprechen zu Studienbeginn (Baseline):</u> Dieses wurde anhand von hämatologischen Labordaten und basierend auf Bewertungen der extramedullären Erkrankung ermittelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlte die Bewertung der extramedullären Erkrankung (einschließlich der Bestimmung von Hepatomegalie und Milzomegalie), so wurde die Angabe „kein Hinweis auf eine extramedulläre Erkrankung“ imputiert. • 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. <p><u>Datum der Auflösung von UE:</u> 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten, die noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurde das Datum des Datenschnitts verwendet (23.03.2012). • Für Patienten, die verstarben, wurde das Todesdatum verwendet. • Für Patienten, welche die Studienbehandlung abbrachen, von denen nicht bekannt war, dass sie tot waren, wurde das Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>plus 30 Tage verwendet.</p> <p><u>Zusammenhang von UE mit der Studienmedikation:</u> Fehlten Angaben hinsichtlich eines Zusammenhangs zur Studienmedikation, so wurde mindestens die Angabe „wahrscheinlich in Zusammenhang stehend“ imputiert.</p> <p><u>Baseline-Werte</u> Generell wurde der letzte Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation als <i>Baseline</i>-Wert herangezogen.</p>
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 <i>Follow-up</i> -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	<p>a) Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden: N=81 (100%)</p> <p>b) Anzahl an Patienten, die in <i>Safety</i>-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%)</p> <p>c) 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%)</p> <p>*Prozentualer Anteil an Patienten, der nach Zuteilung in eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte und somit in die <i>Safety/Treated</i> -Population eingeschlossen wurde. **Sämtliche AML-Patienten wurden erst in die Studie eingeschlossen, nachdem die MTD bereits bestimmt worden war. Daher wurde Kohorte 9 nicht in die DLT-Population eingeschlossen.
13b	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	Gesamte Studienpopulation a) Anzahl an Patienten, die aus der <i>Safety</i> -Population ausgeschlossen wurden: n=0 (0%) b) Anzahl an Patienten, die aus der <i>DLT</i> -Population ausgeschlossen wurden: n=20 (24,7%) – administrative Gründe: n=28 (34,6%) – unerwünschtes Ereignis: n=20 (24,7%) – Krankheitsprogression: n=17 (21,0%) – Tod: n=9 (11,1%) – Rücknahme der Einwilligungserklärung: n=6 (7,4%) – <i>Lost-to-Follow-up</i> : 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)										Total N=81 n (%)
	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 ^b) N=12 n (%)	10 (60 mg ^a) N=6 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.

^aOver the course of the study, patients transitioned from capsule to tablet dosage form.

AML=acute myeloid leukemia, D/C=discontinued, DLT=dose-limiting toxicity.

^b Tablet formulation.

^c 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.

^d Dosed patients only.

