

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Ponatinib

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Hintergrund.....	9
1 Fragestellung.....	10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	11
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	14
2.2.1 PACE.....	14
2.2.2 OPTIC.....	21
2.3 Endpunkte.....	27
2.3.1 Mortalität.....	28
2.3.2 Morbidität.....	29
2.3.3 Lebensqualität	35
2.3.4 Sicherheit	35
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	38
2.4 Statistische Methoden	39
2.4.1 PACE.....	39
2.4.2 OPTIC.....	40
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	41
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	42
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	42
3.1.1 CML.....	42
3.1.2 Ph+ ALL.....	49
3.2 Mortalität	51
3.2.1 CML.....	51
3.2.2 Ph+ ALL.....	53
3.3 Morbidität.....	54
3.3.1 CML.....	54
3.3.2 Ph+ ALL.....	56
3.4 Lebensqualität	56
3.5 Sicherheit.....	57
3.5.1 CML.....	57
3.5.2 Ph+ ALL.....	71

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse	77
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation	77
4.1.1	Studie PACE	77
4.1.2	Studie OPTIC	77
4.2	Design und Methodik	78
4.2.1	Studie PACE	78
4.2.2	Studie OPTIC	79
4.3	Wirksamkeit und Sicherheit: CML	80
4.3.1	Mortalität	80
4.3.2	Morbidität	81
4.3.3	Lebensqualität	81
4.3.4	Sicherheit	81
4.4	Wirksamkeit und Sicherheit: Ph+ ALL	84
4.4.1	Mortalität	84
4.4.2	Morbidität	84
4.4.3	Lebensqualität	85
4.4.4	Sicherheit	85
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung	88
	Referenzen	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	11
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie PACE.....	14
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie PACE.....	19
Tabelle 4:	Charakterisierung der Studie OPTIC.....	21
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention in der Studie OPTIC	25
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung (Studien PACE und OPTIC).....	27
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PACE	38
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie OPTIC	38
Tabelle 9:	Patientenkohorten in der Studie PACE und geplante und tatsächliche Patientenzahl je Kohorte	39
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zum Studienverlauf und der Exposition mit der Studienmedikation in der Studie PACE: CML; Safety-Population.....	43
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PACE: CML; Safety-Population	44
Tabelle 12:	Allgemeine Angaben zum Studienverlauf und der Exposition mit der Studienmedikation in der Studie OPTIC; Safety-Population	47
Tabelle 13:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie OPTIC; Safety-Population	48
Tabelle 14:	Allgemeine Angaben zum Studienverlauf und der Exposition mit der Studienmedikation in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population	49
Tabelle 15:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PACE: Ph+ ALL	50
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PACE: CML.....	52
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PACE: Ph+ ALL	54
Tabelle 18:	Ergebnisse zum MMR aus der Studie PACE: CML.....	55
Tabelle 19:	Ergebnisse zum MMR aus der Studie PACE: Ph+ ALL	56
Tabelle 20:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE aus der Studie PACE: CML; Safety-Population ¹⁾	58
Tabelle 21:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Krankheitsgruppe in der Studie PACE: CML; Safety-Population.....	59
Tabelle 22:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einer Krankheitsgruppe in der Studie PACE: CML; Safety-Population.....	61
Tabelle 23:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einer Krankheitsgruppe in der Studie PACE: CML; Safety-Population	62
Tabelle 24:	AESI in der Studie PACE: CML; Safety-Population	64
Tabelle 25:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE aus der Studie OPTIC; Safety-Population ¹⁾	69
Tabelle 26:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie OPTIC	69

Tabelle 27: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie OPTIC.....	70
Tabelle 28: AESI in der Studie OPTIC.....	71
Tabelle 29: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE aus der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population ¹⁾	71
Tabelle 30: UE mit Inzidenz ≥ 10 in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population	72
Tabelle 31: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population	73
Tabelle 32: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population	74
Tabelle 33: AESI in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population	75
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse: CML.....	88
Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse: Ph+ ALL	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der Studie PACE: CML..... 51

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der Studie PACE: Ph+ ALL 53

Abkürzungsverzeichnis

ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Akzelerierte Phase
b2a2/b3a2	Variante des BCR-ABL-Transkripts
BCR	Breakpoint Cluster Region (Protein)
BK	Blastenkrise
CCyR	Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHF	Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure)
CHR	Vollständiges hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Internationale Skala
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)
MaHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR	Molekulares Ansprechen
NCI	National Cancer Institute
NEL	Kein Nachweis einer Leukämie (No Evidence of Leukemia)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R/I	resistent oder intolerant
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
T315I	Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor/en
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Ponatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ponatinib in seiner Sitzung am 25. August 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. Mai 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. September 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Ponatinib (Iclusig®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in den folgenden Indikationen eingeschlossen:

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

Es liegen somit zwei Anwendungsgebiete für zwei Patientengruppen vor: Patientinnen und Patienten mit CML und Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL. Der pU reichte zu jedem Anwendungsgebiet ein Dossier ein. In der folgenden Nutzenbewertung werden die Studien und Ergebnisse für beide Anwendungsgebiete dargestellt.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung / das AWG	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
AP24534-10-201 (PACE) ¹⁾	Ja	Ja	Ja / CML und Ph+ ALL	-
AP24534-14-203 (OPTIC)	Ja ²⁾	Ja	Ja / CML	-
AP24534-07-101	Ja	Ja	Nein	Abgeschlossene, multizentrische, nicht randomisierte sequentielle Phase-I-Dosis-Eskalationsstudie zur Bestimmung der maximal tolerierten Dosis oder einer empfohlenen Dosis von Ponatinib bei Personen mit CML und anderen hämatologischen Malignomen, die gegenüber einer vorangegangenen Standardtherapie intolerant waren oder einen Progress aufwiesen. Die Startdosis von Ponatinib lag bei 2 mg/Tag. Insgesamt wurde die Ponatinib-Dosis bei 18 Teilnehmenden mit CML auf 45 mg/Tag eskaliert und für Ph+ ALL in einem Fall. Aufgrund der kleinen Fallzahl im Vergleich zur Studie PACE und aufgrund der Abweichung von der FI in Bezug auf die Startdosis wird die Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.
AP24534-11-106	Ja	Nein	Nein	Abgeschlossene, multizentrische, nationale, offene Phase-I/II-Studie mit Ponatinib bei japanischen Patientinnen und Patienten mit CML, bei denen eine vorangegangene Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie versagte, oder mit Ph+ ALL, bei denen frühere TKI aufgrund von Resistenz oder Intoleranz versagten. Mit 45 mg/Tag wurden 6 Personen in Phase 1 und 20 Personen in Phase 2 behandelt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die erhobenen Endpunkte sind mit denen der Studie PACE vergleichbar. Aufgrund der kleinen Fallzahl im Vergleich zur Studie PACE und aufgrund der unklaren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird die Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung / das AWG	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
AP24534-15-303 (OPTIC 2L)	Nein ³⁾	Nein	Nein	Laufende, multizentrische, multinationale offene Phase-II/III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib, gefolgt von einer randomisierten Studie von Ponatinib gegenüber Nilotinib bei Personen mit CP-CML, die gegen Erstlinientherapie mit Imatinib resistent sind. Teilnehmende wurden mit Anfangsdosen von 30 und 15 mg/Tag behandelt. Die Art der Vorbehandlung und die Anfangsdosen weichen von der Empfehlung der FI ab. Ergebnisse liegen noch nicht vor.
AP24534-14-032 (PONS)	Nein ³⁾	Nein	Nein	Laufende, nicht randomisierte, offene, multizentrische, nationale Phase-II-Studie in Deutschland zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Zweitlinien-Ponatinib-Therapie bei Personen mit CP-CML und Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie mit anderen TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib). Teilnehmende wurden mit einer Anfangsdosis von 30 mg/Tag behandelt. Diese Dosis weicht von der Empfehlung der FI ab. Ergebnisse liegen noch nicht vor.
CarPAs	Nein ³⁾	Nein	Nein	Laufende, nicht randomisierte, offene, multizentrische, nationale Phase-II-Studie in Italien zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Ponatinib-Therapie bei Personen mit CP-CML, die mit Imatinib oder Bosutinib vorbehandelt waren. Vorbehandlung mit Dasatinib und/oder Nilotinib waren nicht erlaubt. Teilnehmende wurden mit Anfangsdosen von 30 und 15 mg/Tag behandelt. Die Art der Vorbehandlung und die Anfangsdosen weichen von der Empfehlung der FI ab. Ergebnisse liegen noch nicht vor.
AP24534-14-028 (PONDEROSA)	Nein	Nein	Nein	Laufende, nicht-interventionelle Kohortenstudie. Ergebnisse liegen noch nicht vor.
AP24534-14-401 (OMNI)	Nein ³⁾	Nein	Nein	Laufende, nicht-interventionelle Registerstudie. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung / das AWG	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Incyte-30006	Ja ⁴⁾	Nein	Nein	Laufende, multizentrische, prospektive, nationale, nicht-interventionelle Registerstudie in Belgien. Eingeschlossen wurden Personen mit CML und Ph+ ALL entsprechend der Zulassung. Ziel war die Erfassung der Patientencharakteristika für Personen, die in Belgien mit Ponatinib behandelt wurden und die Erfassung von Behandlungsergebnissen sowie gesundheitsökonomische Aspekte. Es liegt ein Entwurf eines Zwischenberichts vom 30.07.2019 mit 50 eingeschlossenen Personen vor, davon erhielten 36 eine Startdosis mit 45 mg/Tag Ponatinib. Es liegen Ergebnisse zum besten Ansprechen vor, es wurden jedoch keine patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit erfasst. Mortalität wurde ausschließlich im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. Es liegt keine getrennte Auswertung der Sicherheit nach Patientenpopulation (CML oder Ph+ ALL) vor. Die Ergebnisse, die dem Entwurf des Zwischenberichts zu entnehmen sind, liefern keine weiterführenden Informationen über die der Studie PACE hinaus, daher wird die Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.
TOPASE	Nein ³⁾	Nein	Nein	Laufende, nicht-interventionelle Kohortenstudie. Ergebnisse liegen noch nicht vor.
POST-PACE Study	Nein ³⁾	Nein	Nein	Laufende, nicht-interventionelle Kohortenstudie. Ergebnisse liegen noch nicht vor.
OITI	Nein ³⁾	Nein	Nein	Laufende, nicht-interventionelle Kohortenstudie. Ergebnisse liegen noch nicht vor.
Systematische Reviews				
Systematischer Review	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Systematischer Review zur Bewertung des Nutzens und der Sicherheit von TKI bei Personen mit resistenter CML oder Ph+ ALL auf Grundlage von RCT sowie einarmigen Beobachtungsstudien. Die Daten wurden nicht für einen historischen Vergleich aufbereitet und vom pU nicht zu diesem Zweck herangezogen. Die Daten ermöglichen keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien und werden aus diesem Grund nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Der Nutzenbewertung liegt ein Datenschnitt (Interimsanalyse) vom 20.07.2019 zugrunde. Zu diesem Datenschnitt ist der Einschluss in die Studie abgeschlossen und es liegen Daten für den primären Endpunkt und das molekulare, zytogenetische und hämatologische Ansprechen vor sowie Baseline-Charakteristika und Auswertungen zur Sicherheit. Auswertungen zu weiteren sekundären Endpunkten und ein vollständiger Studienbericht liegen nicht vor. Es wurden Studienprotokoll, SAP und tabellarische Auswertungen für die Interimsanalyse eingereicht.

³⁾ Protokoll eingereicht.

⁴⁾ Ein Interimreport (Draft) vom 30.07.2019 wurde im Laufe des Verfahrens nachgereicht.

⁵⁾ Publikation (Draft) zum systematischen Review wurde vom pU vorgelegt.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie/n SAP: Statistischer Analyseplan; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor/en.

Für die Nutzenbewertung von Ponatinib werden die Studien PACE und OPTIC herangezogen. In der Studie PACE wurden Personen mit CML in allen Phasen (CP, AP, BK) und Personen mit Ph+ ALL behandelt. Diese Studie kann folglich zur Nutzenbewertung beider Anwendungsgebiete (CML und Ph+ ALL) herangezogen werden. In der Studie OPTIC wurden ausschließlich Personen mit CP-CML eingeschlossen. Diese Studie wird daher nur für das Anwendungsgebiet CML herangezogen.

Zur Nutzenbewertung für Ponatinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen

- Herstellerdossiers zu Ponatinib zu den Anwendungsgebieten CML und Ph+ ALL [13,14,15,16,17].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8,9,10].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie AP24534-10-201 (PACE) [1,2,3].
- Interimsanalyse inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie AP24534-14-203 (OPTIC) [4,5,6].

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

2.2.1 PACE

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Ponatinib basieren auf der Zulassungsstudie AP24534-10-201 (PACE) und der Post-Zulassungsstudie AP24534-14-203 (OPTIC). Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2 bis 5 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PACE

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Einarmige, multizentrische, offene, Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib bei Patientinnen und Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) oder Blastenkrise (BK) oder mit Ph+ ALL, die entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> • resistent oder intolerant gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib waren, oder • eine T315I-Mutation infolge einer TKI-Therapie entwickelt hatten. <p>Die Patientinnen und Patienten sollten so lange in Behandlung bleiben, wie sie weiterhin von Ponatinib profitieren oder bis zum Fortschreiten der Krankheit, zur Entwicklung einer Intoleranz, zum Widerruf der Einwilligung, zur Entscheidung der Prüfperson oder zur Entscheidung des Sponsors, die Studie abzubrechen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <p>CML in jeglicher Phase (CP, AP oder BK eines jeden Phänotyps) oder Ph+ ALL</p> <p>EINES DER FOLGENDEN BEIDEN KRITERIEN MUSSTE ERFÜLLT SEIN:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorhergehende Behandlung mit und resistent oder intolerant gegenüber entweder Dasatinib oder Nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Resistenz für CP-CML-Patientinnen und -Patienten</u> war wie folgt definiert; es musste mindestens eines der Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate nach Beginn der Therapie: kein zytogenetisches Ansprechen (> 95 % Ph+) oder Nichterreichen eines CHR. ▪ 6 Monate nach Beginn der Therapie: weniger als ein geringes zytogenetisches Ansprechen (> 65 % Ph+). ▪ 12 Monate nach Beginn der Therapie: weniger als ein PCyR (> 35 % Ph+). ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen ohne CCyR. ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung einer neuen klonalen Variante bei fehlendem CCyR. ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Rückgang jeglichen zytogenetischen Ansprechens auf ein Ansprechen von mindestens einer Kategorie schlechter, bestätigt in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens vier Wochen. ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Progression der Erkrankung (zu AP- oder BK-CML). ○ <u>Resistenz für AP-CML-Patientinnen und -Patienten</u> war wie folgt definiert; es musste mindestens eines der Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate nach Beginn der Therapie: Nichterreichen eines MaHR. ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Rückgang eines MaHR, bestätigt in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens vier Wochen. ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen ohne Vorliegen eines MaHR. ○ <u>Resistenz für BK-CML- und Ph+ ALL-Patientinnen und -Patienten</u> war wie folgt definiert; es musste mindestens eines der Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Monat nach Beginn der Therapie: Nichterreichen eines MaHR. ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Rückgang eines MaHR, bestätigt in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Analysen im Abstand von mindestens einer Woche. ▪ Zu jeder Zeit nach Beginn der Therapie: Entwicklung neuer BCR-ABL-Mutationen ohne Vorliegen eines MaHR. ○ <u>Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib</u> war definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-hämatologische Intoleranz: Patientinnen und 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 ohne Auftreten eines CCyR bei CP-CML-Patientinnen und -Patienten oder eines MaHR bei AP-CML-, BK-CML- oder Ph+ ALL-Patientinnen und -Patienten. ▪ Hämatologische Intoleranz: Patientinnen und Patienten mit Grad-3- oder -4-Toxizität unter der Therapie, die nach Dosisreduktion gemäß der niedrigsten empfohlenen Dosen der Hersteller rückläufig waren, ohne Erreichen einer CCyR bei CP-CML-Patientinnen und -Patienten oder eines MaHR bei AP-CML-, BK-CML- und Ph+ ALL-Patientinnen und -Patienten. <p>ODER</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Entwicklung einer T315I-Mutation nach jeglicher TKI-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten mit T315I-Mutation nach jeglicher TKI-Therapie mussten nicht mit Dasatinib oder Nilotinib behandelt worden sein. ○ CP-CML-Patientinnen und -Patienten mit T315I-Mutation, die ein geringeres Ansprechen als ein CCyR (> 0 % Ph+) zeigen.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten mit AP-CML, BK-CML oder Ph+ ALL und T315I-Mutation, die weniger als ein MaHR aufweisen. <p>UND ALLE FOLGENDEN</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre alt. • ECOG Performance Status ≤ 2. • Minimale Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten. • Adäquate Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin < 1,5-fach ULN der entsprechenden Einrichtung. • Adäquate Leberfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin < 1,5-fach ULN der entsprechenden Einrichtung ○ ALT und AST < 2,5-fach ULN der entsprechenden Einrichtung (< 5-fach ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen) ○ Prothrombinzeit < 1,5-fach ULN. • Normaler Pankreasstatus definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lipase ≤ 1,5-fach ULN ○ Amylase ≤ 1,5-fach ULN. • Normales QT-Zeit-Intervall, korrigiert mittels Fridericia-Berechnungsformel (QTcF) in der EKG-Auswertung, definiert als QTcF von ≤ 450 ms bei Männern oder ≤ 470 ms bei Frauen. • Bei Frauen im gebärfähigen Alter musste vor Einschluss in die Studie ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt einer TKI-Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Erhalt der ersten Ponatinib-Dosis, oder Patientinnen und Patienten, die sich von UE (CTCAE-Grad > 1, Version 4.0; außer Alopezie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe nicht erholt hatten. • Erhalt anderer Therapien wie folgt (abgeändert in Protokoll-Amendment 2): <ul style="list-style-type: none"> ○ CP-CML und AP-CML: Hydroxyurea oder Anagrelid 24 Stunden 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. ○ BK-CML: Chemotherapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten geplanten Gabe von Ponatinib. ○ Ph+ ALL: Kortikosteroide innerhalb von 24 Stunden 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. ○ Alle Patientinnen und Patienten, die sich von UE (CTCAE > Grad 1, Version 4.0; außer Alopezie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe nicht erholt hatten, wurden ausgeschlossen. • Erhalt einer autologen oder allogenen SZT < 60 Tage vor der ersten Gabe von Ponatinib; jegliche Hinweise auf eine GvHD oder aufgrund einer GvHD erforderliche immunsuppressive Therapie. • Einnahme von mit Torsade de pointes in Zusammenhang stehende Medikamente. • Zeitgleich erforderliche Therapie mit Immunsuppressiva, außer Kortikosteroiden verordnet zur Kurzzeittherapie. • Vorbehandlung mit Ponatinib. • CP-CML-Studienteilnehmende mit Vorliegen eines CCyR. • Studienteilnehmende mit AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL mit Vorliegen eines MaHR . • 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.