Abbildung 10: Übersicht zum Patientenfluss der Studie AP24534-07-101

AP24534-10-201

Tabelle 4-55 (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	<p>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.</p> <p>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 (<i>Follow-up</i>) verlängert, um eine zusätzliche Erfassung von Langzeitsicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu ermöglichen.</p>
3	Zielsetzungen Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	<p>Primäres Studienziel</p> <p>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.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die weitere Charakterisierung der antileukämischen Aktivität von Ponatinib bei jenen Patienten mit Nachweisen mittels klinischen Ansprechens, molekularen Ansprechens und klinischen Behandlungsergebnissen; • die Charakterisierung des molekulargenetischen Status der Patienten; • die Untersuchung der Sicherheit von Ponatinib bei diesen Patienten.
Methoden		
4	Studiendesign Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) resistent oder intolerant gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib waren oder 2) eine T315I-Mutation (BCR-ABL) infolge einer TKI-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie entwickelt hatten.</p> <p>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.</p> <p>Behandlungsgruppen</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden auf Basis ihres Erkrankungsstadiums, des Vorliegens von Intoleranzen bzw. Resistenzen gegenüber Dasatinib oder Nilotinib oder des Vorliegens einer T315I-Mutation in sechs Kohorten (A-F) eingeteilt.</p>
5	<p>Rahmen</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>Der erste Patient wurde am 21.09.2010 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient am 04.10.2011.</p> <p>Die Analyse der Daten erfolgte basierend auf dem Datenschnitt (<i>final data cut-off</i>) vom 06.02.2017.</p> <p>Die Studie wurde am 31.08.2017 (letzter Patient, letzte Visite) abgeschlossen.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungsdauer für alle eingeschlossenen Studienteilnehmer (<i>Safety-Population</i>) betrug 37,3 (Spanne: 0,1 bis 73,1) Monate, was insgesamt einer Exposition von 981,05 Patientenjahren entspricht.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie waren zuvor basierend auf drei Datenextraktionen in entsprechenden Studienberichten (CSR) veröffentlicht worden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CSR vom 13. Juli 2012; Datenschnitt vom 27. April 2012 2. CSR vom 23. Juni 2014; Datenschnitt vom 06. Januar 2014 3. CSR vom 21. Januar 2016; Datenschnitt vom 03. August 2015
6	Studienteilnehmer	
6a	<p>Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung</p>	<p>Selektion der Studienpopulation</p> <p>Die Studie wurde an Patienten mit CML (CP, AP oder BP) oder Ph+ ALL gemäß Definition des Studienprotokolls durchgeführt [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015a]. Die Patienten waren entweder:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) resistent oder intolerant gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib oder 2) hatten eine BCR-ABL T315I-Mutation. <p>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.</p> <p>Einschlusskriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1. Bei den Patienten musste eine CML in jeglicher Phase (CP, AP oder BP eines jeden Phänotyps) oder Ph+ ALL vorliegen.</p> <p>a. Alle Patienten mussten eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks mit konventioneller Bänderung innerhalb von 42 Tagen vor Beginn der Behandlung durchführen lassen.</p> <p>b. Es war eine Untersuchung von mindestens 20 Metaphasen erforderlich; bei Vorliegen von weniger als 20 Metaphasen war eine Wiederholung der Untersuchung des Knochenmarkspirats notwendig.</p> <p>Die Patienten mussten entweder Kriterium 2 oder 3 erfüllen:</p> <p>2. Vorhergehende Behandlung mit und resistent oder intolerant gegenüber entweder Dasatinib oder Nilotinib:</p> <p>2.1 <u>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:</p> <p>a. 3 Monate nach Beginn der Therapie: kein zytogenetisches Ansprechen (>95 % Ph+) oder Nichterreichen eines vollständigen hämatologischen Ansprechens (CHR);</p> <p>b. 6 Monate nach Beginn der Therapie: weniger als ein geringes zytogenetisches Ansprechen (>65 % Ph+);</p> <p>c. 12 Monate nach Beginn der Therapie: weniger als ein partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR; >35 % Ph+);</p> <p>d. zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen ohne vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR);</p> <p>e. zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung einer neuen klonalen Variante bei fehlendem CCyR.</p> <p>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;</p> <p>g. zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Progression der Erkrankung (zu AP-CML oder BP-CML).</p> <p>2.2 <u>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:</p> <p>a. 3 Monate nach Beginn der Therapie: Nichterreichen eines guten hämatologischen Ansprechens (MaHR);</p> <p>b. zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Rückgang eines MaHR, bestätigt in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens vier Wochen;</p> <p>c. zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>neuer BCR-ABL-Mutationen ohne Vorliegen eines MaHR.</p> <p>2.3 <u>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 ohne Vorliegen eines MaHR. <p>2.3 Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib war definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. <u>nicht-hämatologische Intoleranz</u>: Patienten mit Grad 3 oder 4-Toxizität während der Therapie oder mit anhaltender Toxizität Grad 2, die auf ein optimales Management nicht ansprechen 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. <u>hämatologische Intoleranz</u>: 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. <p>HINWEIS: Wengleich die oben genannten Kriterien ein Therapieversagen direkt nach Einsatz von Dasatinib oder Nilotinib beschreiben (vorwiegend gemäß [Baccarani 2009]), [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.</p> <p>ODER</p> <p>3. Entwicklung einer T315I-Mutation nach jeglicher TKI-Therapie</p> <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Patienten mit T315I-Mutation nach jeglicher TKI-Therapie mussten nicht mit Dasatinib oder Nilotinib behandelt worden sein; 3.2 CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation, die ein geringeres Ansprechen als ein CCyR (>0 % Ph+)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zeigen;</p> <p>3.3 Patienten mit AP-CML, BP-CML oder Ph+ ALL und T315I-Mutation, die weniger als ein MaHR aufweisen;</p> <p>3.4 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.</p> <p>Patienten mussten für die Eignung zum Einschluss in die Studie alle der übrigen Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. ≥ 18 Jahre alt; 5. Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung; 6. <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status</i> ≤ 2; 7. minimale Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten; 8. adäquate Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin $< 1,5$-fach der oberen Normgrenze (ULN, <i>Upper Limit of Normal</i>) der entsprechenden Einrichtung; 9. Adäquate Leberfunktion definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. Gesamtbilirubin $< 1,5$-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung; b. Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) $< 2,5$-fach der ULN der entsprechenden Einrichtung (< 5-fach der ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen); c. Prothrombinzeit $< 1,5$-faches der ULN. 10. Normaler Pankreasstatus definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. Lipase $\leq 1,5$-faches der ULN; b. Amylase $\leq 1,5$-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. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Die Patienten waren nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt, wenn sie eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt einer TKI-Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Erhalt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der ersten Ponatinib-Dosis, oder Patienten, die sich von unerwünschten Ereignissen (UE >Grad 1 NCI CTCAE, Version 4.0; außer Alopecie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe nicht erholt hatten.</p> <p>2. Erhalt anderer Therapien wie folgt (abgeändert in Protokoll-Amendment 2):</p> <p>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 von 14 Tagen oder jegliche andere zytotoxische Chemotherapie, Radiotherapie oder interventionelle Therapie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib;</p> <p>b. <u>BP-CML-Patienten</u>: Chemotherapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib; anderenfalls 2a angewendet; <u>Ph+ ALL-Patienten</u>: 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;</p> <p>c. <u>Alle Patienten</u>, die sich von unerwünschten Ereignissen (UE >Grad 1 NCI CTCAE, Version 4.0; außer Alopecie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe nicht erholt hatten, wurden ausgeschlossen.</p> <p>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;</p> <p>4. Einnahme von mit Torsade de Pointe in Zusammenhang stehenden Medikamenten; diese Medikamente sind im Studienprotokoll (Amendment B, Appendix 16.1.1) aufgeführt [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2015a];</p> <p>5. zeitgleich erforderliche Therapie mit Immunsuppressiva, außer Kortikosteroiden verordnet zur Kurzzeittherapie;</p> <p>6. Vorbehandlung mit Ponatinib;</p> <p>7. CP-CML- Studienteilnehmer mit Vorliegen eines CCyR wurden ausgeschlossen;</p> <p>8. Studienteilnehmer mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL mit Vorliegen eines MaHR wurden ausgeschlossen.</p> <p>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.</p> <p>10. Vorliegen einer bedeutsamen oder aktiven Herz-Kreislauf-Erkrankung, insbesondere einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <p>a. Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen Vorhoffarrhythmie oder ventrikulären Arrhythmie;</p> <p>c. instabile Angina innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib;</p> <p>d. kongestive Herzinsuffizienz innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib</p> <p>11. Vorliegen einer signifikanten Blutungsstörungen litten, die nicht mit CML oder Ph+ ALL in Zusammenhang stand;</p> <p>12. Pankreatitis oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese;</p> <p>13. Vorliegen einer unkontrollierten Hypertriglyceridämie (Triglyceride >450 mg/dl).</p> <p>14. Vorliegen eines Malabsorptions-Syndroms oder einer gastrointestinaler Erkrankungen, welche die Resorption von Ponatinib beeinflusst haben könnten.</p> <p>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;</p> <p>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;</p> <p>17. größerer operativer Eingriff (außer minimal-invasive Prozeduren, wie Katheteranlage oder Knochenmarksbiopsie) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis von Ponatinib.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Nachbeobachtung</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nüchtern-Cholesteroll-/Lipidprofil),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftstest (falls zutreffend), • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), • Echokardiogramm (ECHO). <p>Die Follow-up-Visite wurde ca. 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt und umfasste folgende Bewertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter, • ärztliche Untersuchung, • Bewertung bzgl. Vorliegen einer Hepatosplenomegalie, • ECOG-Status, • komplettes Blutbild mit Differentialblutbild und klinischen Laborparametern (Serumchemie, Amylase, Lipase), • Echokardiogramm (ECHO). <p>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.</p>
6b	Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	<p>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.</p> <p>Das Testen auf Vorliegen einer Mutation war für alle Patienten gemäß der Einschlusskriterien festgelegt und wurde im Zentrallabor (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.</p> <p><u>Zuordnung der Patienten zu den Kohorten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: CP-CML-Patienten resistent/intolerant (R/I) gegenüber Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation • Kohorte B: CP-CML-Patienten resistent/intolerant (R/I) gegenüber Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib mit Nachweis einer T315I-Mutation • Kohorte C: AP-CML-Patienten resistent/intolerant (R/I) gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, ohne Nachweis einer T315I-Mutation • Kohorte D: AP-CML-Patienten resistent/intolerant (R/I) gegenüber Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib mit Nachweis einer T315I-Mutation • Kohorte E: BP-CML/Ph+-ALL-Patienten resistent/intolerant (R/I) gegenüber Dasatinib oder Nilotinib ohne Nachweis einer T315I-Mutation • Kohorte F: BP-CML/Ph+ -ALL-Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>resistent/intolerant (R/I) gegenüber Dasatinib, Nilotinib oder Imatinib mit Nachweis einer T315I-Mutation</p> <p>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 Sicherheitspopulation analysiert, aber von Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</p>
7	<p>Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an</p>	<p>Primäre Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Patienten mit CP-CML bei Studieneintritt (Kohorte A + B):</u> 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. <u>Patienten mit AP-CML bei Studieneintritt (Kohorte C + D):</u> Gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) innerhalb von sechs Monaten, definiert als CHR oder NEL (<i>No Evidence of Leukemia</i>); AP-Patienten mit MaHR waren nicht zur Teilnahme an der Studien geeignet. <u>Patienten mit BP-CML- oder Ph+ ALL bei Studieneintritt (Kohorte E + F)</u> 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. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Patienten mit CP-CML (Kohorte A und B):</u> <ol style="list-style-type: none"> vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR) zytogenetisches Ansprechen: bestätigtes MCyR molekulares Ansprechen: MMR <u>Patienten mit AP-CML-, BP-CMP- und Ph+ ALL (Kohorten</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>C bis F)</u></p> <p>a. zytogenetisches Ansprechen: CCyR, PCyR, bestätigtes MCyR</p> <p>b. molekulares Ansprechen: MMR</p> <p>3. <u>Für alle Patienten:</u> zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>, PFS), Gesamtüberleben (OS)</p> <p>4. <u>Für alle Patienten:</u> 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.</p> <p>Explorative Endpunkte Die explorativen Endpunkte der Studie waren (für alle Patienten):</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Eine Bewertung des Therapieansprechens wurde ebenfalls durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkaspirat mit oder ohne optionale Biopsie, einschließlich zytogenetischer Beurteilung durch konventionelle Bänderung; • Quantifizierung von BCR-ABL-Transkripten aus peripherem Blut zur Beurteilung des molekularen Ansprechens; • ggf. zusätzliche Bewertungen der Erkrankung zur Beurteilung des Krankheitszustandes bei Patienten mit extramedullärer Beteiligung. <p>Eine Mutationsanalyse, d. h. die direkte Sequenzierung bzgl. T315I- und anderer Mutationen, ebenso wie die molekulargenetische Analyse von Proben aus peripherem Blut wurden durchgeführt.