Charakteristikum	Beschreibung												
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer bedeutsamen oder aktiven Herz-Kreislauf-Erkrankung, insbesondere einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib. ○ Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen Vorhoffarrhythmie oder ventrikulären Arrhythmien. ○ Instabile Angina innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib. ○ Kongestive Herzinsuffizienz innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Ponatinib. • Vorliegen einer signifikanten Blutungsstörung, die nicht mit CML oder Ph+ ALL in Zusammenhang stand. • Pankreatitis oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese. • Vorliegen einer unkontrollierten Hypertriglyceridämie (Triglyceride > 450 mg/dl). • Vorliegen eines Malabsorptions-Syndroms oder einer gastrointestinalen Erkrankung, welche die Resorption von Ponatinib beeinflusst haben könnten. • Diagnose anderer primärer maligner Tumore innerhalb der letzten 3 Jahre (ausgenommen nicht-melanomischer Hautkrebs oder Zervixkarzinom in situ sowie Prostatakarzinom unter regelmäßiger Kontrolle, welche innerhalb von 3 Jahren erlaubt war). • 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. 												
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Insgesamt wurden 449 Personen die Studie eingeschlossen und mit Ponatinib 45 mg/Tag behandelt. Dazu wurden sie in 6 Kohorten (A bis F) eingeteilt:</p> <table border="1" data-bbox="403 1084 1385 1249"> <thead> <tr> <th></th> <th>CP-CML</th> <th>AP-CML</th> <th>BK-CML/Ph+ ALL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Resistenz oder Intoleranz gegen Dasatinib oder Nilotinib</td> <td><u>Kohorte A</u> N = 203</td> <td><u>Kohorte C</u> N = 65</td> <td><u>Kohorte E</u> N = 48</td> </tr> <tr> <td>T315I-Mutation</td> <td><u>Kohorte B</u> N = 64</td> <td><u>Kohorte D</u> N = 18</td> <td><u>Kohorte F</u> N = 46</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei 5 Studienteilnehmenden, die nicht mit Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt waren, konnte trotz zuvor dokumentierter positiver T315I-Historie in der Studie <u>PACE</u> keine T315I-Mutation detektiert werden; diese wurden keiner Kohorte zugeordnet. Sie wurden dennoch in die Studien aufgenommen und ihre Daten wurden bei der Auswertung der Safety-Population berücksichtigt.</p>		CP-CML	AP-CML	BK-CML/Ph+ ALL	Resistenz oder Intoleranz gegen Dasatinib oder Nilotinib	<u>Kohorte A</u> N = 203	<u>Kohorte C</u> N = 65	<u>Kohorte E</u> N = 48	T315I-Mutation	<u>Kohorte B</u> N = 64	<u>Kohorte D</u> N = 18	<u>Kohorte F</u> N = 46
	CP-CML	AP-CML	BK-CML/Ph+ ALL										
Resistenz oder Intoleranz gegen Dasatinib oder Nilotinib	<u>Kohorte A</u> N = 203	<u>Kohorte C</u> N = 65	<u>Kohorte E</u> N = 48										
T315I-Mutation	<u>Kohorte B</u> N = 64	<u>Kohorte D</u> N = 18	<u>Kohorte F</u> N = 46										
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde an 66 Studienzentren in den folgenden Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, den Niederlanden, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Vereinigte Staaten.</p> <p>Zeitraum der Durchführung und der Analysen Die Rekrutierung begann am 21.09.2010 und wurde am 04.10.2011 abgeschlossen. Die finale Analyse erfolgte zum Datenschnitt vom 06.02.2017. Die Ergebnisse der Studie waren zuvor basierend auf drei Datenextraktionen in entsprechenden Studienberichten (CSR) veröffentlicht worden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CSR vom 13.07.2012; Datenschnitt vom 27.04.2012 • CSR vom 23.06.2014; Datenschnitt vom 06.01.2014 • CSR vom 21.01.2016; Datenschnitt vom 03.08.2015 <p>10 Personen aus einem Studienzentrum in Südkorea haben die Studie noch nicht abgeschlossen. Die Studie an diesem Zentrum wird beendet, sobald nach Abschluss der Studie Zugang zu Ponatinib für diejenigen Personen verfügbar ist, die weiterhin Ponatinib erhalten möchten.</p>												

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Endpunkte <u>CP-CML bei Studieneintritt (Kohorte A + B)</u> MCyR innerhalb von 12 Monaten <u>AP-CML bei Studieneintritt (Kohorte C + D)</u> MaHR innerhalb von sechs Monaten <u>BK-CML- oder Ph+ ALL bei Studieneintritt (Kohorte E + F)</u> MaHR innerhalb von sechs Monaten</p> <p>Sekundäre Endpunkte <u>CP-CML (Kohorte A und B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHR • Zytogenetisches Ansprechen: bestätigtes MCyR • MMR <p><u>AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL (Kohorten C bis F)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytogenetisches Ansprechen: CCyR, PCyR, bestätigtes MCyR • Molekulares Ansprechen: MMR <p><u>Für alle Patientinnen und Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • PFS • OS • Sicherheit und Verträglichkeit <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sequenzierung der BCR-ABL und Analyse (zwecks Untersuchung einer möglichen Korrelation von BCR-ABL-Mutationen und dem Therapieansprechen). • 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). • Molekulargenetische Untersuchungen.
Subgruppenanalysen	<p>Präspezifizierte Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18–44, 45–65 und ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft • Geographische Region • ECOG Performance Status • Zeit seit Diagnosestellung • Mutationsstatus zum Studieneintritt (über direkte Sequenzierungsmethode) <ul style="list-style-type: none"> ○ T315I-Mutation ○ andere Kinase-Domänenmutation als T315I-Mutation ○ keine detektierbaren Kinase-Domänenmutation • Vortherapie mit TKI <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Vortherapien ○ Nilotinib (ja, nein) ○ Dasatinib (ja, nein) ○ intolerant oder resistent (gegenüber Dasatinib oder Nilotinib)

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AP: Akzelerierte Phase; ASO: Allelspezifisches Oligonukleotid; AST: Aspartataminotransferase; BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; BK: Blastenkrisis; CCyR: Vollständiges zytogenetisches Ansprechen; CHR: Vollständiges hämatologisches Ansprechen; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; CSR: Klinischer Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GvHD: Graft-versus-Host Disease; MaHR: Gutes hämatologisches Ansprechen; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; PFS: Progressionsfreies Überleben; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; SZT: Stamm-zelltransplantation; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor/en; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie PACE

Intervention	Kontrolle
<p>Gabe der Studienmedikation</p> <p>Die Startdosis betrug 45 mg täglich, orale Gabe Ponatinib in Tablettenform. Ein Zeitraum über 28 Tage wurde als ein Zyklus definiert. Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung.</p> <p>Dosismodifikationen, Unterbrechung und Abbruch der Behandlung</p> <p>In der ersten Version des Studienprotokolls wurden folgende Regeln für Dosisreduktionen von Ponatinib festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosisänderungen für nicht hämatologische Toxizitäten vom Grad 1 oder 2 (mit Ausnahme von Pankreatitis und QTcF-Verlängerung), die auf das Studienmedikament zurückzuführen sind und mit unterstützender Pflege beherrschbar sind oder die normalen täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigen. • Im Falle einer anhaltenden nicht hämatologischen unerwünschten Arzneimittelwirkung 1. oder 2. Grades, die 1) aufgrund klinischer Symptome nicht tolerierbar ist oder normale tägliche Aktivitäten beeinträchtigt oder 2) nicht durch eine optimale unterstützende Behandlung kontrolliert wird, kann eine Dosisverzögerung oder Reduktion erwogen werden. <p>In weiteren Protokolländerungen wurden darüber hinaus Regeln für die Dosisreduktionen bei Pankreatitis, Verlängerung des QT-Intervalls, erhöhten Lipasewerten, Hepatotoxizität, LVEF/CHF und Hautausschlag festgelegt.</p> <p>Aufgrund neuer Sicherheitsinformationen zu Ponatinib wurden mit Amendment 5 weitere Dosismodifikationen für Personen, die mit Ponatinib behandelt wurden, empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei CP-CML-Patientinnen und -Patienten, die bereits MCyR erreicht hatten: Reduktion der Dosis auf 15 mg täglich • Bei CP-CML-Patientinnen und -Patienten, die noch keine MCyR erreicht hatten: Reduktion der Dosis auf 30 mg täglich. • Bei AP-CML-, BK-CML- und Ph+ ALL-Patientinnen und -Patienten: Reduktion der Dosis auf 30 mg täglich. <p>Diese Reduktionen mussten nicht umgesetzt werden, wenn die Nutzen-Risiko-Analyse durch das ärztliche Prüfpersonal unter Berücksichtigung des Krankheitsgeschehens, des BCR-ABL-Mutationsstatus und des kardiovaskulären Risikos die Behandlung mit einer höheren Dosis rechtfertigten.</p> <p>Die Ponatinib-Dosis konnte von der reduzierten Dosis auf die zuvor verabreichte Dosis erhöht werden, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erholung nicht hämatologischer Toxizitäten \geq Grad 2 für mindestens 1 Monat auf \leq Grad 1. • Erholung hämatologischer und nicht hämatologischer Toxizitäten \geq Grad 3 auf \leq Grad 2 und diese sind mit einer unterstützenden Therapie beherrschbar. <p>Bei LV-Dysfunktion Grad \geq 3, CHF oder Gefäßverschlussereignissen war keine Re-Eskalation erlaubt.</p> <p>Bei Auftreten von schwerwiegenden Gefäßverschlüssen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Ponatinib sollte Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden arteriellen oder venösen Verschlüssen nicht erneut verabreicht werden, es sei denn, der potentielle Nutzen überwiegt das Risiko wiederkehrender arterieller oder venöser Verschlüsse.</p>	Keine

Intervention	Kontrolle
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede andere Antikrebstherapie als das im Protokoll definierte Regime, einschließlich unter anderem Chemotherapie, Immuntherapie, Biomodulatoren, Radiotherapie, Operation und/oder systemische hormonelle Therapie (außer hämatopoetische Wachstumsfaktoren). Intrathekale Therapie bei ZNS-Rezidiv in lymphatischer BK oder Ph+ ALL ist erlaubt. • Andere Prüfpräparate. • Arzneimittel, die bekanntermaßen für eine Torsade de pointes prädisponieren. • Pflanzliche Zubereitungen oder verwandte Over-the-counter-Zubereitungen mit pflanzlichen Bestandteilen (z. B. Johanniskraut, Frauenwurz, Estroven) entweder während oder innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis von Ponatinib. • Elektive Operationen, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen. • CYP3A4-Inhibitoren sollten vermieden werden, sind aber nicht verboten. • Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern sollten vermieden werden, sind aber nicht verboten. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyurea und Anagrelid waren erlaubt während des ersten Zyklus der Ponatinib-Behandlung und für Personen in der AP-CML und BK-CML sowie Ph+ ALL bis zum Ende der dritten Behandlungswoche mit Ponatinib. Danach war die weitere zusätzliche Einnahme von Hydroxyurea und Anagrelid nicht mehr erlaubt. • Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren oder Erythropoietin. • Antithrombozyten- und Antikoagulanzen bei Personen, bei denen das Risiko von Blutungsereignissen besteht. 	

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; BK: Blastenkrise; CHF: Herzinsuffizienz; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; LV: Linksventrikulär; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Wesentliche Protokolländerungen

Das ursprüngliche Protokoll wurde im Juli 2010 erstellt. Es wurden fünf Protokolländerungen vorgenommen. Die erste Person wurde am 21. September 2010 eingeschlossen.

In Protokoll-Amendment 1 vom Oktober 2010 wurden unter anderem die Richtlinien zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen, die auf das Studienmedikament zurückzuführen sind, aktualisiert. Dies beinhaltete v. a. die Aktualisierung der Dosisanpassung bei Pankreatitis und die Aufnahme von Richtlinien zur Dosisanpassung für die Verlängerung des QT-Intervalls (QTcF) sowie die Empfehlung für die EKG-Überwachung, wenn Studienteilnehmende gleichzeitig Medikamente einnahmen, von denen bekannt war, dass diese das QTc-Intervall verlängern. Die Responsekriterien für CHR (vollständiges hämatologisches Ansprechen) und MaHR (gutes hämatologisches Ansprechen) wurden auf < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut angepasst (zuvor < 20 %). In Amendment 2 vom April 2011 wurde die Erhöhung der Gesamtstichprobengröße der Studie festgelegt, um eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit T315I-Mutation einschließen zu können. Dazu musste gleichzeitig ein Over-Enrollment der Patientinnen und Patienten, die resistent oder intolerant (R/I) waren, erlaubt werden. In Amendment 3 vom Mai 2012 wurde die Verlängerung der ursprünglich auf 2 Jahre begrenzten Behandlungsdauer fixiert. In Amendment 4 vom März 2013 wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) hinzugefügt und definiert.

In Amendment 5 vom April 2015 wurden Empfehlungen zur Reduzierung der Ponatinib-Dosis basierend auf dem Ansprechen ergänzt, mit dem Ziel das Risiko von Nebenwirkungen mit Ponatinib zu minimieren und gleichzeitig das Ansprechen aufrechtzuerhalten (siehe Tabelle 3).

Darüber hinaus wurden aktualisierte Informationen zum Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, einschließlich Gefäßverschluss, Neuropathie, Herzversagen und anderer Ereignisse bereitgestellt. Des Weiteren wurde die Liste der AESI aktualisiert. Die Richtlinien für die Änderungen der Ponatinib-Dosis zur Behandlung von Nebenwirkungen, die auf das Studienmedikament zurückzuführen sind, wurde angepasst. Dies beinhaltete v. a. die Aktualisierung der Dosisanpassung bei erhöhten Lipasewerten, Hepatotoxizität, LVEF/CHF und Hautausschlag. Die Kriterien für den Studienabbruch wurden überarbeitet, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall oder dringender Revaskularisierung.

2.2.2 OPTIC

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie OPTIC

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen. Es wurden Patientinnen und Patienten mit CP-CML eingeschlossen, die mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten hatten und eine Resistenz gegenüber der vorangegangenen Therapie aufwiesen oder Patientinnen und Patienten, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt unabhängig von Anzahl und Art der TKI-Vortherapie. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um Ponatinib oral einmal täglich in einer Dosierung von 45 mg (Kohorte A), 30 mg (Kohorte B) oder 15 mg (Kohorte C) zu erhalten.</p> <p>Die Studie ist noch nicht beendet, die Rekrutierungsphase ist jedoch abgeschlossen.</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase umfasst 24 Monate. Im Rahmen einer Weiterbehandlungsphase kann die Studienmedikation in einer Dosierung und Frequenz, die tolerierbar ist und bei der ein klinischer Nutzen für den Einzelnen nachgewiesen werden kann, weitergegeben werden bis das Studienende erreicht ist bzw. bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit CP-CML, die mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten hatten und eine Resistenz gegenüber der Behandlung aufwiesen oder dokumentierte T315I-Mutation in der Krankengeschichte unabhängig von Art und Anzahl der TKI-Vortherapie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die CML-Diagnose erfolgte anhand hämatologischer und zytogenetischer Standardkriterien; CP-CML wurde gemäß aller folgenden Punkte definiert: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <15 % Blasten im Knochenmark; ▪ < 30 % Blasten plus Promyelozyten im Knochenmark; ▪ < 20 % Basophile im peripherem Blut; ▪ $\geq 100 \times 10^9/l$ Thrombozyten ($\geq 100.000/mm^3$); ▪ kein Hinweis auf eine extramedulläre Erkrankung ausgenommen Hepatosplenomegalie; ▪ keine vorangegangene Diagnose der CML in die AP oder die BK. ○ Anhand der zytogenetischen Untersuchung zum Zeitpunkt des Screenings musste die BCR-ABL-Fusion durch das Vorhandensein des t(9;22)-Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen worden sein. ○ Eine Resistenz gegenüber vorangegangenen Therapien mit TKI war wie folgt definiert (es musste mindestens eines der Kriterien erfüllt sein): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Drei Monate nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie: kein zytogenetisches Ansprechen ($> 95\%$ Ph+) oder kein CHR erreicht oder Vorliegen einer neuen Mutation. ▪ Sechs Monate nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie: BCR-ABL^{IS} $>10\%$ und/oder Ph+ $> 65\%$ oder Vorliegen einer neuen Mutation.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwölf Monate nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie: BCR-ABL^{IS} >10 % und/oder Ph+ > 35 % oder Vorliegen einer neuen Mutation. ▪ Entwicklung neuer Mutation(en) der BCR-ABL-Kinase-Domäne zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie. ▪ Entwicklung einer neuen klonalen Variante zu jeglichem Zeitpunkt nach Beginn der vorangegangenen TKI-Therapie. ▪ Verlust des CHR oder des CCyR oder ein bestätigter Verlust des MMR in zwei aufeinanderfolgenden Analysen, wobei in einer dieser beiden Analysen ein BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel von ≥ 1 % oder eine neue Mutation nachgewiesen worden sein musste. <ul style="list-style-type: none"> ○ >1 % BCR-ABL^{IS} gemessen mittels PCR. <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre. • ECOG Performance Status ≤ 2. • Adäquate Nierenfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumkreatinin ≤ 1,5-fach ULN der entsprechenden Einrichtung. ○ Geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel). • Adäquate Leberfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin ≤ 1,5-fach ULN, ausgenommen aufgrund des Gilbert-Syndroms. ○ ALT ≤ 2,5-fach ULN oder ≤ 5-fach ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen. ○ AST ≤ 2,5-fach ULN oder ≤ 5-fach ULN bei Leberbefall durch Leukämiezellen. • Normaler Pankreasstatus, definiert als Serumlipase und -amylase ≤ 1,5-faches ULN. • Normales QTcF in der EKG-Auswertung zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als QTcF von ≤ 450 ms bei Männern oder ≤ 470 ms bei Frauen. • Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests vor Einschluss in die Studie. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung jeglicher zugelassener TKI oder einer Prüfmedikation innerhalb der letzten zwei Wochen oder von sechs Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs vor Erhalt der Studienmedikation, je nachdem welcher Zeitraum länger war. • Behandlung mit Interferon, Cytarabin oder einer Immuntherapie innerhalb von 14 Tagen oder mit jeglicher anderen zytotoxischen Chemotherapie, Radiotherapie oder Prüftherapie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis Ponatinib oder keine Erholung von UE (> CTCAE-Grad 1, Version 4.0; außer Alopezie) aufgrund zuvor verabreichter Wirkstoffe. • Erhalt einer autologen oder allogenen SZT < 60 Tagen vor der ersten Dosis Ponatinib; jegliche Hinweise auf eine bestehende GvHD oder einer GvHD, welche eine immunsuppressive Therapie erforderlich machte. • Mögliche hämatopoetische SZT innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Studieneinschluss. • Einnahme von mit Torsade de pointes in Zusammenhang stehende Medikamente. • Vorangegangene Behandlung mit Ponatinib. • Vorliegen einer aktiven ZNS-Erkrankung gemäß zytologischem oder pathologischem Nachweis. Bei Vorliegen eines negativen Befunds für eine ZNS-Erkrankung war eine Lumbalpunktion nicht notwendig. Eine positive Anamnese mit aktiver ZNS-Erkrankung war kein Ausschlusskriterium, wenn ein negatives Lumbalaspirat zu Studienbeginn vorlag. • Vorliegen einer klinisch signifikanten, unkontrollierten oder aktiven Herz-Kreislauf-Erkrankung, insbesondere, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeglicher Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall oder TIA in der Krankengeschichte; ○ jeglicher periphere vaskuläre Infarkt einschließlich viszeraler Infarkt in der Krankengeschichte; ○ jegliches Revaskularisierungsverfahren, einschließlich Platzierung eines Stents; ○ kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss oder LVEF unterhalb der unteren normalen

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Grenze gemäß des Standards der jeweiligen Einrichtung, innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ klinisch signifikante (gemäß Einschätzung der/des behandelnden Ärztin/Arztes) Vorhof-arrhythmie oder jegliche ventrikuläre Arrhythmie in der Krankengeschichte; ○ venöse Thromboembolie, einschließlich tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss. <ul style="list-style-type: none"> ● Unkontrollierte Hypertonie (d. h. systolischer Blutdruck >150 mmHg und diastolischer Blutdruck > 90 mmHg). ● Schlecht kontrollierter Diabetes, definiert als HbA1c-Werte > 7,5 %. ● Bedeutsame Blutungsstörung, die unabhängig von der CML war. ● Alkoholmissbrauch in der Krankengeschichte. ● Akute Pankreatitis in der Krankengeschichte innerhalb von einem Jahr vor Studieneinschluss oder chronische Pankreatitis. ● Vorliegen eines Malabsorptions-Syndroms oder einer anderen gastrointestinalen Erkrankung, welche die Resorption der Studienmedikation beeinflussen könnte. ● Diagnose anderer primärer maligner Tumorerkrankungen in der Krankengeschichte, ausgenommen Zervixkarzinom in situ oder Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut; mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten, die mindestens in den letzten fünf Jahren krankheitsfrei waren und bei denen gemäß Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals ein geringes Risiko für ein Krankheitsrezidiv bestand. ● Schwangere oder stillende Frauen.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Ponatinib 45 mg (Kohorte A): n = 94 Ponatinib 30 mg (Kohorte B): n = 95 Ponatinib 15 mg (Kohorte C): n = 94</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Multizentrische Studie in 21 Ländern: Argentinien, Australien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Italien, Kanada, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich.</p> <p>Zeitraum der Durchführung und der Analysen Studienbeginn: 30.06.2015 Keine Angabe über Zeitpunkt des Einschlusses der/des ersten Patientin/Patienten. Der 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) erfolgte zum 20.07.2019. Zu diesem Datenschnitt ist der Einschluss in die Studie abgeschlossen und es liegen Daten für den primären Endpunkt und das molekulare, zytogenetische und hämatologische Ansprechen vor sowie Baseline-Charakteristika und Auswertungen zur Sicherheit. Die primäre Analyse erfolgt, nachdem sämtliche Patientinnen und Patienten ein Follow-up von mindestens 12 Monate erreicht haben. Die finale Analyse erfolgt, wenn für sämtliche Personen eine Follow-up-Dauer von mindestens 24 Monaten abgeschlossen ist.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel ≤ 1 % in Monat 12</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ● MMR in Monat 12 und 24 ● MCyR bis Monat 12 ● Dauer des MMR ● Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ AOE- und VTE-Rate ○ UE-Rate ○ SUE-Rate

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCyR in Monat 12 • Molekulare Ansprechraten: MR⁴ (BCR-ABL^{IS} ≤ 0,01 %), MR^{4,5} (BCR-ABL^{IS} ≤ 0,0032 %) und MR¹ (BCR-ABL^{IS} ≤ 10 %) • CHR in Monat 3 • Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abbruchrate aufgrund von UE ○ Dosisreduktionen aufgrund von UE ○ Dosisunterbrechungen • Dauer des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Personen mit einem BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel ≤ 1 % bis Monat 12 sowie bis Monat 6, 18 und 24. ○ MMR zum Zeitpunkt und bis Monat 6 und 18; und bis Monat 12 und 24. • Dauer des Ansprechens bei Respondern • Zeit bis zum Ansprechen • Progressionsrate der CML in die AP oder BK • PFS • OS <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation zwischen Tumorzell- und Plasma-Biomarkern sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib. • HRQoL und Gesundheitsoutcomes gemessen anhand des EQ-5D-5L und des FACT-Leu
<p>Subgruppenanalysen</p>	<p>Präspezifizierte Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 60, ≥ 60 Jahre) • Bluthochdruck, Diabetes, oder Hyperlipidämie in der Anamnese (ja, nein) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnische Herkunft (weiß, schwarz, asiatisch, andere) • Geographische Region (Nord-/Südamerika, Europa/Australien, Asien) • T315I-Mutation (ja, nein) • Anzahl an vorherigen zugelassenen TKI-Therapien (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib; 2, 3, 4 TKI) • Weitere krankheitsbezogene Prognosefaktoren

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; AOE: Arterielle Verschlüsse; AP: Akzelerierte Phase; AST: Aspartataminotransferase; BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; BK: Blastenkrise; CCyR: Vollständiges zytogenetisches Ansprechen; CHR: Vollständiges hämatologisches Ansprechen; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; GvHD: Graft-Versus-Host Disease; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IS: Internationale Skala; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; SZT: Stammzelltransplantation; TIA: Transitorische ischämische Attacke; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor/en; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Upper Limit of Normal; VTE: Venenthrombose / Venöse Embolien; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in der Studie OPTIC

Intervention und Kontrolle
<p>Gabe der Studienmedikation</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden in 3 Gruppen mit den Startdosierungen 45 mg täglich (Kohorte A), 30 mg täglich (Kohorte B) und 15 mg täglich (Kohorte C) orale Gabe Ponatinib in Tablettenform randomisiert. Ein Zeitraum über 28 Tage wurde als ein Zyklus definiert. Die Probanden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Die Therapie in der Hauptbehandlungsperiode wurde beendet, wenn zum Zeitpunkt der molekularen Beurteilung nach 12 Monaten nicht $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS} erreicht wurde.</p> <p>Dosismodifikationen, Unterbrechung und Abbruch der Behandlung</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis von 45 und 30 mg, die $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS} erreichten, wurde die tägliche Dosis auf 15 mg gesenkt. Die Untersuchung der Studienteilnehmenden hinsichtlich des Erreichens eines BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegels von $\leq 1\%$ erfolgte in den Monaten 3, 6, 9 und 12 (oder im Rahmen einer ungeplanten Untersuchung des Ansprechens).</p> <p>Wurde das Ansprechen wieder verloren, konnte auf die Startdosierung re-eskaliert werden, sofern keine UE vorlagen, die einer Re-Eskalation auf die Startdosis widersprachen. Für Patientinnen und Patienten in der 45mg-Gruppe konnte bei vorhandenen UE, die sich noch nicht erholt hatten, auch auf 30 mg re-eskaliert werden. Wenn nach Re-Eskalation das Ansprechen $\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS} innerhalb von 6 Monaten nicht wieder erreicht wurde, wurde die Gabe der Studienmedikation endgültig abgebrochen.</p> <p>Bei Auftreten von UE durfte die Dosierung von Ponatinib bis zu 28 Tage auf bis zu 10 mg pro Tag reduziert werden. Die Ponatinib-Dosis konnte von der reduzierten Dosis auf die zuvor verabreichte Dosis erhöht werden, wenn sich die UE erholt hatten. Bei Auftreten von schwerwiegenden Gefäßverschlüssen sollte die Behandlung pausiert und eventuell abgebrochen werden. Patientinnen und Patienten, bei denen während der Studie Myokardinfarkte, instabile Angina pectoris, zerebrovaskuläre Ereignisse, TIA oder Revaskularisierungen auftraten, sollten von der Studie ausgeschlossen werden, es sei denn, der potentielle Nutzen einer Ponatinib-Behandlung war nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals höher als der Schaden und es bestanden keine anderen Behandlungsmöglichkeiten.</p> <p>Die Ponatinib-Dosis konnte von der reduzierten Dosis auf die zuvor verabreichte Dosis erhöht werden, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erholung nicht hämatologischer Toxizitäten \geq Grad 2 für mindestens 1 Monat auf \leq Grad 1. • Erholung hämatologischer und nicht hämatologischer Toxizitäten \geq Grad 3 auf \leq Grad 2 und diese sind mit einer unterstützenden Therapie beherrschbar. <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede andere Antikrebstherapie. • Andere Prüfpräparate. • Arzneimittel, die bekanntermaßen für eine Torsade de pointes prädisponieren. • Pflanzliche Zubereitungen oder verwandte Over-the-counter-Zubereitungen mit pflanzlichen Bestandteilen. • Elektive Operationen, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen. • CYP3A4-Inhibitoren sollten vermieden werden, sind aber nicht verboten. • Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern sollten vermieden werden, sind aber nicht verboten. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyurea und Anagrelid waren erlaubt während des ersten Zyklus der Ponatinib-Behandlung. Danach war die weitere zusätzliche Einnahme von Hydroxyurea und Anagrelid nicht mehr erlaubt. • Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren.

Abkürzungen: BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; IS: Internationale Skala; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Wesentliche Protokolländerungen

Das ursprüngliche Protokoll wurde im Februar 2015 erstellt. Studienbeginn war am 30. Juni 2015. Es wurden fünf generelle und drei weitere länderspezifische Protokolländerungen vorgenommen.

In Amendment 1 vom Dezember 2015 wurden geringfügige Anpassungen an den Ausschlussgründen und bei den erfassten Laborparametern sowie zur Kontrazeption und einige organisatorische und redaktionelle Überarbeitungen vorgenommen. In Amendment 2 vom März 2016 wurden die Kriterien für die Resistenz gegenüber der Vortherapie angepasst. In Amendment 3 vom Mai 2017 wurden Studienziele und der primäre Endpunkt überarbeitet. Bis dahin war das Studienziel die Untersuchung der Wirksamkeit von Ponatinib bei Patientinnen und Patienten, die resistent gegenüber mindestens zwei vorangegangenen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) waren, gemessen mittels MCyR (gutes zytogenetisches Ansprechen) nach 12 Monaten. Das primäre Studienziel wurde dahingehend angepasst, dass die Wirksamkeit von Ponatinib zusätzlich bei Patientinnen und Patienten mit T315I-Mutation und anhand des neu definierten primären Endpunkts „BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel $\leq 1\%$ “ nachgewiesen werden sollte. Es wurden darüber hinaus weitere Aktualisierungen bei der Definition der Resistenz vorgenommen. Zudem wurde die voraussichtliche Studiendauer von 48 auf 60 Monate verlängert. Die Power für die Fallzahlberechnung wurde von 96 auf 80 % gesenkt. Dies führte zu einer Reduktion der geplanten Studiengröße von 150 zu 92 Personen je Studienarm. Die Änderung des primären Endpunkts wurde laut pU aufgrund einer Empfehlung der FDA (U. S. Food and Drug Administration) durchgeführt, da die Betrachtung des molekularen Ansprechens eher der klinischen Praxis entspricht als das zytogenetische Ansprechen. Die Änderung der Fallzahl und der Power der Studie ist auf eine deutlich geringere Rekrutierungszahl als geplant zurückzuführen. In Amendment 4 vom März 2018 wurden Details zur Weiterbehandlungsphase (Bedingungen zu Aufnahme, Behandlung etc.) hinzugefügt und es wurden Ergänzungen gemacht zum Umgang mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen (UE). In Amendment 5 vom April 2019 wurden Angaben zu AESI aktualisiert und die Durchführung einer Interimsanalyse festgelegt.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, die Studienberichte, die Studienprotokolle, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung (Studien PACE und OPTIC)

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung in den Dossiers des pU		Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung
		PACE	OPTIC	
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja	Ja
BCR-ABL ^{IS} -Transkriptspiegel $\leq 1\%$ ¹⁾	Morbidität	Nein	Nein	Nein
Gutes molekulares Ansprechen (MMR) ²⁾		Ja	Ja	Nein
Tiefes molekulares Ansprechen (MR ⁴ , MR ^{4,5})		Nicht erhoben	Nein	Nein
Zytogenetisches Ansprechen (CCyR, PCyR, MCyR) ³⁾		Nein	Nein	Nein
Hämatologisches Ansprechen (CHR, MaHR) ⁴⁾		Nein	Nein	Nein
Zeit bis zum Ansprechen		Nein	Nein	Nein
Dauer des Ansprechens (MMR) ²⁾		Ja	Nein	Ergänzend
Progressionsfreies Überleben (PFS)		Nein	Nein	Nein
Progression in die BK		Ja ⁵⁾	Nein	Nein
EQ-5D-5L ⁶⁾		Nicht erhoben	Nein	Nein
FACT-Leu	Lebens- qualität	Nicht erhoben	Nein	Nein
UE, SUE, Abbruch aufgrund von UE, Dosisreduktion	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Entspricht MR². Primärer Endpunkt der Studie OPTIC.

²⁾ Das Erreichen des MMR wird nicht als ergänzender Endpunkt berücksichtigt, jedoch wird der Verlust eines erreichten MMR in Form des Endpunkts Dauer des MMR als therapeuleitender ergänzender Endpunkt in der Nutzenbewertung betrachtet.

³⁾ MCyR ist primärer Endpunkt der Studie PACE für Patientinnen und Patienten mit CP-CML.

⁴⁾ MaHR ist primärer Endpunkt der Studie PACE für Patientinnen und Patienten mit AP-CML, BK-CML und Ph+ALL.

⁵⁾ Progression in die BK war im Studienprotokoll nicht als Endpunkt definiert.

⁶⁾ Wurde vom pU der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; BK: Blastenkrisis; CCyR: Vollständiges zytogenetisches Ansprechen; CHR: Vollständiges hämatologisches Ansprechen; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; IS: Internationale Skala; MaHR: Gutes hämatologisches Ansprechen; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR: Molekulares Ansprechen; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Für die Studie OPTIC liegt noch kein finaler Studienbericht vor. Der Nutzenbewertung liegt ein Datenschnitt (Interimsanalyse) vom 20. Juli 2019 zugrunde. Zu diesem Datenschnitt ist die Rekrutierung abgeschlossen und es liegen Daten für den primären Endpunkt, MMR, das zytogenetische Ansprechen und hämatologische Ansprechen vor sowie Baseline-Charakteristika

und Auswertungen zur Sicherheit. Auswertungen zu weiteren sekundären Endpunkten liegen nicht vor. Vorläufige Ergebnisse zu progressionsfreiem Überleben (PFS), Progression in die AP und BK und den Fragebögen EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) und FACT-Leu (Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia) wurden im Rahmen der vorliegenden Interimsanalyse der Studie OPTIC nicht berichtet. Daher wird auf eine Darstellung der Eignung dieser Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität im Folgenden verzichtet.

2.3.1 Mortalität

2.3.1.1 Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Operationalisierung in der Studie PACE

Gesamtüberleben war definiert als Zeitintervall ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod, zensiert zum letzten Datum an dem bekannt war, dass der Studienteilnehmende noch lebte.

Erhebungszeitpunkte: Die Überlebensdaten wurden alle 12 Wochen (± 14 Tage) ab dem Datum der letzten Dosis Ponatinib bzw. ab dem Datum, an dem die Behandlung abgebrochen wurde, je nachdem was sich später ereignete, erhoben.

Auswertung: Safety-Population (entspricht ITT-Population).

Operationalisierung in der Studie OPTIC

Die Operationalisierung ist analog zu der in der Studie PACE.

Bewertung des Endpunkts

Bewertung der Operationalisierung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Gesamtüberleben ist patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

2.3.2.1 Molekulares Ansprechen (MMR einschließlich der Dauer des Ansprechens)

Der Endpunkt „Erreichen des molekularen Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Die Dauer des MMR wird aufgrund der potentiell therapeuleitenden Relevanz ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Operationalisierung in der Studie PACE

In der Studie PACE wurde als sekundärer Endpunkt das MMR untersucht und der Endpunkt wurde vom pU im Dossier berichtet. MMR war definiert als $BCR-ABL^{IS} \leq 0,1 \%$, welches mittels quantitativer Real-time-PCR (Polymerase-Kettenreaktion) im peripheren Blut gemessen wurde.

Zusätzlich wurde erhoben, wie viel Zeit verging, bis erstmalig ein MMR erreicht werden konnte (Zeit bis zum Erreichen des MMR) und wie lange ein erreichtes MMR erhalten werden konnte bzw. wie viele Personen ein während der Studie erreichtes MMR wieder verloren (Dauer des MMR). „Zeit bis zum Erreichen des MMR“ war definiert als Intervall zwischen der ersten Dosis Ponatinib bis zum Zeitpunkt, an dem die Kriterien des MMR erstmalig erfüllt waren, zensiert zum Zeitpunkt der letzten Messung des MMR. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Verlust des Ansprechens (definiert als erster Zeitpunkt, an dem die Ansprechkriterien nicht mehr erfüllt wurden) war die Dauer des MMR definiert als Datum des Verlusts des Ansprechens - Datum des ersten Ansprechens. Bei Patientinnen und Patienten ohne Verlust des Ansprechens war die Dauer des MMR definiert als Datum des letzten Ansprechens - Datum des ersten Ansprechens +1.

Erhebungszeitpunkte: Die Probennahme von peripherem Blut zur Bestimmung des molekularen Ansprechens erfolgte bei CP-CML-Patientinnen und -Patienten alle 3 Zyklen bis Zyklus 39 und anschließend alle 6 Zyklen für die gesamte Dauer der Studie. Bei AP-CML-, BK-CML- und Ph+ ALL-Patientinnen und -Patienten erfolgte die Probennahme des peripheren Blutes zur Bestimmung des molekularen Ansprechens alle 2 Zyklen bis Zyklus 26, dann alle 3 Zyklen bis Zyklus 39 und anschließend alle 6 Zyklen für die Dauer der Studie. 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.

Auswertung: Das MMR wurde als Rate (Anzahl und Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis) einschließlich des korrespondierenden 95%-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Die Analyse basierte auf der Treated-Population. In folgenden Fällen gingen Patientinnen und Patienten als Non-Responder in die Auswertung ein: a) keine molekulare Bewertung zu Baseline; b) MMR oder bessere molekulare Bewertungsergebnisse zu Studienbeginn. Für die Zeit bis zum MMR wurde der Median einschließlich 95%-KI angegeben. Für die Dauer des MMR wurde die Rate der Studienteilnehmenden dargestellt, die ein Ereignis hatten (Progression oder Verlust des Ansprechens) und der Median der Dauer des Ansprechens einschließlich 95%-KI. Zusätzlich wurde die Wahrscheinlichkeit berichtet, das Ansprechen nach 12, 24 und 36 Monaten nicht verloren zu haben (Anteil und 95%-KI).

Operationalisierung in der Studie OPTIC

In der Studie OPTIC wurde als sekundärer Endpunkt das MMR untersucht und der Endpunkt wurde vom pU im Dossier berichtet. MMR war definiert als $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 0,1 \%$, welches mittels quantitativer Real-time-PCR im peripheren Blut gemessen wurde. Neben dem MMR wurden auch MR^4 und $\text{MR}^{4,5}$ als sekundäre Endpunkte des molekularen Ansprechens erhoben. Diese waren definiert als $\leq 0,01 \%$ bzw. $\leq 0,0032 \%$ $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}}$. Eine Auswertung des tiefen molekularen Ansprechens liegt in der Interimsanalyse nicht vor. Der primäre Endpunkt der Studie OPTIC ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}}$ -Transkriptspiegel von $\leq 1 \%$ zu Monat 12 (MR^2). Hierzu liegen Ergebnisse aus der Interimsanalyse vor. Der Endpunkt wird nicht im Dossier des pU berücksichtigt.

Die Erhebung der Zeit bis zum Erreichen des molekularen Ansprechens (MMR, MR^4 , $\text{MR}^{4,5}$, $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 0,1 \%$) und die Dauer des molekularen Ansprechens sind in der Studie geplant. Die Ergebnisse liegen jedoch aus der Interimsanalyse nicht vor, daher wird auf die Darstellung der Operationalisierung und Auswertungsmodalitäten verzichtet.

Erhebungszeitpunkte: Die Probennahme zur Bestimmung des molekularen Ansprechens erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie zum Ende der Zyklen 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 und anschließend zum Ende von jedem 3. Zyklus bei Studienteilnehmenden, die an der Weiterbehandlungsphase teilnahmen und < 24 Behandlungszyklen im Rahmen der Studie erhalten hatten und danach zum Ende jedes 6. Zyklus (im Minimum) bei Studienteilnehmenden, die an der Weiterbehandlungsphase teilnahmen und ≥ 24 Behandlungszyklen erhalten hatten. Die letzte Probenahme erfolgte bei der Visite zum Behandlungsende, die innerhalb von zwei Wochen (14 Tagen) nach der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden sollte.

Auswertung: Das MMR wurde als Rate (Anzahl und Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis) dargestellt. Die Analyse umfasst alle ITT-Patientinnen und -Patienten, die bis zu 12 Monate in der Studie waren. In folgenden Fällen gingen Patientinnen und Patienten als Non-Responder in die Auswertung ein: a) vorzeitige Beendigung der Behandlung vor Monat 12, b) keine molekulare Bewertung oder keine molekularen Bewertungsergebnisse nach 12 Monaten und c) MR^2 oder bessere molekulare Bewertungsergebnisse zu Studienbeginn.

Bewertung des Endpunkts

Bewertung der Operationalisierung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als $\text{BCR-ABL} \leq 0,1 \%$ entsprechend der Internationalen Skala (IS) entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien [12,18].

Patientenrelevanz

Ein MMR zu Monat 12 wird mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression und einer hohen Wahrscheinlichkeit eines tiefen molekularen Ansprechens (MR^4) assoziiert, welches wiederum als Voraussetzung für eine Deeskalation bzw. ein eventuelles Absetzen des TKI gilt [7,18,19]. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten abbildet. Der pU hat zudem keine Nachweise zur Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt eingereicht. Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant bewertet und die alleinige Darstellung der Raten an Studienteilnehmenden, die ein MMR erreicht haben, ist nicht relevant für die Nutzenbewertung. Der pU argumentiert, dass ein

Verlust des MMR eine Umstellung der Therapie zur Folge hat, damit eine Progredienz der Erkrankung vermieden werden kann. Eine zwingende Umstellung der Therapie in Folge des Verlusts von MMR lässt sich aus der vom pU vorgelegten und zusätzlich recherchierten Literatur nicht ableiten. In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird darauf hingewiesen, dass es derzeit keine spezifischen Leitlinien für einen Wechsel der Therapie allein basierend auf BCR-ABL-Levels gemessen mit quantitative Real-time PCR gibt, und diese nur im Kontext klinischer Studien durchgeführt werden sollten [18]. Zudem wird hervorgehoben, dass bei Anstieg der BCR-ABL-Transkripte um 1-Log plus Verlust des MMR eine Knochenmarksanalyse zur Evaluation des Verlusts von hämatologischem und zytogenetischem Ansprechen durchgeführt werden sollte, dass dies aber nicht als Rezidiv definiert ist. Auch in der Leitlinie des European LeukemiaNet wird der Verlust des MMR als Warnzeichen, jedoch nicht per se als Therapieversagen mit Notwendigkeit des Wechsels der Therapie definiert [11].

Der Verlust des MMR in Form des Endpunkts „Dauer der MMR“ wird aufgrund der potentiell therapieleitenden Relevanz ergänzend dargestellt. Angaben über die Dauer des MMR liegen nur aus der Studie PACE vor. Die Angaben zum Erreichen des MMR aus der Studie OPTIC werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da keine Angaben zum Verlust eines erreichten MMR vorgelegt wurden.

Validität

Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.

2.3.2.2 Zytogenetisches Ansprechen

Der Endpunkt „Zytogenetisches Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Operationalisierung in der Studie PACE

Das zytogenetische Ansprechen wurde als Anteil der Patientinnen und Patienten angegeben, die CCyR (vollständiges zytogenetisches Ansprechen), PCyR (partielles zytogenetisches Ansprechen) oder MCyR (gutes zytogenetisches Ansprechen) erreichten. Darüber hinaus wurden die Dauer und die Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen untersucht. CCyR war definiert als 0 % Ph+-Zellen, PCyR war definiert als 1 bis 35 % Ph+-Zellen, wobei mindestens 20 Zellen in der Metaphase in einer Probe analysiert werden sollten. MCyR war definiert als CCyR oder PCyR. Im Dossier wird die unbestätigte MCyR-Rate als primärer Outcome für Patientinnen und Patienten mit CP-CML beschrieben. Als sekundärer Endpunkt wurde auch die bestätigte MCyR-Rate untersucht. Im Gegensatz zur unbestätigten MCyR-Rate mussten die Patientinnen und Patienten bei der bestätigten MCyR-Rate in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Messungen in nicht weniger als 28 Tagen Abstand ein MCyR aufweisen.

Operationalisierung in der Studie OPTIC

Die Operationalisierung ist analog zu der in der Studie PACE.

Bewertung des Endpunkts

Bewertung der Operationalisierung

Die Erhebung des Endpunkts „Zytogenetisches Ansprechen“ mittels der Erhebung des prozentualen Anteils an Ph+-Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in jeder Knochenmarkprobe sowie die Definition des Endpunkts MCyR als < 35 % Metaphasen und CCyR als 0 % Metaphasen entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien [12,18].

Patientenrelevanz

Es handelt sich beim zytogenetischen Ansprechen um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten abbildet. Der pU hat zudem keine Nachweise zur Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität oder Lebensqualität eingereicht. Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant bewertet und ist nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.2.3 Hämatologisches Ansprechen

Der Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Operationalisierung in der Studie PACE

Das hämatologische Ansprechen wurde als Anteil der Patientinnen und Patienten angegeben, die CHR oder MaHR erreichten. Darüber hinaus wurden die Dauer und die Zeit bis zum hämatologischen Ansprechen untersucht. Die MaHR-Rate war definiert als Anteil der behandelten Studienteilnehmenden, die ein CHR oder keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (NEL) nach Studienbeginn erreichten und bei einer erneuten Bewertung der Ansprechrates 28 Tage nach der ersten Bewertung weiterhin CHR- oder NEL-Kriterien erfüllten.

CHR bei CP-CML-Patientinnen und -Patienten war definiert als:

1. Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/l$)
2. Thrombozyten $\leq 450 \times 10^9/l$
3. keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut
4. < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut
5. < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut
6. keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)

CHR bei Patientinnen und Patienten mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL war definiert als:

1. Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/l$)
2. Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
3. keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut
4. < 5 % Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut
5. < 5 % basophile Granulozyten im peripheren Blut
6. keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)
7. absolute neutrophile Granulozytenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$
8. Knochenmarksblasten $\leq 5 \%$

NEL war definiert als:

1. Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/l$)
2. keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut
3. Knochenmarksblasten $\leq 5 \%$
4. $< 5 \%$ Myelozyten plus Metamyelozyten im peripheren Blut
5. $< 5 \%$ basophile Granulozyten im peripheren Blut
6. keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)
7. mindestens eine der folgenden Eigenschaften: $20 \times 10^9/l \leq$ Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ oder $0,5 \times 10^9/l \leq$ absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $< 1 \times 10^9/l$

Operationalisierung in der Studie OPTIC

Die Operationalisierung ist analog zu der für Personen mit CP-CML in der Studie PACE.

Bewertung des Endpunkts

Bewertung der Operationalisierung

Die Definition des CHR in der CP-CML ist weitgehend kohärent mit den Definitionen aus Leitlinien [12,18]. Die abweichenden Kriterien für die CHR in den fortgeschrittenen Phasen der CML sowie in der Ph+ ALL sind in Leitlinien nicht implementiert.

Patientenrelevanz

Es handelt sich beim hämatologischen Ansprechen um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten abbildet. Der pU hat zudem keine Nachweise zur Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität oder Lebensqualität eingereicht. Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant bewertet und ist nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.2.4 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung in der Studie PACE

PFS war definiert als Intervall von der ersten Dosis Ponatinib bis die Kriterien einer Progression erfüllt waren oder der Tod nach jeglicher Ursache eintrat. Zensiert wurde bei der letzten Analyse des Ansprechens auf die Therapie.