</p> <p>Progressionskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Progression der CP-CML</u> [O'Brien 2003] <ol style="list-style-type: none"> a. Tod b. Entwicklung einer AP-CML oder BP-CML c. Verlust eines CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt mittels kompletter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Blutbilder nach frühestens 4 Wochen</p> <p>d. Verlust eines MCyR</p> <p>e. zunehmende Anzahl an Leukozyten ohne CHR, definiert durch die Verdopplung der Leukozytenanzahl auf über $>20 \times 10^9/l$ bei zwei Blutabnahmen, die mind. 4 Wochen auseinander liegen (nach den ersten vier Wochen der Therapie)</p> <p>2. <u>Progression der AP-CML</u> [Apperley 2009]</p> <p>a. Tod</p> <p>b. Entwicklung einer bestätigten BP-CML</p> <p>c. Verlust eines vorangegangenen guten oder geringen hämatologischen Ansprechens über einen Zeitraum von 2 Wochen</p> <p>d. 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</p> <p>e. Progression der BP-CML oder Ph+ ALL [Talpoz 2006]</p> <p>f. Zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über einen Zeitraum von 4 Wochen</p> <p>Progression der CP-CML in AP-CML oder BP-CML</p> <p>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.</p> <p>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]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut auf $\geq 15\%$. • Anstieg der Basophilen auf $\geq 20\%$. • Anstieg der Blasten plus Promyelozyten auf $\geq 30\%$ (im Knochenmark oder peripheren Blut) <p>Klonale Entwicklungen wurden nicht berücksichtigt</p> <p>Sicherheitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Inzidenz, Schweregrad und Art) • Klinisch signifikante Veränderungen der ärztlichen Untersuchungen, Vitalparameter und Laborbefunde <p>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 (Sicherheitspopulation, 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-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	<p>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</p>	<p>CML und BP-CML/Ph+ ALL) dargestellt.</p> <p>Methoden der Datenerhebung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Laborwerte wurden an festgelegten Zeitpunkten erhoben • Dauer Studienzyklus (C): 28 Tage (D) <p><u>Bei Patienten mit CP-CML wie folgt untersucht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zu Zeitpunkten C1D1, C1D15, C2D1, C3D1, C4-13D1, C15-39D28 sowie jeden sechsten Zyklus D28 bis 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, inkl. zytogenetischer Beurteilung durch konventionelle Bänderung, Quantifizierung der BCR-ABL-Transkripte aus peripherem Blut für molekulares Ansprechen, ggf. zusätzliche Beurteilung der Erkrankung zur 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) <p><u>Patienten mit AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL wurden wie folgt untersucht und bewertet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zytogenetischer Beurteilung durch konventionelle Bänderung;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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; • zu jedem dritten Zyklus ausgehend von C27-39D28, dann jeden dritten Zyklus D28: Beurteilung von Nüchtern-Cholesterollipid-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	<p><u>Geplant:</u> 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.</p> <p><u>Analysiert:</u> Insgesamt wurden 449 Patienten an 66 Zentren in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Stichprobenumfang (Sample Size)</p> <p>Kohorte A (CP-CML R/I)</p> <p>MCyR 1: Mindest-Ansprechrate: 20 % Alternative Ansprechrate: 35 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 85 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten</p> <p>MCyR 2: Mindest-Ansprechrate: 20 % Alternative Ansprechrate: 40 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 98 % Signifikanzniveau: 5 %</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten</p> <p>MCyR 3: Mindest-Ansprechrage: 30 % Alternative Ansprechrage: 45 % 2.seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 78 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 100 Patienten</p> <p>Kohorte B (CP-CML T315I) MCyR: Mindest-Ansprechrage: 10 % Alternative Ansprechrage: 35 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 98 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 60 Patienten</p> <p>Kohorten C-F (AP-, BP-CML, Ph+ ALL, R/I und T315I) MaHR: Mindest-Ansprechrage: 10 % Alternative Ansprechrage: 30 % 2-seitiges KI: 95 % Teststärke: mind. 89 % Signifikanzniveau: 5 % Geschätzte Rekrutierung: 40 Patienten</p> <p>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 <i>Over-Enrollment</i> 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.</p>