Die Kriterien für eine Progression bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML waren:

1. Tod.
2. Entwicklung von AP-CML oder BK-CML.
3. Verlust einer CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch zwei Differentialblutbilder, die mindestens im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden.
4. Verlust MCyR.

5. Zunehmende Anzahl weißer Blutkörperchen ohne CHR, definiert durch die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu > 20K in zwei Blutabnahmen, die mindestens im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden (nach den ersten vier Wochen der Therapie).

Die Kriterien für eine Progression bei Patientinnen und Patienten mit AP-CML waren:

1. Tod.
2. Entwicklung einer bestätigten BK-CML.
3. Verlust eines vorangegangenen guten oder minoren hämatologischen Ansprechens über eine zweiwöchige Zeitspanne.
4. Kein Absinken des prozentualen Anteils an Blasten im peripheren Blutstrom ausgehend vom Basiswert bei Studieneintritt bis zu jeder weiteren Analyse über eine vierwöchige Zeitspanne.

Die Kriterien für eine Progression bei Patientinnen und Patienten mit BP-CML oder Ph+ ALL waren:

1. Tod.
2. Zunehmende Anzahl Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine vierwöchige Zeitspanne.

Bewertung des Endpunkts

Bewertung der Operationalisierung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod wird in der Studie PACE in der Auswertung des Gesamtüberlebens und der Sicherheitsauswertung abgebildet. Gesamtüberleben wird als patientenrelevant erachtet. Ein Progress, festgestellt durch Veränderung von Laborparametern ohne Berücksichtigung der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik, wird als nicht patientenrelevant erachtet. Der pU hat keine Nachweise zur Validität des PFS als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt eingereicht. Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant bewertet und ist nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.2.5 Progression in die BK

Der Endpunkt „Progression in die BK“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachvollziehbarer Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung in der Studie PACE

Der pU berichtete post hoc im Dossier den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Progression in die BK. Die Blastenkrise war definiert als $\geq 30\%$ Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark oder als extramedulläre Erkrankung.

Bewertung des Endpunkts

Bewertung der Operationalisierung

Progression in die BK wurde in der Studie PACE nicht als Endpunkt definiert. Die Operationalisierung des Endpunkts, z. B. in Bezug auf Progressionskriterien oder den Umgang mit fehlenden Werten, wurde nicht ausreichend beschrieben. In den im Dossier dargestellten Ergebnissen wurden auch für Patientinnen und Patienten, die mit BK in die Studie eingeschlossen wurden, Progression in die BK erfasst. Es ist unklar, wie eine Progression in die BK für diese Personen definiert war (z. B. Zunahme der Blasten im peripheren Blut oder Rückfall in BK nach Erreichen von CP- oder AP-CML im Laufe der Studie).

Patientenrelevanz

Eine Progression in die BK kann unter Umständen ein patientenrelevanter Endpunkt sein. Für die Studie PACE wurde eine Auswertung zur Progression in die BK aus den Sicherheitsdaten vorgelegt, die Operationalisierung wurde jedoch nicht hinreichend beschrieben und der Endpunkt war nicht als Wirksamkeitsendpunkt in der Studie definiert, sodass der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde.

Validität

Aufgrund der unzureichenden Darstellung der Operationalisierung wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Endpunkte zur Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben. In der Studie OPTIC wurde Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-Leu erhoben. Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Interimsanalyse der Studie nicht berichtet.

2.3.4 Sicherheit

2.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung in der Studie PACE

Der pU berichtete UE, SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), UE vom CTCAE-Grad 3/4, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Behandlungsabbruch aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse (AESI / schwerwiegende AESI). UE werden entsprechend der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institute (NCI) (v.4.0) dargestellt.

UE waren definiert als jegliches UE / SUE, das am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde. Ferner konnte ein UE auch ein Ereignis sein, welches nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung auftrat und sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation im Schweregrad verschlechterte. UE umfassten u. a. abnormale Labortestergebnisse, Veränderungen von Befunden aus körperlichen Untersuchungen, jegliches unerwünschte medizinische Ereignis – unabhängig von einem kausa-

len Zusammenhang zur Studienmedikation – wie Verletzung, Ereignisse, die einen operativen Eingriff erforderlich machten, Unfälle oder scheinbar in keinem Zusammenhang stehende Erkrankungen, Überempfindlichkeit, Überdosierung, Entzug, Arzneimittelmisbrauch, Fehlanwendung des Arzneimittels, Arzneimittelinteraktionen, Arzneimittelabhängigkeit.

Ein UE wurde als SUE betrachtet, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf:

- Tod: jeglicher Todesfall, der während der aktiven Studienphase und innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat.
- Lebensbedrohliches UE: jegliches UE, welches zum Zeitpunkt des Ereignisses eine unmittelbare Lebensgefahr birgt.
- Dauerhafte, anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder eine substanzielle Einschränkung der Fähigkeit, ein normales Leben zu führen.
- Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung.
- Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler.
- Auftreten oder Diagnose einer neuen Krebserkrankung im Verlauf dieser Studie.
- Medizinisch signifikantes Ereignis: ein medizinisch signifikantes Ereignis musste nicht unbedingt zum Tode führen, lebensbedrohlich sein oder eine Hospitalisierung erfordern. Wenn festgestellt wurde, dass das Ereignis potentiell gefährdend war und/oder einen Eingriff erforderte, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern, sollte dieses Ereignis als schwerwiegend gemeldet werden. Beispiele solcher Ereignisse sind eine Intensivbehandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause aufgrund allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krämpfen, welche nicht zu einer Hospitalisierung führten, oder die Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit oder ein Arzneimittelmisbrauch.

Als AESI wurden folgende Ereignisse (sowohl UE als auch SUE) untersucht:

- Myokardinfarkt.
- Angina (neu diagnostizierte oder Verschlechterung einer bestehenden oder instabilen Angina).
- Koronare Herzkrankheit (neu diagnostizierte oder Verschlechterung einer bestehenden koronaren Herzkrankheit) oder Symptome, die auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hindeuteten.
- Zerebrovaskuläre ischämische Erkrankung, einschließlich ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, vaskuläre Stenose, transitorische ischämische Attacke (TIA), zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit, welche mittels diagnostischen Neuroimaging-Verfahren dokumentiert worden war, oder Symptome, die auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung hindeuteten.
- Neuauftreten oder Verschlechterung einer peripheren Arterienverschlusskrankheit (z. B. der Nieren-, Mesenterial- oder Oberschenkelarterie) oder Symptome, die auf eine periphere Gefäßerkrankung hindeuteten.
- Thrombose von Netzhautgefäßen, sowohl venös als auch arteriell.
- Venöse Thromboembolien, die zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Organfunktion oder anderen signifikanten Folgen führen können (z. B. Lungenembolie, Pfortaderthrombose oder Nierenvenenthrombose), oder Symptome, die auf eine Venenthrombose hindeuteten.

Erhebungszeitpunkte: Endpunkte zur Sicherheit wurden über den gesamten Zeitraum der Behandlung erhoben bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Auswertung: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population.

Operationalisierung in der Studie OPTIC

In der vorläufigen Auswertung der Studie (Interimsanalyse) berichtete der pU Daten zu UE, SUE, Behandlungsabbruch aufgrund von UE und AESI (arterielle Verschlüsse, Venenthrombosen / Venöse Embolien). UE werden entsprechend der CTCAE des NCI (v.4.0) dargestellt. UE, SUE und AESI waren analog zur Studie PACE definiert. Angaben über den CTCAE-Schweregrad liegen nicht vor.

Erhebungszeitpunkte: Endpunkte zur Sicherheit wurden über den gesamten Zeitraum der Behandlung erhoben bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Auswertung: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population.

Bewertung des Endpunkts

Bewertung der Operationalisierung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Sicherheit ist patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7 für die Studie PACE und in Tabelle 8 für die Studie OPTIC.

2.3.5.1 PACE

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PACE

Endpunkt	Base-line	Behandlungszyklus												Ende aller geraden Zyklen 4–26	Ende Zyklus 27, 30, 33, 36, 39	Jeder weitere 6. Zyklus
		1	2	3	6	9	12	15	18	21	24					
Molekulares Ansprechen CP-CML	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Molekulares Ansprechen AP-, BK-CML, Ph+ ALL	X		X											X	X	
Unerwünschte Ereignisse	Während der gesamten Studie															

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie.

2.3.5.2 OPTIC

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie OPTIC

Endpunkt	Base-line	Zyklus während Hauptbehandlungsphase										Weiterbehandlungsphase	Letzte Studienvisite	30 Tage Follow-up	
		1	2	3	6	9	12	15	18	21	24	Alle 3 Monate			
Molekulares Ansprechen	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse	Während der gesamten Behandlungsperiode											X			

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 PACE

Statistische Hypothese und Fallzahlplanung

Die Patientinnen und Patienten wurden in 6 Kohorten (A bis F) eingeteilt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Patientenkohorten in der Studie PACE und geplante und tatsächliche Patientenzahl je Kohorte

	CP-CML	AP-CML	BK-CML/Ph+ ALL ¹⁾
Resistenz oder Intoleranz gegen Dasatinib oder Nilotinib	<u>Kohorte A</u> Geplant N = 100 Eingeschlossen N = 203	<u>Kohorte C</u> Geplant N = 40 Eingeschlossen N = 65	<u>Kohorte E</u> Geplant N = 40 Eingeschlossen N = 48
T315I-Mutation	<u>Kohorte B</u> Geplant N = 60 Eingeschlossen N = 64	<u>Kohorte D</u> Geplant N = 40 Eingeschlossen N = 18	<u>Kohorte F</u> Geplant N = 40 Eingeschlossen N = 46

¹⁾ Die Kohorten E und F wurden in der Nutzenbewertung aufgelöst, um eine getrennte Darstellung der Patientinnen und Patienten mit BK-CML und Ph+ ALL zu ermöglichen.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie.

Die Berechnung der Kohortengröße orientierte sich in den Kohorten A und B an dem Ziel des Nachweises des Erreichens eines MCyR mit einer Mindestansprechrage von 20 % in Kohorte A und 10 % in Kohorte B und einer alternativen Ansprechrage von 35 % in beiden Kohorten. Die alternative Ansprechrage beruhte dabei auf Ergebnissen früherer Studien in ähnlichen Populationen. Bei einem 95%-KI hätten 100 Personen in Kohorte A eingeschlossen werden müssen, um mit einer Teststärke von 85 % zwischen der Mindestansprechrage von 20 % und der alternativen Ansprechrage von 35 % zu unterscheiden. In Kohorte B waren 60 Personen geplant mit einer Teststärke von 98 %. In den Kohorten C bis F orientierte sich die geplante Kohortengröße jeweils an dem Ziel des Nachweises des Erreichens eines MaHR mit einer Mindestansprechrage von 10 % und einer alternativen Ansprechrage von 30 %. Bei einem 95%-KI und einer Teststärke von 89 % waren jeweils 40 Personen pro Kohorte geplant, um zwischen der Mindestansprechrage von 10 % und der alternativen Ansprechrage zu unterscheiden.

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

Analysepopulationen

- Safety-Population: alle Personen, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten.
- Treated-Population: alle Personen, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten und die einer der Kohorten A bis F zugeordnet waren; die Treated-Population wurde für die Wirksamkeitsanalyse der primären als auch der sekundären und explorativen Endpunkte herangezogen.
- Per-Protocol-Population (zytogenetisch): alle Personen der Treated-Population, bei denen zu Baseline der zytogenetische Status auf Basis von mindestens 20 Metaphasen untersucht wurde; Ausschluss von Studienteilnehmenden mit CCyR bei Studienbeginn oder nicht vorhandener zytogenetischer Untersuchung.
- Per-Protocol-Population (hämatologisch): alle Personen der Treated-Population, deren Blastenanteil im Knochenmark bei Baseline bestimmt werden konnte; Ausschluss von Studienteilnehmenden, bei denen die Eingangsbestimmung des Knochenmarkblastenanteils fehlte oder die Untersuchung die Kriterien eines MaHR erfüllte.

2.4.2 OPTIC

Statistische Hypothese und Fallzahlplanung

Der primäre Endpunkt für diese Studie ist $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 1\%$ nach 12 Monaten. Die Berechnung der Fallzahlgröße in den Armen orientierte sich in an dem Ziel des Nachweises des Erreichens eines $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 1\%$ mit einer Mindestansprechrates von 20 % und einer alternativen Ansprechrate von 35 %. Mittels der Bonferroni-Methode wurde das 2-seitige Signifikanzniveau für statistische Tests in jedem Studienarm auf 0,0167 festgelegt. Eine Gesamtstichprobengröße von 276 Personen oder 92 Personen in jeder Kohorte (Dosierung von 45 mg (Kohorte A), 30 mg (Kohorte B) oder 15 mg (Kohorte C), Zuteilung 1:1:1) war notwendig, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 1\%$ Rate von 35 % und einer $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}} \leq 1\%$ Rate von 20 % nachzuweisen, mit einer Power von 80 % und einer 1-seitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,0083 (entspricht einem 2-seitigen 0,0167) unter Verwendung eines exakten Binominaltests.

Analysepopulationen

- ITT-Population: alle Personen, für die $\text{BCR-ABL}^{\text{IS}}$ gemessen werden kann (Patientinnen und Patienten mit b2a2/b3a2-Transkripttyp) unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben.
- ITT-Population (zytogenetisch): alle Personen, bei denen zu Baseline der zytogenetische Status auf Basis von mindestens 20 Metaphasen untersucht wurde, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben.
- Treated-Population (auch Safety-Population): alle Personen, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten.
- Per-Protocol-Population: alle Personen der Treated-Population, bei denen keine größeren Protokollverletzungen vorlagen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie PACE handelt es sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Bei der Studie OPTIC handelt es sich um eine kontrollierte Studie. Die Kontrollarme für die Intervention mit 45 mg Ponatinib/Tag waren eine Therapie mit 30 bzw. 15 mg Ponatinib/Tag. Für die vorliegende Nutzenbewertung kann nur der Therapiearm mit 45 mg Ponatinib/Tag berücksichtigt werden, da die beiden anderen Dosierungen nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprechen. Da folglich für die Nutzenbewertung aus der Studie OPTIC nur ein unkontrollierter Behandlungsarm zur Verfügung steht, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

3.1.1 CML

Studie PACE

In der nachfolgenden Auswertung der Ergebnisse der Studie PACE werden die Kohorten E und F getrennt jeweils für Studienteilnehmende mit BK-CML und für Studienteilnehmende mit Ph+ ALL dargestellt. Es wurden 449 Personen in der Studie PACE eingeschlossen und erhielten mindestens eine Dosis Ponatinib (Safety-Population). Bei 5 Studienteilnehmenden (3 in der CP-CML und 2 in der AP-CML), die nicht mit Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt waren, konnte trotz zuvor dokumentierter positiver T315I-Historie in der Studie PACE keine T315I-Mutation detektiert werden. Diese Patientinnen und Patienten wurden keiner Kohorte zugeordnet und wurden bei der Auswertung der Wirksamkeit nicht betrachtet; ihre Daten wurden jedoch bei der Auswertung der Safety-Population berücksichtigt. 417 Personen mit CML in der Safety-Population waren in die Studie eingeschlossen und 32 Personen mit Ph+ ALL.

Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, brachen je nach Erkrankungsstadium der CML 96,7 bis 100 % der Studienteilnehmenden die Behandlung in der Studie PACE ab. Die meisten Behandlungsabbrüche bei Studienteilnehmenden mit CP-CML sind auf den Abbruch der Studie durch den Sponsor zurückzuführen (33,3 %). In den fortgeschrittenen Phasen der CML war der häufigste Abbruchgrund die Krankheitsprogression (AP-CML 30,6 %, BK-CML 51,6 %). Über alle Krankheitsstadien der CML hinweg wurde Behandlung häufiger in den Kohorten mit T315I als in den R/I-Kohorten aufgrund einer Progression abgebrochen. Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit CP- und AP-CML wurde die Dosis der Studienmedikation im Laufe der Studie reduziert (CP-CML 81,9 %, AP-CML 71,8 %) und die mediane Dosisintensität lag bei 28,3 mg/Tag bei Teilnehmenden mit CP-CML und 31,9 mg/Tag bei Teilnehmenden mit AP-CML. Bei Patientinnen und Patienten, die mit BK-CML in die Studie eingeschlossen worden waren, wurden deutlich seltener Dosisreduktionen dokumentiert (29 %) und die mediane Dosisintensität lag bei 43 mg/Tag. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei Studienteilnehmenden mit CP- und AP-CML bei 56,8 und 32,3 Monaten. Patientinnen und Patienten in der BK-CML erreichten ein medianes Follow-up von 6,2 Monaten.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf und der Exposition mit der Studienmedikation in der Studie PACE: CML; Safety-Population

Studie PACE	CP-CML			AP-CML			BK-CML		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 270) ¹⁾	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 85) ¹⁾	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
Treated-Population, n (%)	203 (100)	64 (100)	270 (100)	65 (100)	18 (100)	85 (100)	38 (100)	24 (100)	62 (100)
Behandlung laufend, n (%) ²⁾	5 (2,5)	4 (6,3)	9 (3,3)	1 (1,5)	0	1 (1,2)	0	0	0
Abbruch der Einnahme von Ponatinib, n (%)	198 (97,5)	60 (93,8)	261 (96,7)	64 (98,5)	18 (100)	84 (98,8)	38 (100)	24 (100)	62 (100)
Studienende	69 (34,0)	19 (29,7)	90 (33,3)	12 (18,5)	2 (11,1)	14 (16,5)	3 (7,9)	0	3 (4,8)
Progression	19 (9,4)	10 (15,6)	29 (10,7)	19 (29,2)	7 (38,9)	26 (30,6)	17 (44,7)	15 (62,5)	32 (51,6)
UE	45 (22,2)	11 (17,2)	57 (21,1)	7 (10,8)	2 (11,1)	10 (11,8)	5 (13,2)	4 (16,7)	9 (14,5)
Patientenwunsch	27 (13,3)	4 (6,3)	31 (11,5)	4 (6,2)	3 (16,7)	7 (8,2)	2 (5,3)	1 (4,2)	3 (4,8)
Anderes ³⁾	8 (3,9)	6 (9,4)	14 (5,2)	7 (10,8)	0	7 (8,2)	3 (7,9)	3 (12,5)	6 (9,7)
Tod	6 (3,0)	3 (4,7)	9 (3,3)	2 (3,1)	2 (11,1)	5 (5,9)	6 (15,8)	1 (4,2)	7 (11,3)
Fehlende Wirksamkeit	13 (6,4)	2 (3,1)	15 (5,6)	5 (7,7)	1 (5,6)	6 (7,1)	1 (2,6)	0	1 (1,6)
Ärztliche Entscheidung	6 (3,0)	5 (7,8)	11 (4,1)	5 (7,7)	0	5 (5,9)	1 (2,6)	0	1 (1,6)
Noncompliance	3 (1,5)	0	3 (1,1)	1 (1,5)	0	1 (1,2)	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	2 (3,1)	1 (5,6)	3 (3,5)	0	0	0
Protokollverletzung	2 (1,0)	0	2 (0,7)	0	0	0	0	0	0
Dauer der Ponatinib-Exposition (Tage), Median (min; max)	970,0 (3; 2223)	983,5 (27; 2202)	978,5 (3; 2223)	510,0 (16; 2169)	740,0 (66; 2008)	590,0 (16; 2169)	95,0 (1; 1798)	72,5 (11; 232)	89,0 (1; 1798)
<i>Dauer der Ponatinib-Exposition (Monate), n (%)</i>									
< 6	41 (20,2)	12 (18,8)	53 (19,6)	17 (26,2)	4 (22,2)	21 (24,7)	26 (68,4)	17 (70,8)	43 (69,4)
6 bis < 12	30 (14,8)	8 (12,5)	38 (14,1)	5 (7,7)	4 (22,2)	9 (10,6)	4 (10,5)	7 (29,2)	11 (17,7)
12 bis < 24	15 (7,4)	8 (12,5)	23 (8,5)	17 (26,2)	1 (5,6)	18 (21,2)	3 (7,9)	0	3 (4,8)
24 bis < 36	23 (11,3)	8 (12,5)	31 (11,5)	8 (12,3)	3 (16,7)	11 (12,9)	1 (2,6)	0	1 (1,6)
36 bis < 48	13 (6,4)	4 (6,3)	18 (6,7)	1 (1,5)	3 (16,7)	5 (5,9)	1 (2,6)	0	1 (1,6)
≥ 48	81 (39,9)	24 (37,5)	107 (39,6)	17 (26,2)	3 (16,7)	21 (24,7)	3 (7,9)	0	3 (4,8)
Dosis Intensität (mg/Tag), Median (min; max)	27,5 (3; 45)	29,5 (5; 45)	28,3 (3; 45)	28,8 (5; 45)	36,7 (8; 45)	31,9 (5; 45)	41,6 (15; 45)	44,0 (20; 47)	43,0 (15; 47)

Studie PACE	CP-CML			AP-CML			BK-CML		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 270) ¹⁾	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 85) ¹⁾	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
<i>Dosis reduziert</i>									
Ja (%)	172 (84,7)	46 (71,9)	221 (81,9)	46 (70,8)	13 (72,2)	61 (71,8)	13 (34,2)	5 (20,8)	18 (29,0)
Nein (%)	31 (15,3)	18 (28,1)	49 (18,1)	19 (29,2)	5 (27,8)	24 (28,2)	25 (65,8)	19 (79,2)	44 (71,0)
Dauer des Follow; up (Monate), Median (min; max)	57,3 (0,1; 73,1)	54,4 (1,5; 72,4)	56,8 (0,1; 73,1)	32,3 (3,6; 71,4)	29,9 (4,2; 71,8)	32,3 (3,6; 71,8)	5,6 (0,1; 66,4)	6,4 (0,4; 36,6)	6,2 (0,1; 66,4)

¹⁾ 3 Studienteilnehmende in der CP-CML und 2 Studienteilnehmende in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

²⁾ 10 Patientinnen und Patienten aus einem Studienzentrum in Südkorea haben die Studie noch nicht abgeschlossen. Die Studie an diesem Zentrum wird beendet, sobald nach Abschluss der Studie Zugang zu Ponatinib für diejenigen Patientinnen und Patienten verfügbar ist, die weiterhin Ponatinib erhalten möchten.

³⁾ Umfasst 22 Personen, die eine Transplantation erhalten sollten.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; R/I: resistent oder intolerant;; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PACE: CML; Safety-Population

Studie PACE	CP-CML			AP-CML			BK-CML		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 270) ¹⁾	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 85) ¹⁾	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
Alter, Median (min; max)	61,0 (22; 94)	52,0 (18; 87)	60,0 (18; 94)	60,0 (23; 82)	54,0 (24; 78)	60,0 (23; 82)	54,5 (18; 74)	45,0 (18; 74)	53,0 (18; 74)
<i>Geschlecht, n (%)</i>									
männlich	95 (46,8)	48 (75,0)	144 (53,3)	25 (38,5)	11 (61,1)	37 (43,5)	25 (65,8)	12 (50,0)	37 (59,7)
weiblich	108 (53,2)	16 (25,0)	126 (46,7)	40 (61,5)	7 (38,9)	48 (56,5)	13 (34,2)	12 (50,0)	25 (40,3)
<i>Ethnizität, n (%)</i>									
weiß	174 (85,7)	42 (65,6)	218 (80,7)	47 (72,3)	9 (50,0)	57 (67,1)	29 (76,3)	17 (70,8)	46 (74,2)
asiatisch	17 (8,4)	14 (21,9)	32 (11,9)	8 (12,3)	3 (16,7)	12 (14,1)	8 (21,1)	6 (25,0)	14 (22,6)
schwarz/afroamerikanisch	7 (3,4)	4 (6,3)	11 (4,1)	7 (10,8)	5 (27,8)	12 (14,1)	1 (2,6)	1 (4,2)	2 (3,2)
unbekannt	3 (1,5)	3 (4,7)	6 (2,2)	2 (3,1)	0 (0,0)	2 (2,4)	0	0	0
andere	2 (1,0)	1 (1,6)	3 (1,1)	1 (1,5)	1 (5,6)	2 (2,4)	0	0	0

Studie PACE	CP-CML			AP-CML			BK-CML		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 270) ¹⁾	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 85) ¹⁾	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
<i>Region, n (%)</i>									
Nordamerika	85 (41,9)	26 (40,6)	111 (41,1)	30 (46,2)	6 (33,3)	36 (42,4)	27 (71,1)	14 (58,3)	41 (66,1)
Europa/Australien	104 (51,2)	26 (40,6)	132 (48,9)	30 (46,2)	10 (55,6)	41 (48,2)	4 (10,5)	8 (33,3)	12 (19,4)
Asien	14 (6,9)	12 (18,8)	27 (10,0)	5 (7,7)	2 (11,1)	8 (9,4)	7 (18,4)	2 (8,3)	9 (14,5)
Zeit seit CML-Diagnose (Jahre), Median (min; max)	7,9 (0,5; 27,4)	4,8 (1,2; 19,5)	7,0 (0,5; 27,4)	7,1 (0,3; 28,5)	6,6 (1,2; 15,9)	7,0 (0,3; 28,5)	5,1 (0,6; 27,2)	2,1 (0,5; 14,1)	4,0 (0,5; 27,2)
<i>Vorherige TKI, n (%)</i>									
1	4 (2,0)	11 (17,2)	18 (6,7)	1 (1,5)	3 (16,7)	5 (5,9)	1 (2,6)	1 (4,2)	2 (3,2)
2	63 (31,0)	27 (42,2)	90 (33,3)	22 (33,8)	6 (33,3)	29 (34,1)	10 (26,3)	13 (54,2)	23 (37,1)
≥ 3	136 (67,0)	26 (40,6)	162 (60,0)	42 (64,6)	9 (50,0)	51 (60,0)	27 (71,1)	10 (41,7)	37 (59,7)
Vorherige IM-Therapie, ja (%)	196 (96,6)	62 (96,9)	261 (96,7)	64 (98,5)	18 (100,0)	84 (98,8)	37 (97,4)	22 (91,7)	59 (95,2)
Vorherige D-Therapie, ja (%)	176 (86,7)	41 (64,1)	217 (80,4)	55 (84,6)	15 (83,3)	70 (82,4)	35 (92,1)	23 (95,8)	58 (93,5)
Vorherige NI-Therapie, ja (%)	152 (74,9)	33 (51,6)	185 (68,5)	47 (72,3)	9 (50,0)	56 (65,9)	30 (78,9)	11 (45,8)	41 (66,1)
Resistent ggb. D od. NI, n (%)	165 (81,3)	50 (78,1)	215 (79,6)	60 (92,3)	14 (77,8)	74 (87,1)	36 (94,7)	23 (95,8)	59 (95,2)
Intolerant ggb. D od. NI, n (%)	38 (18,7)	1 (1,6)	39 (14,4)	5 (7,7)	1 (5,6)	6 (7,1)	2 (5,3)	0	2 (3,2)
<i>ECOG, n (%)</i>									
0 ²⁾	139 (68,5)	47 (73,4)	189 (70,0)	33 (50,8)	12 (66,7)	47 (55,3)	12 (31,6)	8 (33,3)	20 (32,3)
1	60 (29,6)	17 (26,6)	77 (28,5)	25 (38,5)	6 (33,3)	31 (36,5)	14 (36,8)	8 (33,3)	22 (35,5)
2	4 (2,0)	0	4 (1,5)	7 (10,8)	0	7 (8,2)	11 (28,9)	8 (33,3)	19 (30,6)

¹⁾ 3 Studienteilnehmende in der CP-CML und 2 Studienteilnehmende in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

²⁾ Ein Missing in der Population BK-CML R/I.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; D: Dasatinib; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IM: Imatinib; NI: Nilotinib; R/I: resistent oder intolerant; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor/en.

In der Studie PACE lag das mediane Alter bei Personen mit CP-CML und AP-CML jeweils bei 60 Jahren und für Personen mit BK-CML bei 53 Jahren, wobei über alle Erkrankungsstadien hinweg das mediane Alter der Teilnehmenden in den T315I-Kohorten etwa 10 Jahre geringer war als in den R/I-Kohorten (Tabelle 11). Die Patientinnen und Patienten in der CP- und AP-CML waren in etwa gleichmäßig zwischen den USA/Kanada und Europa/Australien verteilt, während in der BK-CML-Population 66 % der Patientinnen und Patienten in USA/Kanada behandelt wurde und nur knapp 20 % in Europa/Australien. Die meisten Patientinnen und Patienten in der CP- und AP-CML hatten einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status von 0 (70,0 und 55,3 %) oder 1 (28,5 und 36,5 %). Jeweils etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten in der BK-CML hatten einen ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2. Der ECOG Performance Status unterschied sich nicht wesentlich zwischen Personen in den T315I- und R/I-Kohorten. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis betrug 7 Jahre bei Patientinnen und Patienten in der CP- und AP-CML und 4 Jahre bei Patientinnen und Patienten in der BK-CML, wobei die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis für Personen in den T315I-Kohorten geringer war als in den R/I-Kohorten. Die Patientinnen und Patienten wiesen eine hohe TKI-Vorbehandlung auf, wobei die meisten Studienteilnehmenden in allen Erkrankungsstadien der CML bereits mindestens 3 TKI erhalten hatten. Je nach Erkrankungsstadium waren zwischen 95 und 99 % der Studienteilnehmenden bereits mit Imatinib behandelt worden. Mehr Studienteilnehmende hatten bereits Dasatinib erhalten (zwischen 80 und 94 %) im Vergleich zu Nilotinib (zwischen 66 und 69 %).

Über die gesamte Studienpopulation der Studie PACE hinweg (CML und Ph+ ALL: N = 449) waren die häufigsten Begleitmedikationen (≥ 50 % der Safety-Population), die nach der ersten Dosis Ponatinib fortgesetzt wurden, Analgetika (82,2 %), Antibiotika zur systemischen Anwendung (66,8 %) und Medikamente gegen säurebedingte Erkrankungen (58,8 %). Begleitmedikation von Interesse, die nach der ersten Dosis Ponatinib fortgesetzt wurden, waren Antithrombotika (45,4 %), Lipidsenker (35,0 %), Medikamente gegen Diabetes (15,8 %) und Antihypertensiva (10,5 %).

Studie OPTIC

In der Studie OPTIC wurden 3 Behandlungsarme mit unterschiedlichen Startdosierungen von Ponatinib behandelt. Da Ponatinib entsprechend der Fachinformation mit einer Startdosis von 45 mg täglich angewendet werden soll, werden die beiden Therapiearme mit den Startdosierungen 15 mg täglich (Kohorte C) und 30 mg täglich (Kohorte B) im Folgenden nicht dargestellt. Auswertungen aus der Studie OPTIC liegen anders als für die Studie PACE nicht getrennt nach Patientinnen und Patienten mit R/I und solchen mit T315I-Mutationen vor. In der Studie OPTIC wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten in der CP-CML behandelt.

Insgesamt erhielten 94 Personen in der Studie OPTIC eine Startdosis von 45 mg täglich (Safety-Population) (siehe Tabelle 12). Die Behandlung hatten 60,6 % der Studienteilnehmenden zum vorliegenden Interimsdatenschnitt noch nicht beendet. Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung war das Auftreten von UE. Bei knapp Dreiviertel der Behandelten wurde die Dosis der Studienmedikation im Laufe der Studie reduziert und die mediane Dosisintensität lag bei 30,4 mg/Tag. Es liegen keine Daten zur Dauer des Follow-up vor.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf und der Exposition mit der Studienmedikation in der Studie OPTIC; Safety-Population

Studie OPTIC	CP-CML 45 mg/Tag (N = 94)
ITT-Population, n (%) ¹⁾	93 (98,9)
Behandlung laufend, n (%)	57 (60,6)
Abbruch der Einnahme von Ponatinib, n (%)	37 (39,4)
UE	13 (13,8)
Progression	6 (6,4)
Patientenwunsch	4 (4,3)
Tod	2 (2,1)
Fehlende Wirksamkeit	11 (11,7)
Lost to Follow-up	1 (1,1)
Dauer der Ponatinib-Exposition (Tage), Median (min; max)	392,0 (4; 1222)
Dauer der Ponatinib-Exposition Monate, n (%)	
< 1	3 (3,2)
1 bis < 3	6 (6,4)
3 bis < 6	13 (13,8)
6 bis < 12	18 (19,1)
≥ 12	54 (57,4)
Dosis Intensität (mg/Tag), Median (min; max)	30,0 (10,5; 45)
Dosis reduziert	
ja (%)	69 (73,4)
nein (%)	25 (26,6)

¹⁾ Alle Personen für die BCR-ABL^{IS} gemessen werden kann (Patientinnen und Patienten mit b2a2/b3a2-Transkripttyp).

Abkürzungen: b2a2/b3a2: Variante des BCR-ABL-Transkripts; BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; ITT: Intention-to-Treat; IS: internationale Skala.

Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie OPTIC betrug 46 Jahre (19 bis 81 Jahre) (Tabelle 13). Insgesamt waren 53,2 % der Studienteilnehmenden männlich. Die Hälfte der Studienteilnehmenden kam aus Europa (51,1 %), 32 Personen (34 %) kamen aus Nord- und Südamerika und etwa 15 % der Studienteilnehmenden wurden in Asien behandelt. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 (78,7 %) oder 1 (20,2 %). Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis betrug 5,5 Jahre (1 bis 21 Jahre). Etwa ein Viertel (26,6 %) der Studienteilnehmenden wies eine T315I-Mutation auf.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie OPTIC; Safety-Population

Studie OPTIC	CP-CML Gesamt (N = 94)
Alter, Median (min; max)	46,0 (19; 81)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	50 (53,2)
weiblich	44 (46,8)
<i>Ethnizität, n (%)</i>	
weiß	73 (77,7)
asiatisch	16 (17,0)
schwarz/afroamerikanisch	1 (1,1)
unbekannt	2 (2,1)
andere	2 (2,1)
<i>Region, n (%)</i>	
Nordamerika	10 (10,6)
Südamerika	22 (23,4)
Europa	48 (51,1)
Asien	14 (14,9)
Zeit seit CML-Diagnose (Jahre), Median (min; max)	5,5 (1; 21)
T315I-Mutation ja, n (%)	25 (26,6)
<i>Anzahl vorheriger TKI, n (%)</i>	
1	1 (1,1)
2	43 (45,7)
3	42 (44,7)
4	8 (8,5)
Vorherige IM-Therapie ja, n (%)	85 (90,4)
Vorherige D-Therapie ja, n (%)	68 (72,3)
Vorherige NI-Therapie ja, n (%)	74 (78,7)
<i>Grund für Abbruch der vorangegangenen Therapie, n (%)</i>	
Resistenz	92 (97,9)
Intoleranz	1 (1,1)
Anderer	1 (1,1)
<i>ECOG, n (%)</i>	
0	74 (78,7)
1	19 (20,2)
2	1 (1,1)

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; D: Dasatinib; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IM: Imatinib; NI: Nilotinib; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor/en.

3.1.2 Ph+ ALL

Tabelle 14: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf und der Exposition mit der Studienmedikation in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population

Studie PACE	Ph+ ALL		
	R/I (N = 10)	T315I (N = 22)	Gesamt (N = 32)
Treated-Population, n (%)	10 (100)	22 (100)	32 (100)
Abbruch der Einnahme von Ponatinib, n (%)	10 (100)	22 (100)	32 (100)
Progression	6 (60,0)	12 (54,5)	18 (56,3)
UE	1 (10,0)	2 (9,1)	3 (9,4)
Patientenwunsch	0	1 (4,5)	1 (3,1)
Anderes ¹⁾	1 (10,0)	0	1 (3,1)
Tod	1 (10,0)	4 (18,2)	5 (15,6)
Fehlende Wirksamkeit	1 (10,0)	3 (13,6)	4 (12,5)
Dauer der Ponatinib-Exposition (Tage) Median (min; max)	93,5 (33; 74)	76,5 (3; 1195)	81,0 (3; 1195)
Dauer der Ponatinib-Exposition Monate, n (%)			
< 6	7 (70,0)	19 (86,4)	26 (81,3)
6 bis < 12	1 (10,0)	1 (4,5)	2 (6,3)
12 bis < 24	2 (20,0)	1 (4,5)	3 (9,4)
24 bis < 36	0	0	0
36 bis < 48	0	1 (4,5)	1 (3,1)
≥ 48	0	0	0
Dosis Intensität (mg/Tag) Median (min; max)	45,0 (18; 45)	45,0 (27; 52)	45,0 (18; 45)
Dosis reduziert			
ja (%)	2 (20,0)	2 (9,1)	4 (12,5)
nein (%)	8 (80,0)	20 (90,9)	28 (87,5)
Dauer des Follow-up (Monate) Median (min; max)	12,8 (1,1; 56,3)	5,2 (0,1; 59,6)	5,4 (0,1; 59,6)

¹⁾ Eine Person, die eine Transplantation erhalten sollte.

Abkürzungen: Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent oder intolerant; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Sämtliche Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie PACE brachen die Behandlung ab (Tabelle 14); der häufigste Abbruchgrund war Krankheitsprogression (56,3 %). Die mediane Dosisintensität lag bei 45 mg/Tag und lediglich bei 12,5 % der Patientinnen und Patienten wurde eine Dosisreduktion vorgenommen. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 5,4 Monaten, wobei Personen, die resistent oder intolerant gegenüber der Vortherapie waren, ein Follow-up von 12,8 Monaten und jene, die eine T315I-Mutation aufwiesen, ein Follow-up von 5,2 Monaten erreichten.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie PACE: Ph+ ALL

Studie PACE	Ph+ALL		
	R/I (N = 10)	T315I (N = 22)	Gesamt (N = 32)
Alter (Jahre), Median (min; max)	53,5 (20; 74)	63,0 (23; 80)	61,5 (20; 80)
Geschlecht, n (%)			
männlich	6 (60,0)	14 (63,6)	20 (62,5)
weiblich	4 (40,0)	8 (36,4)	12 (37,5)
Ethnizität, n (%)			
weiß	10 (100,0)	21 (95,5)	31 (96,9)
asiatisch	0	1 (4,5)	1 (3,1)
Region, n (%)			
Nordamerika	8 (80,0)	10 (45,5)	18 (56,3)
Europa/Australien	2 (20,0)	12 (54,5)	14 (43,8)
Zeit seit CML-Diagnose (Jahre), Median (min; max)	1,9 (1,0; 7,8)	1,4 (0,5; 6,6)	1,5 (0,5; 7,8)
Anzahl vorheriger TKI, n (%)			
1	1 (10,0)	5 (22,7)	6 (18,8)
2	3 (30,0)	10 (45,5)	13 (40,6)
≥ 3	6 (60,0)	7 (31,8)	13 (40,6)
Vorherige IM-Therapie ja, n (%)	9 (90,0)	18 (81,8)	27 (84,4)
Vorherige D-Therapie ja, n (%)	10 (100,0)	20 (90,9)	30 (93,8)
Vorherige NI-Therapie ja, n (%)	6 (60,0)	7 (31,8)	13 (40,6)
Resistent ggb. D od. NI ja, n (%)	10 (100,0)	17 (77,3)	27 (84,4)
Intolerant ggb. D od. NI ja, n (%)	0	2 (9,1)	2 (6,3)
ECOG, n (%)			
0	3 (30,0)	8 (36,4)	11 (34,4)
1	6 (60,0)	11 (50,0)	17 (53,1)
2	1 (10,0)	3 (13,6)	4 (12,5)

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; D: Dasatinib; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IM: Imatinib; NI: Nilotinib; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent oder intolerant; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor/en.

Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie PACE betrug 62 Jahre (20 bis 80 Jahre) (Tabelle 15). Insgesamt waren 62,5 % der Studienteilnehmenden männlich. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 1 (53,1 %). Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis betrug 1,5 Jahre (0,5 bis 7,8 Jahre). Die Patientinnen und Patienten wiesen eine hohe TKI-Vorbehandlung auf, wobei 81,2 % der Studienteilnehmenden bereits mindestens 2 TKI erhalten hatten. 84,4 % der Studienteilnehmenden waren bereits mit Imatinib behandelt worden. Mehr Studienteilnehmende hatten bereits Dasatinib erhalten (93,8 %) im Vergleich zu Nilotinib (40,6 %).

3.2 Mortalität

3.2.1 CML

3.2.1.1 Gesamtüberleben in der Studie PACE

In der Studie PACE verstarben im Zeitraum zwischen der ersten Dosis Ponatinib und dem Ende der Studie 22,1 % der Patientinnen und Patienten in der CP-CML (medianes Follow-up 56,8 Monate (min; max: 0,1; 73,1)), 47,0 % in der AP-CML (medianes Follow-up 32,3 Monate (3,6; 71,8)) und 87,1 % in der BK-CML (medianes Follow-up 6,2 Monate (0,1; 66,4)). Zwischen den Patientinnen und Patienten der T315I- und der R/I-Kohorten ergab sich bei den Todesfällen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 16). Für die Todesfälle während des gesamten Studienzeitraums liegen keine Angaben über die Todesursache vor.

Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde weder für die CP-CML-Patientinnen und -Patienten ohne T315I-Mutation noch für die CP-CML-Patientinnen und Patienten mit T315I-Mutation das mediane Gesamtüberleben erreicht. Bei den AP-CML-Patientinnen und -Patienten lag der Median des Gesamtüberlebens bei 241,3 Wochen (95%-KI: [140,0; n.e.]) und bei den Studienteilnehmenden mit BK-CML bei 29,9 Wochen (95%-KI: [17,0; 40,6]) (Tabelle 16). Aus den Unterlagen des pU wurden keine aggregierten Daten zu Zensierungen bzw. Gründen von Zensierungen identifiziert.