11	<p>Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum</p>	<p>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.</p> <p>Kategoriale Variablen (diskrete Variablen) wurden mittels Frequenztabellen unter Angabe der absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%), je Klasse und insgesamt, dargestellt.</p> <p>Der Blutdruck zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) und klinisch signifikante Veränderungen wurden in Form einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammenfassenden Statistik dargestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	<p>Analysepopulationen</p> <p><u>Behandlungspopulation (Treated-Population):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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. <p><u>Per Protocol (PP)-zytogenetische Population:</u></p> <p>Zytogenetisches Ansprechen: Diese Population umfasste alle Studienteilnehmer der Treated-Population, bei denen zum Studienbeginn der zytogenetische Status im Fall von mindestens 20 Metaphasestadien untersucht und bewertet worden war. Patienten mit <20 untersuchten Metaphasen, CCyR bei Studienbeginn (Baseline) oder fehlender zytogenetischer Bewertung wurden ausgeschlossen.</p> <p><u>Per Protocol (PP)-hämatologische Population</u></p> <p>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.</p> <p><u>Sicherheitspopulation:</u></p> <p>Die Sicherheitspopulation (SAF) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Ponatinib-Dosis erhalten hatten.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Exposition gegenüber der Studienmedikation und die Gründe für einen Therapieabbruch wurden tabellarisch dargestellt.</p> <p>Analyse der primären Endpunkte</p> <p><u>Kohorten A und B</u></p> <p>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.</p> <p><u>Kohorten C-F</u></p> <p>MaHR war definiert als der Anteil an Patienten, die nach Beginn der Studienbehandlung eine bestätigte CHR oder NEL erreicht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p><i>Analysen der sekundären Endpunkte</i></p> <p><u>Kohorten A und B (CP-CML-Patienten)</u></p> <p>CHR war ein sekundärer Endpunkt für CP-CML-Patienten, definiert als Anteil an Patienten, die nach Beginn der 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.</p> <p><u>Kohorten C bis F (AP-CML-/BP-CML-/Ph+ ALL-Patienten)</u></p> <p>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.</p> <p><u>Alle Kohorten</u></p> <p>Auswertung aller Kohorten für das bestätigte MCyR, die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben (PFS) und die MMR-Rate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 durchgeführt. <p><i>Analyse der Sicherheitsvariablen</i></p> <p>Die Sicherheitsdaten aus allen Kohorten wurden zusammengeführt (gepoolt).</p> <p>Die Sicherheitsvariablen wurden tabellarisch erfasst und für alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (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 Gesamtoxizität kategorisiert nach Toxizitätsgraden (Schweregrad; definiert gemäß <i>National Cancer Institute</i> (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (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 (<i>möglicherweise, wahrscheinlich</i> oder definitiv <i>in Zusammenhang stehend</i>), wurden tabellarisch zusammengefasst. Auch eine tabellarische Darstellung für AEs nach Schweregrad wurde bereitgestellt.</p> <p>Todesfälle, schwerwiegende UE (SUE) und Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden je Studienteilnehmer gelistet und einschließlich zusätzlicher relevanter Informationen zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Für jeden Patienten, der die Studienmedikation erhalten hatte, wurde eine elektronische Patientenakte geführt (<i>electronic Case Report Form, eCRF</i>).</p>
12b	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte wurden Subgruppenanalysen nach potenziellen prognostischen Faktoren zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) durchgeführt. Vergleiche innerhalb der Subgruppen wurden mit dem <i>Fisher's Exact-Test</i> analysiert.</p> <p>Die Subgruppen umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Ethnische Herkunft • ECOG-Status • Geographische Region (USA vs. Rest der Welt) • Zeit seit Diagnosestellung • Mutationsstatus zum Studieneintritt <ul style="list-style-type: none"> ○ über direkte Sequenzierungsmethode: <ul style="list-style-type: none"> • T315I-Mutation • andere Kinase-Domänenmutation als T315I-Mutation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • keine detektierbaren Kinase-Domänenmutation • vorherige TKI-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<p>Die Sicherheit wurde im Fall von Patienten mit Studienunterbrechung aufgrund von UE und SUE bewertet, ferner wurden <i>Line listings (narratives)</i> für diese Patienten bereitgestellt.