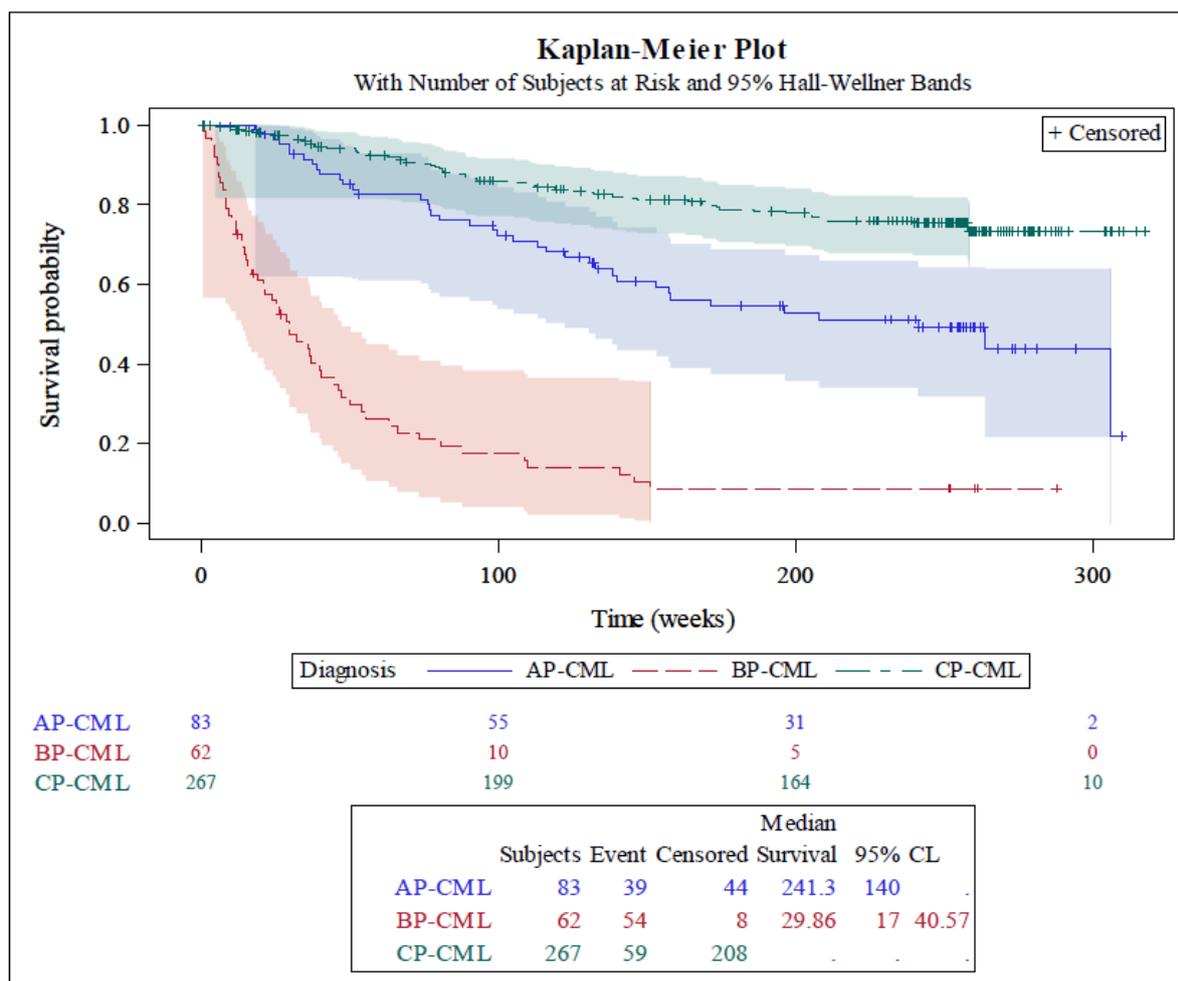


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der Studie PACE: CML

Tabelle 16: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PACE: CML

Studie PACE	CP-CML			AP-CML			BK-CML		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 267)	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 83)	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
Todesfälle¹⁾									
Todesfälle, n (%) ²⁾	41 (20,2)	18 (28,1)	59 (22,1)	30 (46,2)	9 (50,0)	39 (47,0)	32 (84,2)	22 (91,7)	54 (87,1)
[95%-KI] ³⁾	[14,9; 26,4]	[17,6; 40,8]	[17,3; 27,6]	[33,7; 59,0]	[26,0; 74,0]	[35,9; 58,3]	[68,7; 94,0]	[73,0; 99,0]	[76,1; 94,3]
Interaktionstest ⁴⁾	0,2259		-	0,7957		-	0,4675		-
Gesamtüberleben^{1) 5)}									
<i>Rate 24 (Monate)</i> Personen unter Risiko (%) [95%-KI]	153 (87,5) [81,8; 91,5]	46 (81,5) [69,1; 89,3]	199 (86,0) [81,0; 89,8]	42 (72,9) [60,1; 82,2]	11 (68,8) [40,5; 85,6]	53 (72,2) [60,9; 80,8]	7 - ⁶⁾	3 - ⁶⁾	10 (17,5) [9,0; 28,3]
<i>Rate 48 (Monate)</i> Personen unter Risiko (%) [95%-KI]	124 (78,5) [71,6; 83,9]	37 (72,0) [58,3; 81,9]	161 (76,9) [70,9; 81,8]	26 (50,7) [37,1; 62,8]	5 - ⁶⁾	31 (51,1) [38,9; 62,1]	5 - ⁶⁾	0 - ⁶⁾	5 - ⁶⁾
Medianes OS (Wochen) [95%-KI]	n.e.	n.e.	n.e.	241,3 [138,4; n.e.]	263,9 [40,1; 306,1]	241,3 [140; n.e.]	26,6 [14,1; 54,1]	29,9 [14,9; 46,1]	29,9 [17,0; 40,6]

¹⁾ Basierend auf der Treated-Population.

²⁾ Bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 06.02.2017).

³⁾ Clopper-Pearson.

⁴⁾ P-Wert aus dem exakten Test nach Fisher zum Vergleich der Ergebnisse zwischen den R/I- und den T315I-Kohorten.

⁵⁾ Geschätzt mittels Kaplan-Meier.

⁶⁾ Schätzer, für die N < 10 Personen unter Risiko betrachtet wurden, werden nicht dargestellt, da sie aufgrund der kleinen Fallzahl als nicht valide eingeschätzt werden.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; R/I: resistent oder intolerant.

3.2.1.2 Gesamtüberleben in der Studie OPTIC

In der Studie OPTIC verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse 5 (5,3 %) der 94 Personen in der Dosis-Kohorte mit 45 mg/Tag Ponatinib. Die mediane Beobachtungszeit wurde nicht angegeben, die mediane Behandlungsdauer betrug 392 Tage (min; max: 4; 1.222).

3.2.2 Ph+ ALL

3.2.2.1 Gesamtüberleben

In der Studie PACE verstarben im Zeitraum zwischen der ersten Dosis Ponatinib und dem Ende der Studie 25 Personen (78,1 %) mit Ph+ ALL (medianes Follow-up 5,4 Monate (min; max: 0,1; 59,6)). Zwischen den Patientinnen und Patienten der T315I- und der R/I-Kohorte ergab sich bei den Todesfällen kein Unterschied. Für die Todesfälle während des gesamten Studienzeitraums liegen keine aggregierten Angaben über die Todesursache vor. Zum Zeitpunkt der Analyse lag der Median des Gesamtüberlebens bei 33,1 Wochen (95%-KI: [19,0; 65,4]) wobei bereits nach 24 und nach 48 Monaten aufgrund der hohen Mortalität nur noch sehr wenige Personen (4 nach 24, 2 nach 48 Monaten) unter Risiko waren (Tabelle 17). Aus den Unterlagen des pU wurden keine aggregierten Daten zu Zensierungen bzw. Gründe von Zensierungen identifiziert.

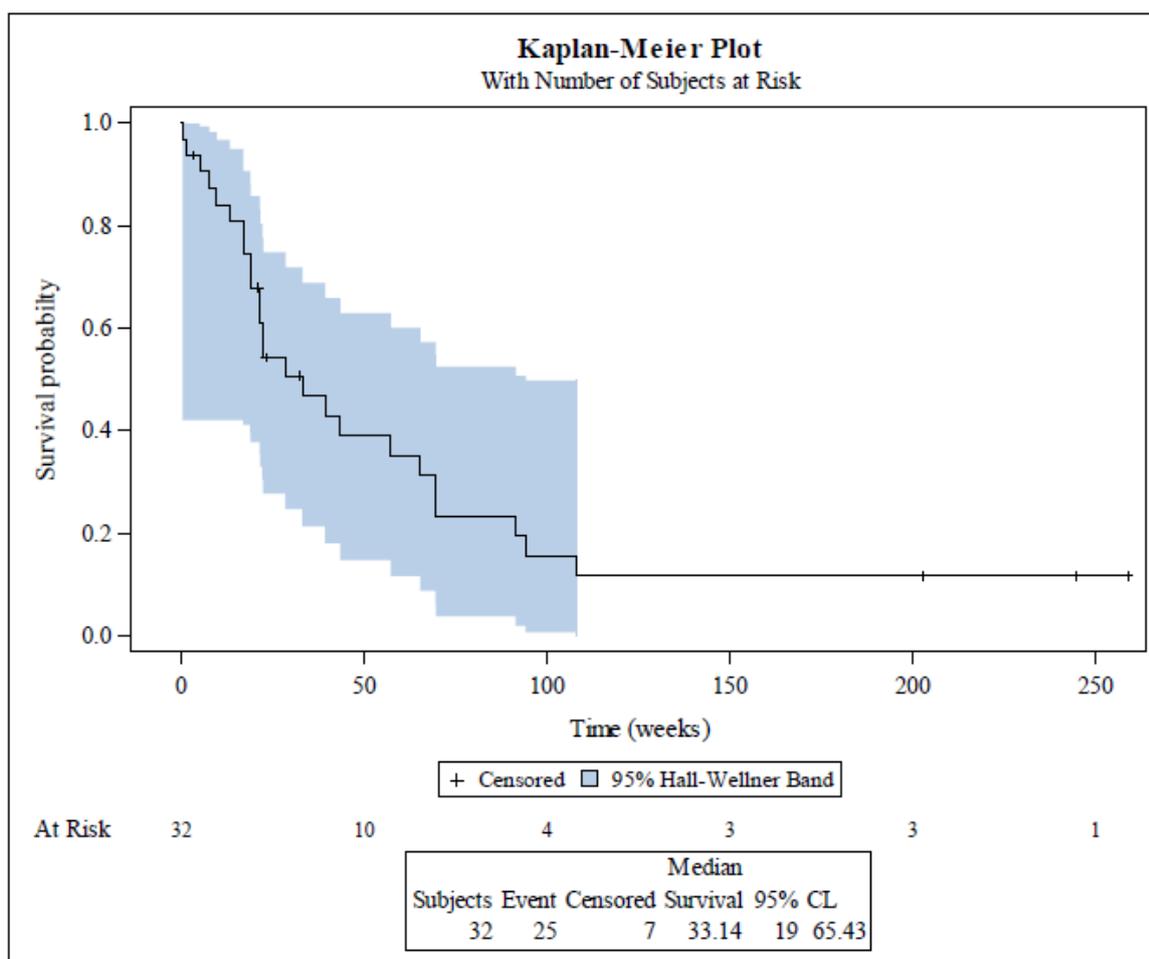


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der Studie PACE: Ph+ ALL

Tabelle 17: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PACE: Ph+ ALL

Studie PACE	Ph+ ALL		
	R/I (N = 10)	T315I (N = 22)	Gesamt (N = 32)
Todesfälle¹⁾			
Todesfälle, n (%) ²⁾	8 (80,0)	17 (77,3)	25 (78,1)
[95%-KI] ³⁾	[44,4; 97,5]	[54,6; 92,2]	[60,0; 90,7]
Interaktionstest ⁴⁾	1,0000		-
Gesamtüberleben^{1),5)}			
Medianes OS (Wochen) [95%-KI]	56,5 [7,7; 108,1]	28,4 [17,0; 57,3]	33,1 [19,0; 65,4]

¹⁾ Basierend auf der Treated-Population.

²⁾ Bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 06.02.2017).

³⁾ Clopper-Pearson.

⁴⁾ P-Wert aus dem exakten Test nach Fisher zum Vergleich der Ergebnisse zwischen den R/I- und den T315I-Kohorten.

⁵⁾ Geschätzt mittels Kaplan-Meier.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent oder intolerant.

3.3 Morbidität

3.3.1 CML

3.3.1.1 MMR in der Studie PACE

In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 der Studienteilnehmenden (40,0 %) in der CP-CML, 18 (21,7 %) in der AP-CML und 8 (12,9 %) in der BK-CML ein MMR (Tabelle 18). In der CP-CML-Population wurde für 40 von 108 Personen (37 %) ein definiertes Ende der MMR dokumentiert, in der AP-CML für 10 von 18 (55,6 %) und in der BK-CML für 4 von 8 (50 %). Aus den Unterlagen des pU wurden keine aggregierten Daten zu Zensierungen bzw. Gründe von Zensierungen identifiziert. Der Median war für CP-CML- und BK-CML-Patientinnen und -Patienten nicht erreicht worden und lag in der AP-CML-Population bei 51,1 Wochen.

Tabelle 18: Ergebnisse zum MMR aus der Studie PACE: CML

Studie PACE	CP-CML			AP-CML			BK-CML		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 267)	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 83)	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
MMR, n (%) ^{1) 2)} [95%-KI]	71 (35,0) [28,4; 42,0]	37 (57,8) [44,8; 70,1]	108 (40,4) [34,5; 46,6]	12 (18,5) [9,9; 30,0]	6 (33,3) [13,3; 59,0]	18 (21,7) [13,4; 32,1]	7 (18,4) [7,7; 34,3]	1 (4,2) [0,1; 21,1]	8 (12,9) [5,7; 23,9]
Interaktionstest ³⁾	0,0020			0,2027			0,1361		
Erhalten des erreichten MMR¹⁾									
N ⁴⁾	71	37	108	12	6	18	7	1	8
Ereignis, n (%) ⁵⁾	28 (39,4)	12 (32,4)	40 (37,0)	6 (50,0)	4 (66,7)	10 (55,6)	3 (42,9)	1 (100)	4 (50,0)
Median (Wochen) [95%-KI]	n.e. [108,0; n.e.]	n.e. [97,9; n.e.]	n.e. [223,0; n.e.]	80,0 [8,1; n.e.]	31,7 [16,0; n.e.]	58,1 [20,3; n.e.]	n.e. [5,9; n.e.]	14,0 [n.a.]	n.e. [5,9; n.e.]
≥ 6 Monate Personen unter Risiko ⁶⁾ (%) [95%-KI]	52 (75,7) [63,8; 84,1]	29 (88,6) [72,4; 95,5]	81 (79,9) [70,9; 86,4]	9 - ⁷⁾	3 - ⁷⁾	12 (75,0) [46,3; 89,8]	4 - ⁷⁾	0 - ⁷⁾	4 - ⁷⁾
≥ 12 Monate Personen unter Risiko ⁶⁾ (%) [95%-KI]	44 (68,3) [55,9; 77,8]	28 (85,5) [68,6; 93,7]	72 (73,9) [64,3; 81,3]	6 - ⁷⁾	2 - ⁷⁾	8 - ⁷⁾	3 - ⁷⁾	0 - ⁷⁾	3 - ⁷⁾
≥ 36 Monate Personen unter Risiko ⁶⁾ (%) [95%-KI]	30 (58,8) [46,1; 69,5]	17 (65,3) [45,8; 79,2]	47 (61,0) [50,6; 69,8]	5 - ⁷⁾	n.a. n.a.	5 - ⁷⁾	2 - ⁷⁾	0 - ⁷⁾	2 - ⁷⁾
≥ 48 Monate Personen unter Risiko ⁶⁾ (%) [95%-KI]	24 (58,8) [46,1; 69,5]	16 (65,3) [45,8; 79,2]	40 (61,0) [50,6; 69,8]	2 - ⁷⁾	n.a. n.a.	2 - ⁷⁾	2 - ⁷⁾	0 - ⁷⁾	2 - ⁷⁾

¹⁾ Basierend auf der Treated-Population.

²⁾ Bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 06.02.2017).

³⁾ P-Wert aus dem exakten Test nach Fisher zum Vergleich der Ergebnisse zwischen den R/I- und den T315I-Kohorten.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten, die MMR bis zum Studienende erreicht haben.

⁵⁾ Ein Ereignis war definiert als Progression oder Verlust des Ansprechens.

⁶⁾ Wahrscheinlichkeit die Response nach der angegebenen Anzahl an Monaten nicht verloren zu haben.

⁷⁾ Schätzer, für die N < 10 Personen unter Risiko betrachtet wurden, werden nicht dargestellt, da sie aufgrund der kleinen Fallzahl als nicht valide eingeschätzt werden.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; n.a.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; R/I: resistent oder intolerant.

3.3.1.2 MMR in der Studie OPTIC

In der vorliegenden Auswertung der Studie OPTIC wurde lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere 3 Monate bis Monat 36 dokumentiert. Die Dauer des Ansprechens bzw. ein Verlust des Ansprechens wurden nicht berichtet.

3.3.2 Ph+ ALL

3.3.2.1 MMR

Tabelle 19: Ergebnisse zum MMR aus der Studie PACE: Ph+ ALL

Studie PACE	Ph+ ALL		
	R/I (N = 10)	T315I (N = 22)	Gesamt (N = 32)
MMR, n (%) ^{1,2)} [95%-KI]	2 (20) [2,5; 55,6]	1 (4,5) [0,1; 22,8]	3 (9,4) [2,0; 25,0]
Erhalten des Erreichten MMR¹⁾			
N ³⁾	2	1	3
Ereignis, n (%) ⁴⁾	1	0	1
Median (Wochen) [95%-KI]	16 n.a.	n.a. n.a.	16 n.a.

¹⁾ Basierend auf der Treated-Population.

²⁾ Bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 06.02.2017).

³⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten, die MMR bis zum Studienende erreicht haben.

⁴⁾ Ein Ereignis war definiert als Progression oder Verlust des Ansprechens.

⁵⁾ Wahrscheinlichkeit die Response nach der angegebenen Anzahl an Monaten nicht verloren zu haben.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MMR: Gutes hämatologisches Ansprechen; n.a.: nicht berechenbar; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent oder intolerant.

In der Studie PACE erreichten 3 Personen (9,4 %) mit Ph+ ALL ein MMR. Nur eine Person aus der R/I-Kohorte hatte ein definiertes MMR-Ende; dieses lag bei 16 Wochen. Aus den Unterlagen des pU wurden keine aggregierten Daten zu Zensierungen bzw. Gründe von Zensierungen identifiziert.

3.4 Lebensqualität

Endpunkte zur Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben. In der Studie OPTIC wurde Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-Leu erhoben. Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Interimsanalyse der Studie nicht berichtet.

3.5 Sicherheit

3.5.1 CML

3.5.1.1 Studie PACE

Zusammenfassung der UE

UE waren definiert als jegliches UE, das am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. In der Studie PACE lag die mediane Dauer der Ponatinib-Exposition bei Studienteilnehmenden mit CP-CML bei 978,5 Tagen (95%-KI: [3; 2.223]). Für Studienteilnehmende mit AP-CML lag die mediane Dauer der Ponatinib-Exposition bei 590,0 Tagen (95%-KI: [16; 2.169]) und bei Studienteilnehmenden mit BK-CML bei 89,0 Tagen (95%-KI: [1; 1.798]). Bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML unterschied sich die Dauer der Ponatinib-Exposition nicht zwischen der R/I- und der T315I-Kohorte. Bei Patientinnen und Patienten mit AP-CML war die mediane Ponatinib-Exposition für Patientinnen und Patienten in der T315I-Kohorte länger als in der R/I-Kohorte (740,0 (95%-KI: [66; 2.008]) vs. 510,0 Tage (95%-KI: [16; 2.169])) und für Patientinnen und Patienten mit BK-CML in der T315I-Kohorte war die mediane Expositionszeit mit Ponatinib kürzer als in der R/I-Kohorte (72,5 (95%-KI: [11; 232]) vs. 95,0 Tage (95%-KI: [1; 1.798])).

Alle Patientinnen und Patienten mit CML in der Studie PACE erlebten mindestens ein UE (Tabelle 20). Je fortgeschrittener die Erkrankung war, desto mehr SUE wurden beobachtet (CP-CML 63,3 %, AP-CML 69,4 %, BK-CML 85,5 %), wobei sich die Häufigkeiten nicht erheblich zwischen den R/I- und den T315I-Kohorten unterschieden. Ein UE führte bei 21,1 % der Patientinnen und Patienten mit CP-CML, 11,8 % mit AP-CML und 14,5 % mit BK-CML zu einem endgültigen Abbruch der Studienmedikation.

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE aus der Studie PACE: CML; Safety-Population¹⁾

Studie PACE	CP-CML			AP-CML			BK-CML		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 270) ²⁾	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 85) ²⁾	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
UE, n (%)	203 (100)	64 (100)	270 (100)	65 (100)	18 (100)	85 (100)	38 (100)	24 (100)	62 (100)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	188 (92,6)	50 (78,1)	239 (88,5)	60 (92,3)	16 (88,9)	78 (91,8)	37 (97,4)	21 (87,5)	58 (93,5)
SUE, n (%)	131 (64,5)	39 (60,9)	171 (63,3)	44 (67,7)	13 (72,2)	59 (69,4)	33 (86,8)	20 (83,3)	53 (85,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) ³⁾	45 (22,2)	11 (17,2)	57 (21,1)	7 (10,8)	2 (11,1)	10 (11,8)	5 (13,2)	4 (16,7)	9 (14,5)

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufwiesen.

²⁾ 3 Studienteilnehmende in der CP-CML und 2 Studienteilnehmende in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

³⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; R/I: resistent oder intolerant, SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

UE mit Inzidenz \geq 10 %

Tabelle 21: UE mit Inzidenz \geq 10 % in mindestens einer Krankheitsgruppe in der Studie PACE: CML; Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML (N = 270) <i>n (%)</i>	AP-CML (N = 85) <i>n (%)</i>	BK-CML (N = 62) <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	227 (84,1)	72 (84,7)	49 (79,0)
Abdominale Schmerzen	125 (46,3)	36 (42,4)	21 (33,9)
Obstipation	112 (41,5)	25 (29,4)	17 (27,4)
Übelkeit	79 (29,3)	27 (31,8)	21 (33,9)
Durchfall	54 (20,0)	25 (29,4)	15 (24,2)
Erbrechen	50 (18,5)	23 (27,1)	17 (27,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	223 (82,6)	68 (80,0)	43 (69,4)
Hautausschlag	127 (47,0)	32 (37,6)	22 (35,5)
Trockenheit der Haut	114 (42,2)	27 (31,8)	16 (25,8)
Juckreiz	35 (13,0)	7 (8,2)	3 (4,8)
Hautrötung	28 (10,4)	7 (8,2)	5 (8,1)
Pruriginöser Hautausschlag	27 (10,0)	9 (10,6)	1 (1,6)
Allopezie	23 (8,5)	9 (10,6)	5 (8,1)
Untersuchungen	221 (81,9)	66 (77,6)	41 (66,1)
Verminderte Thrombozytenzahl	123 (45,6)	45 (52,9)	23 (37,1)
Erhöhte Lipasewerte	73 (27,0)	13 (15,3)	9 (14,5)
Verminderte Zahl neutrophiler Granulozyten (Neutropenie)	53 (19,6)	31 (36,5)	22 (35,5)
Erhöhte Alaninaminotransferase	51 (18,9)	20 (23,5)	8 (12,9)
Erhöhte Aspartataminotransferase	42 (15,6)	17 (20,0)	10 (16,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	212 (78,5)	62 (72,9)	37 (59,7)
Arthralgie	90 (33,3)	29 (34,1)	12 (19,4)
Myalgie	65 (24,1)	18 (21,2)	11 (17,7)
Gliederschmerzen	65 (24,1)	17 (20,0)	8 (12,9)
Rückenschmerzen	59 (21,9)	13 (15,3)	12 (19,4)
Muskelspasmen	39 (14,4)	6 (7,1)	3 (4,8)
Knochenschmerzen	38 (14,1)	11 (12,9)	7 (11,3)
Muskel- und Skelettschmerzen	29 (10,7)	6 (7,1)	5 (8,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	190 (70,4)	66 (77,6)	45 (72,6)
Fatigue	81 (30,0)	32 (37,6)	16 (25,8)
Pyrexie	70 (25,9)	34 (40,0)	23 (37,1)
Asthenie	49 (18,1)	11 (12,9)	9 (14,5)
Periphere Ödeme	44 (16,3)	15 (17,6)	9 (14,5)
Schmerzen	27 (10,0)	11 (12,9)	10 (16,1)
Schüttelfrost	22 (8,1)	10 (11,8)	8 (12,9)
Erkrankungen des Nervensystems	186 (68,9)	52 (61,2)	31 (50,0)
Kopfschmerzen	116 (43,0)	26 (30,6)	19 (30,6)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML (N = 270) <i>n (%)</i>	AP-CML (N = 85) <i>n (%)</i>	BK-CML (N = 62) <i>n (%)</i>
Benommenheit	46 (17,0)	9 (10,6)	3 (4,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	171 (63,3)	65 (76,5)	35 (56,5)
Infektionen der oberen Atemwege	37 (13,7)	11 (12,9)	8 (12,9)
Nasopharyngitis	33 (12,2)	15 (17,6)	2 (3,2)
Harnwegsinfektionen	31 (11,5)	12 (14,1)	1 (1,6)
Pneumonie	17 (6,3)	11 (12,9)	10 (16,1)
Gefäßerkrankungen	141 (52,2)	38 (44,7)	20 (32,3)
Hypertonie	99 (36,7)	22 (25,9)	13 (21,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	135 (50,0)	47 (55,3)	44 (71,0)
Husten	47 (17,4)	19 (22,4)	12 (19,4)
Dyspnoe	47 (17,4)	17 (20,0)	12 (19,4)
Pleuraerguss	14 (5,2)	10 (11,8)	8 (12,9)
Oropharyngealer Schmerz	18 (6,7)	7 (8,2)	9 (14,5)
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	118 (43,7)	44 (51,8)	29 (46,8)
Verminderter Appetit	35 (13,0)	12 (14,1)	5 (8,1)
Hypokaliämie	19 (7,0)	6 (7,1)	12 (19,4)
Hypokalzämie	8 (3,0)	9 (10,6)	12 (19,4)
Hyperkaliämie	11 (4,1)	3 (3,5)	7 (11,3)
Hyperglykämie	19 (7,0)	10 (11,8)	4 (6,5)
Erkrankungen des Auges	87 (32,2)	28 (32,9)	12 (19,4)
Herzerkrankungen	81 (30,0)	25 (29,4)	20 (32,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	72 (26,7)	38 (44,7)	30 (48,4)
Anämie	53 (19,6)	31 (36,5)	21 (33,9)
Febrile Neutropenie		4 (4,7)	8 (12,9)
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	65 (24,1)	26 (30,6)	11 (17,7)
Psychiatrische Erkrankungen	55 (20,4)	32 (37,6)	14 (22,6)
Schlaflosigkeit	30 (11,1)	11 (12,9)	7 (11,3)
Angst	13 (4,8)	15 (17,6)	5 (8,1)
Erkrankungen des Nieren- und Harnwegstraktes	49 (18,1)	22 (25,9)	17 (27,4)
Störungen des Reproduktionssystems	45 (16,7)	14 (16,5)	4 (6,5)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	38 (14,1)	22 (25,9)	26 (41,9)
Progression	8 (3,0)	12 (14,1)	19 (30,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	36 (13,3)	9 (10,6)	2 (3,2)
Hepatobiliäre Erkrankungen	23 (8,5)	10 (11,8)	8 (12,9)

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

In Tabelle 21 sind die häufigsten UE (> 10 %) nach Systemorganklasse und Preferred Term für Patientinnen und Patienten mit CP-CML, AP-CML und BK-CML getrennt dargestellt. Eine Aufteilung der UE nach R/I- und T315I-Kohorten liegt nicht vor. Die am häufigsten beobachteten System-

organklassen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CP-CML 84,1 %, AP-CML 84,7 %, BK-CML 79,0 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (CP-CML 82,6 %, AP-CML 80,0 %, BK-CML 69,4 %) und Veränderung bei Laborparametern (CP-CML 81,9 %, AP-CML 77,6 %, BK-CML 66,1 %). Die fünf häufigsten Preferred Terms in der CP-CML waren Hautausschlag (47,0 %), abdominale Schmerzen (46,3 %), verminderte Thrombozytenzahl (45,6 %), Kopfschmerz (43,0 %) sowie trockene Haut (42,2 %). Die fünf häufigsten Preferred Terms in der AP-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (52,9 %), abdominale Schmerzen (42,4 %), Fieber (40,0 %), Fatigue (37,6 %) sowie Hautausschlag (37,6 %). Die fünf häufigsten Preferred Terms in der BK-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (37,1 %), Fieber (37,1 %), Hautausschlag (35,5 %), Neutropenie (35,5 %) sowie abdominale Schmerzen, Übelkeit und Anämie (jeweils 33,9 %).

SUE mit Inzidenz ≥ 5 %

Die häufigsten SUE (≥ 5 %) entsprechend Preferred Term in der CP-CML waren Pankreatitis (7,0 %), Vorhofflimmern (5,6 %), Pneumonie (5,6 %) sowie Angina Pectoris (5,2 %). In der AP-CML waren dies Tumorprogression (12,9 %), Pneumonie (10,6 %), Fieber (9,4 %), verminderte Thrombozytenzahl (7,1 %) sowie akuter Myokardinfarkt, abdominale Schmerzen und Pankreatitis (jeweils 5,9 %). Die häufigsten SUE entsprechend Preferred Term in der BK-CML waren Tumorprogression (29,0 %), Pneumonie (12,9 %), Anämie (8,1 %) sowie abdominale Schmerzen (6,5 %) (Tabelle 22).

Tabelle 22: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einer Krankheitsgruppe in der Studie PACE: CML; Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML (N = 270) n (%)	AP-CML (N = 85) n (%)	BK-CML (N = 62) n (%)
Herzerkrankungen	56 (20,7)	11 (12,9)	11 (17,7)
Vorhofflimmern	15 (5,6)	0	1 (1,6)
Angina Pectoris	14 (5,2)	0	1 (1,6)
Akuter Myokardinfarkt	10 (3,7)	5 (5,9)	3 (4,8)
Gefäßerkrankungen	44 (16,3)	9 (10,6)	5 (8,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (15,6)	29 (34,1)	19 (30,6)
Pneumonie	15 (5,6)	9 (10,6)	8 (12,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	40 (14,8)	16 (18,8)	14 (22,6)
Pankreatitis	19 (7,0)	5 (5,9)	2 (3,2)
Abdominale Schmerzen	11 (4,1)	5 (5,9)	4 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	39 (14,4)	14 (16,5)	6 (9,7)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	27 (10,0)	17 (20,0)	22 (35,5)
Progression	8 (3,0)	11 (12,9)	18 (29,0)
Untersuchungen	19 (7,0)	9 (10,6)	7 (11,3)
Verminderte Thrombozytenzahl	4 (1,5)	6 (7,1)	3 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (8,9)	13 (15,3)	7 (11,3)
Pyrexie	8 (3,0)	8 (9,4)	3 (4,8)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML (N = 270) n (%)	AP-CML (N = 85) n (%)	BK-CML (N = 62) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (5,6)	8 (9,4)	8 (12,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (4,8)	8 (9,4)	12 (19,4)
Anämie	8 (3,0)	4 (4,7)	5 (8,1)
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	10 (3,7)	6 (7,1)	k.A.¹⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (4,8)	5 (5,9)	4 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (3,0)	4 (4,7)	4 (6,5)

¹⁾ < 5 %.

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; k.A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Tabelle 23: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einer Krankheitsgruppe in der Studie PACE: CML; Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML (N = 270) n (%)	AP-CML (N = 85) n (%)	BK-CML (N = 62) n (%)
Untersuchungen	149 (55,2)	57 (67,1)	37 (59,7)
Verminderte Thrombozytenzahl	95 (35,2)	37 (43,5)	22 (35,5)
Erhöhte Lipasewerte	34 (12,6)	11 (12,9)	8 (12,9)
Verminderte Zahl neutrophiler Granulozyten (Neutropenie)	45 (16,7)	31 (36,5)	18 (29,0)
Leukozytopenie	8 (3,0)	6 (7,1)	0
Erhöhte Alaninaminotransferase	14 (5,2)	3 (3,5)	4 (6,5)
Ejektionsfraktion vermindert	3 (1,1)	0	4 (6,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	63 (23,3)	18 (21,2)	14 (22,6)
Abdominale Schmerzen	28 (10,4)	7 (8,2)	5 (8,1)
Pankreatitis	19 (7,0)	5 (5,9)	2 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	30 (11,1)	15 (17,6)	5 (8,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (11,9)	7 (8,2)	3 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (8,5)	12 (14,1)	11 (17,7)
Pyrexie	3 (1,1)	6 (7,1)	2 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (14,8)	13 (15,3)	7 (11,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (15,5)	27 (31,8)	19 (30,6)
Pneumonie	13 (4,8)	8 (9,4)	7 (11,3)
Gefäßerkrankungen	61 (22,6)	15 (17,7)	10 (16,1)
Hypertonie	37 (13,7)	9 (10,6)	5 (8,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (7,4)	9 (10,6)	9 (14,5)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML (N = 270) n (%)	AP-CML (N = 85) n (%)	BK-CML (N = 62) n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (14,8)	10 (11,8)	12 (19,4)
Hypokaliämie	4 (1,5)	0	4 (6,5)
Herzerkrankungen	49 (17,5)	8 (9,4)	14 (22,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (13,3)	23 (27,1)	27 (43,5)
Anämie	28 (10,4)	19 (22,4)	20 (32,2)
Febrile Neutropenie	3 (1,1)	4 (4,7)	8 (12,9)
Panzytopenie	1 (0,4)	2 (2,4)	4 (6,5)
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	6 (2,3)	6 (7,1)	2 (3,2)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	19 (7,0)	15 (17,7)	23 (37,1)
Progression	8 (3,0)	11 (12,9)	19 (30,6)
Hepatobiliäre Erkrankungen	10 (3,7)	5 (5,9)	4 (6,4)

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die häufigsten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) entsprechend Preferred Term bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in der CP-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (35,2 %), Neutropenie (16,7 %), Hypertonie (13,7 %), erhöhte Lipasewerte (12,6 %), abdominale Schmerzen und Anämie (jeweils 10,4 %), Pankreatitis (7,0 %) sowie erhöhte Alaninaminotransferase (5,2 %). Die häufigsten schweren UE entsprechend Preferred Term in der AP-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (43,5 %), Neutropenie (36,5 %), Anämie (22,4 %), erhöhte Lipase (12,9 %), Hypertonie (10,6 %), Pneumonie (9,4 %), abdominale Schmerzen (8,2 %), Leukozytopenie und Pyrexie (jeweils 7,1 %) sowie Pankreatitis (5,9 %). Die häufigsten schweren UE entsprechend Preferred Term in der BK-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (35,5 %), Neutropenie (29,0 %), Anämie (32,2 %), febrile Neutropenie (12,9 %), erhöhte Lipase (12,9 %), Pneumonie (11,3 %), Hypertonie (10,6 %), abdominale Schmerzen und Hypertonie (jeweils 8,1 %) sowie erhöhte Alaninaminotransferase, Hypokaliämie, Panzytopenie und verminderte Ejektionsfraktion (jeweils 6,5 %).

Im Zeitraum von der ersten bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation verstarben 12 (4,4 %) der Patientinnen und Patienten mit CP-CML, 10 (11,8 %) mit AP-CML und 34 (36,2 %) mit BK-CML und Ph+ ALL (es liegt keine getrennte Auswertung der BK-CML und Ph+ ALL vor). Die Krankheitsprogression war in der CP-CML bei 4 (1,5 %), in der AP-CML bei 5 (5,9 %) und in der BK-CML / Ph+ ALL bei 17 Personen (18,1 %) die Todesursache.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 24 sind die AESI zu entnehmen, die der pU im klinischen Studienbericht und im Dossier berichtete.

Tabelle 24: AESI in der Studie PACE: CML; Safety-Population

Studie PACE	CP-CML, n (%)			AP-CML, n (%)			BK-CML, n (%)		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 270) ¹⁾	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 85) ¹⁾	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
Arterielle Verschlüsse	57 (28,1)	26 (40,6)	84 (31,1)	11 (16,9)	5 (27,8)	17 (20,0)	7 (18,4)	0	7 (11,3)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	27 (13,3)	15 (23,4)	42 (15,6)	8 (12,3)	3 (16,7)	12 (14,1)	4 (10,5)	0	4 (6,5)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	23 (11,3)	12 (18,8)	35 (13,0)	3 (4,6)	2 (11,1)	5 (5,9)	0	0	0
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	26 (12,8)	11 (17,2)	38 (14,1)	3 (4,6)	2 (11,1)	5 (5,9)	2 (5,3)	0	2 (3,2)
Venenthrombosen / Venöse Embolien	11 (5,4)	4 (6,3)	15 (5,6)	2 (3,1)	1 (5,6)	3 (3,5)	4 (10,5)	2 (8,3)	6 (9,7)
Gefäßverschlüsse	63 (31,0)	28 (43,8)	92 (34,1)	13 (20,0)	5 (27,8)	19 (22,4)	9 (23,7)	2 (8,3)	11 (17,7)
Lebertoxizität	58 (28,6)	20 (31,3)	78 (28,9)	25 (38,5)	6 (33,3)	31 (36,5)	13 (34,2)	7 (29,2)	20 (32,3)
Herzversagen	16 (7,9)	6 (9,4)	22 (8,1)	3 (4,6)	2 (11,1)	6 (7,1)	7 (18,4)	2 (8,3)	9 (14,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	165 (81,3)	55 (85,9)	223 (82,6)	52 (80,0)	14 (77,8)	68 (80,0)	25 (65,8)	18 (75,0)	43 (69,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	129 (63,5)	39 (60,9)	171 (63,3)	49 (75,4)	15 (83,3)	65 (76,5)	23 (60,5)	12 (50,0)	35 (56,5)
Myelosuppression	122 (60,1)	26 (40,6)	148 (54,8)	48 (73,8)	10 (55,6)	60 (70,6)	26 (68,4)	16 (66,7)	42 (67,7)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	63 (31,0)	16 (25,0)	79 (29,3)	22 (33,8)	7 (38,9)	30 (35,3)	16 (42,1)	4 (16,7)	20 (32,3)
Hypertonie	77 (37,9)	21 (32,8)	100 (37,0)	14 (21,5)	8 (44,4)	22 (25,9)	11 (28,9)	3 (12,5)	14 (22,6)
Augenkrankheiten	66 (32,5)	21 (32,8)	87 (32,2)	21 (32,3)	6 (33,3)	28 (32,9)	8 (21,1)	4 (16,7)	12 (19,4)
Blutungen	49 (24,1)	11 (17,2)	61 (22,6)	28 (43,1)	3 (16,7)	32 (37,6)	13 (34,2)	10 (41,7)	23 (37,1)
Pankreatitis	69 (34,0)	17 (26,6)	86 (31,9)	16 (24,6)	3 (16,7)	19 (22,4)	9 (23,7)	3 (12,5)	12 (19,4)
Klinische Pankreatitis	16 (7,9)	5 (7,8)	21 (7,8)	7 (10,8)	0	7 (8,2)	2 (5,3)	1 (4,2)	3 (4,8)
Chemische Pankreatitis	61 (30,0)	16 (25,0)	77 (28,5)	13 (20,0)	3 (16,7)	16 (18,8)	7 (18,4)	2 (8,3)	9 (14,5)
Herzrhythmusstörungen	43 (21,2)	9 (14,1)	52 (19,3)	12 (18,5)	1 (5,6)	14 (16,5)	8 (21,1)	7 (29,2)	15 (24,2)

Studie PACE	CP-CML, n (%)			AP-CML, n (%)			BK-CML, n (%)		
	R/I (N = 203)	T315I (N = 64)	Gesamt (N = 270) ¹⁾	R/I (N = 65)	T315I (N = 18)	Gesamt (N = 85) ¹⁾	R/I (N = 38)	T315I (N = 24)	Gesamt (N = 62)
Verlängerung des QT-Intervalls	13 (6,4)	4 (6,3)	17 (6,3)	5 (7,7)	0	5 (5,9)	1 (2,6)	1 (4,2)	2 (3,2)
Schilddrüsenunterfunktion	7 (3,4)	2 (3,1)	9 (3,3)	4 (6,2)	0	4 (4,7)	1 (2,6)	0	1 (1,6)
Tumorlysesyndrom	0	0	0	1 (1,5)	1 (5,6)	2 (2,4)	1 (2,6)	0	1 (1,6)

¹⁾ 3 Studienteilnehmende in der CP-CML und 2 Studienteilnehmende in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; R/I: resistent oder intolerant.

Arterienverschlüsse, einschließlich kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Verschlussereignisse und periphere arterielle Gefäßverschlüsse traten bei vielen Patientinnen und Patienten auf, die mit Ponatinib behandelt wurden und wurden vom pU als AESI untersucht. Arterielle Verschlüsse traten bei 84 Personen (31,1 %) in der CP-CML, bei 17 (20,0 %) in der AP-CML und bei 7 (11,3 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 49 Ereignisse (18,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (vor allem in den Systemorganklassen Herzkrankheiten und Gefäßkrankheiten) und 3 (1,1 %) mit CTCAE-Grad 5 eingestuft, davon ein akuter Myokardinfarkt, ein hämorrhagischer Hirninfarkt und ein Schlaganfall. In der AP-CML wurden 11 Ereignisse (12,9 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (vor allem in der Systemorganklasse Herzkrankheiten) und keines mit CTCAE-Grad 5 eingestuft. In der BK-CML wurden 5 Ereignisse (8,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und keines mit CTCAE-Grad 5 eingestuft. Kardiovaskuläre Verschlussereignisse traten bei 42 Personen (15,6 %) in der CP-CML, bei 12 (14,1 %) in der AP-CML und bei 4 (6,5 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 24 Ereignisse (8,9 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und 1 (0,4 %) mit CTCAE-Grad 5 eingestuft (ein akuter Myokardinfarkt). In der AP-CML wurden 6 (7,1 %) und in der BK-CML wurden 3 Ereignisse (4,8 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und keines mit CTCAE-Grad 5 eingestuft. Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse traten bei 35 Personen (13,0 %) in der CP-CML und bei 5 (5,9 %) in der AP-CML auf, kein entsprechendes Ereignis wurde in der BK-CML-Population beobachtet. In der CP-CML wurden 16 Ereignisse (5,9 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und 2 (0,7 %) mit CTCAE-Grad 5 eingestuft (Schlaganfall). In der AP-CML wurden 3 Ereignisse (3,5 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und keiner mit CTCAE-Grad 5 eingestuft. In der BK-CML traten keine entsprechenden Ereignisse auf. Periphere arterielle Gefäßverschlüsse traten bei 38 Personen (14,1 %) in der CP-CML, bei 5 (5,9 %) in der AP-CML und bei 2 (3,2 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 24 Ereignisse (8,9 %), in der AP-CML 3 (3,5 %) und in der BK-CML 1 Ereignis (1,6 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 bewertet. Es trat kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten arterieller Verschlüsse betrug 408 Tage und die der ersten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripheren vaskulären arteriellen Verschlussereignisse 351, 611 bzw. 605 Tage über die gesamte Patientenpopulation der Studie PACE hinweg. Unerwünschte arterielle Verschlussereignisse traten häufiger bei Personen auf, die älter waren und solchen, die bereits kardiovaskuläre und ischämische Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese hatten.

Venenthrombosen / Venöse Embolien traten bei 15 Personen (5,6 %) in der CP-CML, bei 3 (3,5 %) in der AP-CML und bei 6 (9,7 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 10 Ereignisse (3,7 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 1 Ereignis (1,2 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %). Kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 trat in der CML-Population auf.

Vaskuläre Gefäßverschlüsse traten bei 92 Personen (34,1 %) in der CP-CML, bei 19 (22,4 %) in der AP-CML und bei 11 (17,7 %) in der BK-CML. Davon wurden in der CP-CML 58 Ereignisse (21,5 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft und 3 (1,1 %) mit CTCAE-Grad 5 (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall, hämorrhagischer Hirninfarkt). In der AP-CML wurden 11 (12,9 %) und in der BK-CML 9 (14,5 %) Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft.

Lebertoxizität trat bei 78 Personen (28,9 %) in der CP-CML, bei 31 (36,5 %) in der AP-CML und bei 20 (32,3 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 25 Ereignisse (9,3 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 11 (12,9 %) und in der BK-CML 12 (19,4 %). Die häufigsten Ereignisse mit Grad 3 oder 4 waren erhöhte Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase- und Gamma-Glutamyltransferase-Werte. Kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 trat in der CML-Population auf.

In allen Krankheitsphasen traten AESI in Form von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes am häufigsten auf (CP-CML 82,6 %, AP-CML 80,0 %, BK-CML 69,4 %). Davon wurden in der CP-CML 30 Ereignisse (11,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 15 (17,6 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %). Die häufigsten Ereignisse mit Grad 3 oder 4 waren Hautrötungen, trockene Haut, Ausschlag. Kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 trat in der CML-Population auf.

Am zweithäufigsten traten AESI in Form der Systemorganklasse Infektionen und parasitären Erkrankungen in allen Krankheitsphasen auf (CP-CML 63,3 %, AP-CML 76,5 %, BK-CML 56,5 %). Davon wurden in der CP-CML 39 Ereignisse (14,4 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 23 (27,1 %) und in der BK-CML 16 (25,8 %). In der CP-CML wurden 3 Ereignisse (1,1 %) mit CTCAE-Grad 5 eingestuft (2 Pneumonien und ein Fall von Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie), in der AP-CML 4 (4,7 %) (2 Fälle von Sepsis, eine Pilzpneumonie und ein septischer Schock) und in der BK-CML 3 (4,8 %) (2 Fälle von Sepsis und eine infektiöse Colitis). Die häufigsten Ereignisse waren Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis.