</p> <p>Handhabung im Fall fehlender oder ungültiger Daten zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>)</p> <p>MCyR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fehlenden zytogenetischen Bewertungen zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) wurden als Non-Responder gewertet. <p>MaHR</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>MMR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit seltenen Varianten von BCR-ABL oder 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. <p>BCR-ABL-Mutationsstatus</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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	<p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Zwei Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts wurden wie folgt durchgeführt:</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse 1</u></p> <p>Die Sensitivitätsanalyse 1 wurde durchgeführt, um den Einfluss der Verwendung der <i>Per Protocol</i>-Population und des Zeitpunktes, an dem die Patienten erstmalig die Kriterien für Therapieerfolg erfüllten, zu beurteilen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (<i>Baseline</i>). • Die Bestimmung des PCyR-Status zu Studienbeginn basierte auf dem Prozentsatz an Ph⁺-Zellen, unabhängig von der Anzahl untersuchter Metaphasen. • Die Beurteilung eines Erfolgs/Nicht-Erfolgs basierte auf allen verfügbaren Daten in der Datenbank, unabhängig davon, wann die Erfolgskriterien erfüllt waren. <p><u>Sensitivitätsanalyse 2</u></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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. • 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 zytogenetische Bewertung zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>). • Die Bestimmung des PCyR-Status zu Studienbeginn basierte auf dem Prozentsatz der Ph⁺-Zellen, unabhängig von der Anzahl untersuchter Metaphasen. • Die Beurteilung eines Erfolgs/Nicht-Erfolgs basierte auf allen verfügbaren Daten in der Datenbank, unabhängig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>davon, wann die Erfolgskriterien erfüllt waren.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse des ursprünglich geplanten Stichprobenumfangs</u></p> <p>Ursprünglich geplante Studienpopulation (n = 350).</p> <p>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 Sensitivitätsanalyse 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.</p>
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	<p>Für den Studieneintritt evaluierte Studienteilnehmer: n = 449</p> <p>In die Studie eingeschlossen: n = 449</p> <p>In Kohorten eingeschlossen: n = 444</p> <p>Kohortenausschluss: n = 5</p> <p>Kohorte A (CP-CML R/I): 203 Pat.</p> <p>Kohorte B (CP-CML T315I+): 64 Pat.</p> <p>Kohorte C (AP-CML R/I): 65 Pat.</p> <p>Kohorte D (AP-CML T315I+): 18 Pat.</p> <p>Kohorte E (BP-CML/Ph+ ALL R/I): 48 Pat.</p> <p>Kohorte F (BP-CML/Ph+ ALL T315I+): 46 Pat.</p>
13b	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	<p>Gesamte Studienpopulation</p> <p><u>Studienabbruch/-ende:</u> 439 (97,8 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 107 (23,8 %) • Krankheitsprogression: 105 (23,4 %) • Abbruch aufgrund UE: 79 (17,6 %) • Abbruch durch Studienteilnehmer: 42 (9,4 %) • Andere Ursachen: 28 (6,2 %) • Tod: 26 (5,8 %) • Fehlende Wirksamkeit: 26 (5,8 %) • Entscheidung des behandelnden Arztes: 17 (3,8 %) • Non-Compliance gegenüber der Studienmedikation: 4 (0,9 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 3 (0,7 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 2 (<1 %) <p><u>Kohorten</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kohorte A: Studienabbruch/Ende: 198 (97,5 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 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 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 2 (1,0 %) <p>Kohorte B: Studienabbruch/Ende: 60 (93,8 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 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 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 0 (0 %) <p>Kohorte C: Studienabbruch/Ende: 64 (98,5 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 12 (18,5 %) • Krankheitsprogression: 19 (29,2 %) • Abbruch aufgrund UE: 7 (10,8 %) • 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 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 2 (3,1 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 0 (0 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kohorte D: Studienabbruch/Ende: 18 (100,0 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 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 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 1 (5,6 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 0 (0 %) • <p>Kohorte E: Studienabbruch/Ende: 48 (100,0 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 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 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 0 (0 %) <p>Kohorte F: Studienabbruch/Ende: 46 (100,0 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 0 (0,0 %) • Krankheitsprogression: 27 (58,7 %) • 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 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 0 (0 %) <p>Studienteilnehmer ohne Kohortenzuordnung:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruch/Ende: 5 (100,0 %) <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Sponsors zum Studienabbruch: 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 %) • <i>Lost-to-follow-up</i>: 0 (0,0 %) • Protokollverletzung (<i>Protocol Violation</i>): 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]		

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

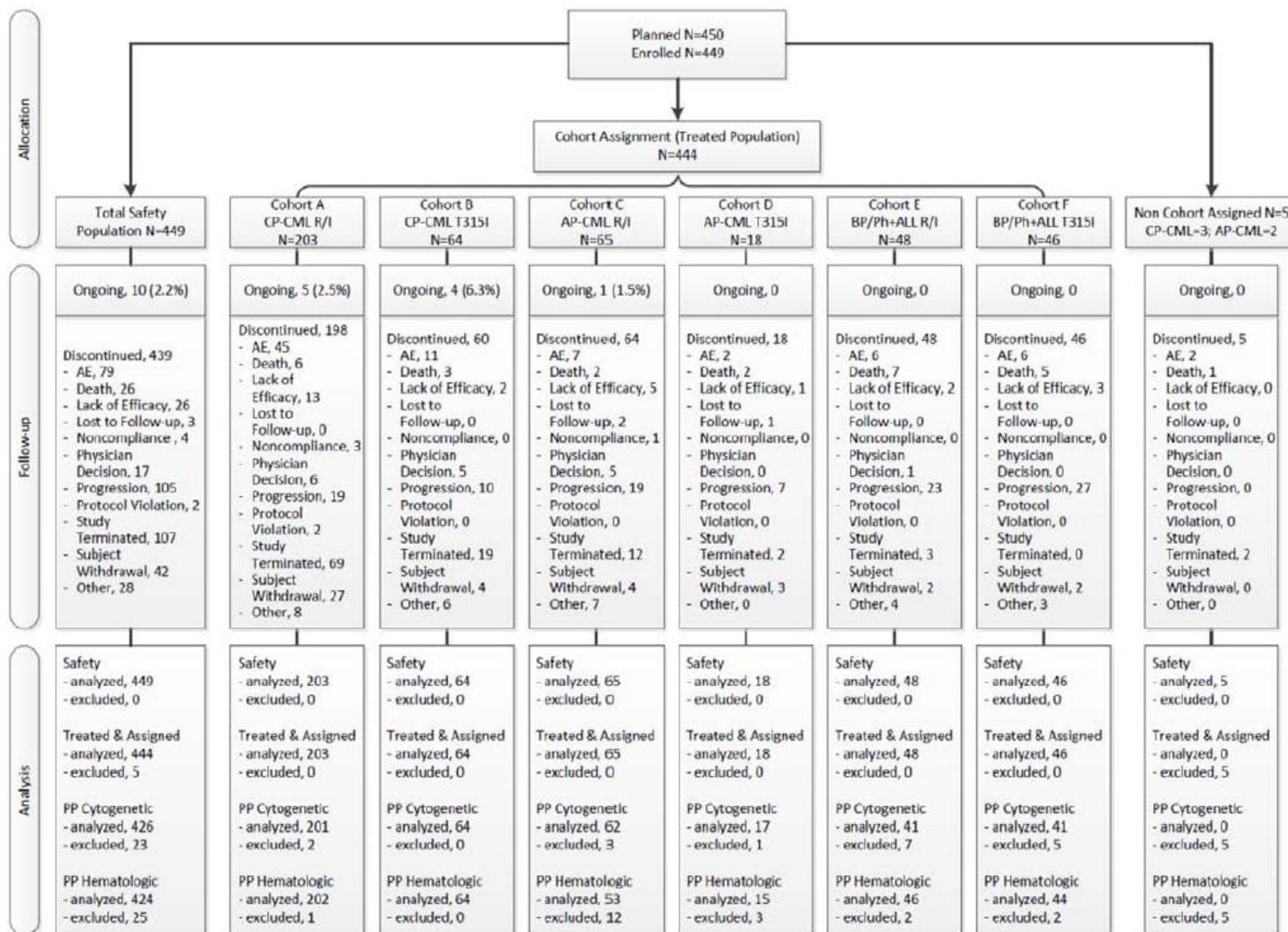


Abbildung 11: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie AP24534-10-201 (PACE) zum Datenschnitt vom 06.02.2017

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.

AP24534-07-101

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AP24534-07-101

Studie: AP24534-07-101

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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. 2017e]	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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

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 4-57 (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

Genauere 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. 2017a]	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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

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)