Ein weiteres häufiges AESI war Myelosuppression. Myelosuppression trat bei 148 Personen (54,8 %) in der CP-CML, bei 60 (70,6 %) in der AP-CML und bei 42 (67,7 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 117 Ereignisse (43,3 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 52 (61,2 %) und in der BK-CML 41 (66,1 %). Die häufigsten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 oder 4 waren Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie. Kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 trat in der CML-Population auf.

Ödeme und Flüssigkeitsretention traten bei 79 Personen (29,3 %) in der CP-CML, bei 30 (35,3 %) in der AP-CML und bei 20 (32,3 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 11 Ereignisse (4,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 2 (2,4 %) und in der BK-CML 3 (4,8 %) sowie ein Ereignis (1,6 %) mit CTCAE-Grad 5 (Hirnödem). Das häufigste Ereignis mit CTCAE-Grad 3 oder 4 war Pleuraerguss.

Hypertonie trat bei 100 Personen (37,0 %) in der CP-CML, bei 22 (25,9 %) in der AP-CML und bei 14 (22,6 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 38 Ereignisse (14,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 10 (11,8 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %). Kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 trat in der CML-Population auf.

Augenkrankheiten traten bei 87 Personen (32,2 %) in der CP-CML, bei 28 (32,9 %) in der AP-CML und bei 12 (19,4 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 9 Ereignisse (3,3 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 4 (4,7 %) und in der BK-CML kein Ereignis. Kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 trat in der CML-Population auf.

Blutungen traten bei 61 Personen (22,6 %) in der CP-CML, bei 32 (37,6 %) in der AP-CML und bei 23 (37,1 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 8 Ereignisse (3,0 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 10 (11,8 %) und in der BK-CML 4 (6,5 %). In der CP-CML traten 2 Ereignisse (0,7 %) des CTCAE-Grades 5 auf (subdurales Hämatom und hämorrhagischer Hirninfarkt), in der AP-CML 1 (1,2 %) (gastrointestinale Blutung) und in der BK-CML 3 (4,8 %) (hämorrhagische Gastritis, traumatische intrakraniale Blutung, intrakraniale Blutung).

Pankreatitis trat bei 86 Personen (31,9 %) in der CP-CML, bei 19 (22,4 %) in der AP-CML und bei 12 (19,4 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 50 Ereignisse (18,5 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 13 (15,3 %) und in der BK-CML 10 (16,1 %). Das häufigste Ereignis mit CTCAE-Grad 3 oder 4 war als klinische Pankreatitis die (akute) Pankreatitis und als

chemische Pankreatitis erhöhte Lipase. Kein Ereignis mit CTCAE-Grad 5 trat in der CML-Population auf.

Herzrhythmusstörungen traten bei 52 Personen (19,3 %) in der CP-CML, bei 14 (16,5 %) in der AP-CML und bei 15 (24,2 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 18 Ereignisse (6,7 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 4 (4,7 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %). In der CP-CML traten 3 Ereignisse (1,1 %) des CTCAE-Grades 5 auf (3 Fälle von Herzstillstand).

Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 17 Personen (6,3 %) in der CP-CML, bei 5 (5,9 %) in der AP-CML und bei 2 (3,2 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 7 Ereignisse (2,6 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, in der AP-CML 4 (4,7 %) und in der BK-CML 1 (1,6 %). In der CP-CML traten 3 Ereignisse (1,1 %) des CTCAE-Grades 5 auf (3 Fälle von Herzstillstand).

Ein Tumorlysesyndrom trat bei keiner Person in der CP-CML, bei 2 (2,4 %) in der AP-CML und bei 1 (1,6 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der AP-CML 2 Ereignisse (2,4 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft und in der BK-CML 1 (1,6 %).

Das AESI Schilddrüsenunterfunktion trat nur mit CTCAE-Grad 1 und 2 auf.

Schwerwiegende AESI (≥ 5 %) waren in der CP-CML-Population arterielle Verschlüsse bei 69 Personen (25,6 %), kardiovaskuläre Verschlussereignisse bei 33 (12,2 %), zerebrovaskuläre Verschlussereignisse bei 28 (10,4 %) und periphere arterielle Gefäßverschlüsse bei 31 (11,5 %). Schwerwiegende vaskuläre Gefäßverschlüsse traten bei 78 (28,9 %) der Patientinnen und Patienten mit CP-CML auf. Davon traten die meisten SUE in den Systemorganklassen Herzkrankheiten, Gefäßkrankheiten und Erkrankungen des Nervensystems auf.

Schwerwiegende AESI der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 42 (15,6 %) der Patientinnen und Patienten mit CP-CML auf. Schwerwiegende Myelosuppression wurde bei 17 Personen (6,3 %) beobachtet und schwerwiegende Pankreatitis sowie schwerwiegende Herzrhythmusstörungen bei jeweils 23 Personen (8,5 %) mit CP-CML.

Schwerwiegende AESI (≥ 5 %) waren in der AP-CML-Population arterielle Verschlüsse bei 13 Personen (15,3 %) und kardiovaskuläre Verschlussereignisse bei 8 (9,4 %). Schwerwiegende vaskuläre Gefäßverschlüsse traten bei 14 (16,5 %) der Patientinnen und Patienten mit AP-CML auf. Davon traten die meisten SUE in den Systemorganklassen Herzkrankheiten, Gefäßkrankheiten und Erkrankungen des Nervensystems auf.

Schwerwiegende AESI der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 29 (34,1 %) der Patientinnen und Patienten mit AP-CML auf, dabei traten bei 9 Personen (10,6 %) Pneumonien auf. Schwerwiegende Myelosuppression wurde bei 13 Personen (15,3 %) mit AP-CML beobachtet, schwerwiegende Blutungen bei 11 (12,9 %) und schwerwiegende Pankreatitis bei 6 (7,1 %).

Schwerwiegende AESI (≥ 5 %) waren in der BK-CML-Population arterielle Verschlüsse bei 5 Personen (8,1 %) und schwerwiegende vaskuläre Gefäßverschlüsse bei 10 (16,1 %). Schwerwiegende Venenthrombosen und venöse Embolien wurden bei 6 Personen (9,7 %) beobachtet.

Schwerwiegende AESI der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 19 (30,6 %) der Patientinnen und Patienten mit BK-CML auf, dabei traten bei 8 Personen (12,9 %) Pneumonien auf. Schwerwiegende Myelosuppression wurde bei 12 Personen (19,4 %)

beobachtet, davon bei 4 (6,5 %) Anämie. Schwerwiegende Ereignisse von Ödemen und Flüssigkeitsretention wurden bei 4 Personen (6,5 %) mit BK-CML beobachtet, schwerwiegende Blutungen bei 5 (8,1 %) und schwerwiegende Herzrhythmusstörungen bei 6 (9,7 %).

3.5.1.2 Studie OPTIC

Zusammenfassung der UE

Tabelle 25: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE aus der Studie OPTIC; Safety-Population¹⁾

Studie OPTIC	CP-CML 45 mg/Tag (N = 94)
UE, n (%)	92 (97,9)
SUE, n (%)	29 (30,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) ²⁾	13 (13,8)

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufwiesen.

²⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat.

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

UE waren definiert als jegliches UE, das am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. In der Studie OPTIC lag die mediane Dauer der Ponatinib-Exposition bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse bei 392,0 Tagen (95%-KI: [4; 1.222]). In Tabelle 25 sind Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten dargestellt, die mindestens ein UE, SUE oder ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, aufwiesen. Angaben über den CTCAE-Schweregrad liegen nicht vor.

UE mit Inzidenz ≥ 10 %

Tabelle 26: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie OPTIC

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML 45 mg/Tag (N = 94) n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (56,4)
Thrombozytopenie	41 (43,6)
Neutropenie	27 (28,7)
Anämie	20 (21,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	51 (54,3)
Hautausschlag	10 (10,6)
Trockenheit der Haut	10 (10,6)
Untersuchungen	51 (54,3)
Verminderte Thrombozytenzahl	11 (11,7)
Erhöhte Lipasewerte	19 (20,2)
Erhöhte Alaninaminotransferase	17 (18,1)
Erhöhte Aspartataminotransferase	11 (11,7)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML 45 mg/Tag (N = 94) n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	42 (44,7)
Abdominale Schmerzen	10 (10,6)
Obstipation	10 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	34 (36,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (34,0)
Pyrexie	15 (16,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (33,0)
Gefäßerkrankungen	28 (29,8)
Hypertonie	22 (23,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (28,7)
Hypertriglyceridämie	11 (11,7)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (25,5)
Kopfschmerzen	15 (16,0)
Herzerkrankungen	20 (21,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (14,9)

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

In Tabelle 26 sind die häufigsten UE (> 10 %) nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt. Die am häufigsten beobachteten Systemorganklassen waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 53 Personen (56,4 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Untersuchungen bei jeweils 51 (54,3 %) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bei 42 (44,7 %). Die fünf häufigsten Preferred Terms waren Thrombozytopenie bei 41 Personen (43,6 %), Neutropenie bei 27 (28,7 %), Bluthochdruck bei 22 (23,4 %), Anämie bei 20 (21,3 %) sowie erhöhte Lipase bei 19 (20,2 %).

SUE mit Inzidenz \geq 5 %

Die häufigsten SUE entsprechend Preferred Term waren Thrombozytopenie bei 5 Personen (5,3 %) und Fieber bei 4 (4,3 %).

Tabelle 27: SUE mit Inzidenz \geq 5 % in der Studie OPTIC

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	CP-CML 45 mg/Tag (N = 94) n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (7,4)
Thrombozytopenie	5 (5,3)
Herzerkrankungen	6 (6,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	5 (5,3)

Abkürzungen: CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 28: AESI in der Studie OPTIC

Studie OPTIC	CP-CML 45 mg/Tag (N = 94)
Arterielle Verschlüsse, n (%)	8 (8,5)
Venenthrombose / Venöse Embolie, n (%)	1 (1,1)

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase.

Für die Studie OPTIC liegen aus der Interimsanalyse Daten zu AESI für arterielle Verschlüsse und Venenthrombose / venöse Embolie vor. Arterielle Verschlüsse wurden bei 8 Personen (8,5 %) beobachtet, davon wurden 4 (4,3 %) mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Venenthrombosen und venöse Embolien traten bei 1 Person (1,1 %) mit einem CTCAE-Grad < 3 auf. Daten zu weiteren AESI wurden nicht vorgelegt.

3.5.2 Ph+ ALL

Zusammenfassung der UE

Tabelle 29: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE aus der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population¹⁾

Studie PACE	Ph+ ALL		
	R/I (N = 10)	T315I (N = 22)	Gesamt (N = 32)
UE, n (%)	10 (100)	22 (100)	32 (100)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	9 (90,0)	19 (86,4)	28 (87,5)
SUE, n (%)	8 (80,0)	17 (77,3)	25 (78,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) ²⁾	1 (10,0)	2 (9,1)	3 (9,4)

¹⁾ Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufwiesen.

²⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent oder intolerant; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

In der Studie PACE lag die mediane Dauer der Ponatinib-Exposition bei Studienteilnehmenden mit Ph+ ALL bei 81 Tagen (95%-KI: [3; 1.195]). Die Dauer der Ponatinib-Exposition war für Personen in der T315I-Kohorte länger als in der R/I-Kohorte (76,5 (95%-KI: [3; 1.195]) vs. 93,5 Tage (95%-KI: [33; 474])).

Alle Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie PACE erlebten mindestens ein UE (Tabelle 29). Ein SUE wurde bei 25 Personen (78,1 %) dokumentiert. Ein UE führte bei 3 Personen (9,4 %) zu einem endgültigen Abbruch der Studienmedikation. Die Häufigkeit der UE, SUE, schwere UE und UE, die zum Abbruch führten, unterschieden sich nicht zwischen der R/I- und der T315I-Kohorte.

UE mit Inzidenz \geq 10 %Tabelle 30: UE mit Inzidenz \geq 10 in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ph+ ALL (N = 32) n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	27 (84,4)
Abdominale Schmerzen	10 (31,3)
Obstipation	17 (53,1)
Übelkeit	7 (21,9)
Durchfall	4 (12,5)
Erbrechen	8 (25,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (71,9)
Fatigue	9 (28,1)
Pyrexie	8 (25,0)
Periphere Ödeme	8 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (71,9)
Sepsis	4 (12,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20 (62,5)
Arthralgie	4 (12,5)
Gliederschmerzen	4 (12,5)
Rückenschmerzen	4 (12,5)
Muskelspasmen	4 (12,5)
Untersuchungen	19 (59,4)
Verminderte Thrombozytenzahl	7 (21,9)
Gewichtsabnahme	4 (12,5)
Verminderte Zahl neutrophiler Granulozyten (Neutropenie)	8 (25,0)
Erhöhte Alaninaminotransferase	4 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19 (59,4)
Hautausschlag	7 (21,9)
Trockenheit der Haut	8 (25,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (53,1)
Anämie	8 (25,0)
Febrile Neutropenie	8 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (53,1)
Verminderter Appetit	10 (31,3)
Hypokaliämie	4 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (46,9)
Pleuraerguss	6 (18,8)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (43,8)
Kopfschmerzen	8 (25,0)
Herzkrankungen	12 (37,5)
Gefäßerkrankungen	12 (37,5)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ph+ ALL (N = 32) n (%)
Hypertonie	8 (25,0)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (34,4)
Schlaflosigkeit	4 (12,5)
Erkrankungen des Auges	9 (28,1)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	8 (25,0)
Progression	4 (12,5)
Erkrankungen des Nieren- und Harnwegstraktes	6 (18,8)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

In Tabelle 30 sind die häufigsten UE (> 10 %) nach Systemorganklasse und Preferred Term für Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL dargestellt. Eine Aufteilung der UE nach R/I- und T315I-Kohorten liegt nicht vor. Die am häufigsten beobachteten Systemorganklassen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bei 27 Personen (84,4 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei 23 (71,9 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bei 20 (62,5 %) und Untersuchungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei jeweils 19 (59,4 %). Die häufigsten Preferred Terms waren Obstipation bei 17 Personen (53,1 %), abdominale Schmerzen und Verminderter Appetit bei jeweils 10 (31,3 %), Fatigue bei 9 (28,1 %) sowie Erbrechen, peripheres Ödem, Fieber, Neutropenie, trockene Haut, Anämie, febrile Neutropenie, Kopfschmerz und Bluthochdruck bei jeweils 8 (25,0 %).

SUE mit Inzidenz ≥ 5 %

Tabelle 31: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ph+ ALL (N = 32) n (%)
Herzerkrankungen	7 (21,9)
Vorhofflimmern	4 (12,5)
Gefäßerkrankungen	5 (15,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (31,3)
Sepsis	2 (6,3)
Septischer Schock	2 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	6 (18,8)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	5 (15,6)
Progression	4 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (25,0)
Febrile Neutropenie	7 (21,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (9,4)
Dehydration	2 (6,3)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Die häufigsten SUE ($\geq 5\%$) entsprechend Preferred Term waren febrile Neutropenie (21,9 %), Vorhofflimmern und Tumorprogression (jeweils 12,5 %) sowie Sepsis, septischer Schock und Dehydratation (jeweils 6,3 %).

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 32: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Ph+ ALL (N = 32) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (43,8)
Sepsis	4 (12,5)
Bakteriämie	2 (6,3)
Septischer Schock	2 (6,3)
Untersuchungen	13 (40,6)
Verminderte Zahl neutrophiler Granulozyten (Neutropenie)	7 (21,9)
Verminderte Thrombozytenzahl	6 (18,8)
Erhöhte Lipasewerte	2 (6,3)
erhöhte Aspartataminotransferase	2 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (40,6)
Anämie	6 (18,8)
Febrile Neutropenie	8 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (21,9)
Hypokalzämie	2 (6,3)
Dehydrierung	2 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	7 (21,9)
Abdominale Schmerzen	2 (6,3)
Gefäßerkrankungen	6 (18,8)
Hypertonie	3 (9,4)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	5 (15,6)
Progression	4 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (12,5)
Herzerkrankungen	4 (12,5)
Vorhofflimmern	2 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (9,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (6,3)
Hepatobiliäre Erkrankungen	2 (6,3)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die häufigsten ($\geq 5\%$) UE CTCAE-Grad ≥ 3 entsprechend Preferred Term waren febrile Neutropenie (25,0 %), Neutropenie (21,9 %), verminderte Thrombozytenzahl und Anämie (jeweils 18,8 %), Sepsis und Progression (jeweils 12,5 %), Hypertonie (9,4 %) sowie Bakteriämie, sep-

tischer Schock, erhöhte Lipase, erhöhte Aspartataminotransferase, Hypokalzämie, Dehydrierung, abdominale Schmerzen und Vorhofflimmern (jeweils 6,3 %).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 33: AESI in der Studie PACE: Ph+ ALL; Safety-Population

Studie PACE	Ph+ ALL		
	R/I (N = 10) n (%)	T315I (N = 22) n (%)	Gesamt (N = 32) n (%)
Arterielle Verschlüsse	1 (10,0)	2 (9,1)	3 (9,4)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	0	1 (4,5)	1 (3,1)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	0	1 (4,5)	1 (3,1)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	1 (10,0)	2 (9,1)	3 (9,4)
Venenthrombosen / Venöse Embolien	0	3 (13,6)	3 (9,4)
Gefäßverschlüsse	1 (10,0)	5 (22,7)	6 (18,8)
Lebertoxizität	2 (20,0)	3 (13,6)	5 (15,6)
Herzversagen	0	2 (9,1)	2 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (60,0)	13 (59,1)	19 (59,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (80,0)	15 (68,2)	23 (71,9)
Myelosuppression	8 (80,0)	11 (50,0)	19 (59,4)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	7 (70,0)	6 (27,3)	13 (40,6)
Bluthochdruck	3 (30,0)	5 (22,7)	8 (25,0)
Augenkrankheiten	4 (40,0)	5 (22,7)	9 (28,1)
Blutungen	3 (30,0)	7 (31,8)	10 (31,3)
Pankreatitis	2 (20,0)	1 (4,5)	3 (9,4)
Chemische Pankreatitis	2 (20,0)	1 (4,5)	3 (9,4)
Herzrhythmusstörungen	3 (30,0)	5 (22,7)	8 (25,0)
Verlängerung des QT-Intervalls	1 (10,0)	1 (4,5)	2 (6,3)
Klinische Pankreatitis	0	0	0
Schilddrüsenunterfunktion	0	0	0
Tumorlysesyndrom	0	0	0

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; R/I: resistent oder intolerant.

Arterienverschlüsse, einschließlich kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Verschlussereignisse und periphere arterielle Gefäßverschlüsse traten bei vielen Patientinnen und Patienten auf, die mit Ponatinib behandelt wurden und wurden vom pU als AESI untersucht. Arterielle Verschlüsse traten bei 3 Personen (9,4 %) auf, davon wurde 1 Person (3,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft und 2 (6,3 %) mit CTCAE-Grad 5 (mesenterialer arterieller Verschluss, zerebrale Ischämie, periphere Ischämie). Bei 1 Person (3,1 %) trat ein kardiovaskuläres Verschlussereignis mit CTCAE-Grad < 3 auf und bei ebenfalls 1 Person (3,1 %) trat ein zerebrovaskuläres Verschlussereignis auf, das mit einem CTCAE-Grad 5 eingestuft wurde (zerebrale Ischämie). 3 Fälle (9,4 %) von peripherem arteriellem Gefäßverschluss wurden berichtet, davon 1 mit CTCAE-Grad 3 bzw. 4 und 2 (6,3 %) mit CTCAE-Grad 5 (mesenterialer arterieller Verschluss, periphere Ischämie).

Venenthrombosen / Venöse Embolien traten bei 3 Personen (9,4 %) auf, davon wurde 1 Ereignis mit CTCAE-Grad 3 bzw. 4 bewertet (tiefe Beinvenenthrombose). Vaskuläre Gefäßverschlüsse traten bei 6 Personen (18,8 %) auf, davon wurden 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad 3 bzw. 4 und 2 weitere mit CTCAE-Grad 5 bewertet.

Lebertoxizität trat bei 5 Personen (15,6 %) auf. Davon wurden 3 Ereignisse (9,4 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes traten bei 19 Personen (59,4 %) auf, wovon 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft wurden. AESI in Form der Systemorganklasse Infektionen und parasitären Erkrankungen traten bei 23 Personen (71,9 %) auf, davon wurden 12 Ereignisse (37,5 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft und 2 (6,3 %) mit CTCAE-Grad 5 (2 Fälle von septischem Schock).

Myelosuppression trat bei 19 Personen (59,4 %) auf, wovon wurden 17 Ereignisse (53,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, darunter vor allem Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie. Ödeme und Flüssigkeitsretention traten bei 13 Personen (40,6 %) auf und es wurden 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft. Hypertonie trat bei 8 Personen (25,0 %) auf, davon wurden 3 Ereignisse (9,4 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 bewertet. Augenkrankheiten wurden bei 9 Personen (28,1 %) beobachtet, davon wurde 1 Ereignis (3,1 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft. Blutungen traten bei 10 Personen (31,3 %) auf, wovon 4 Ereignisse (12,5 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft wurden. Pankreatitis trat bei 3 Personen (9,4 %) auf, davon wurden 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft, beides Ereignisse einer chemischen Pankreatitis (erhöhte Lipase). Herzrhythmusstörungen traten bei 8 Personen (25,0 %) auf, davon wurden 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad 3 oder 4 eingestuft und 1 Ereignis (3,1 %) mit CTCAE-Grad 5 (Herzstillstand). Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 2 Personen (6,3 %) auf, davon wurde 1 Ereignis (3,1 %) mit CTCAE-Grad 5 eingestuft (Herzstillstand).

Am häufigsten (≥ 5 %) traten schwerwiegende AESI in der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 10 Personen (31,3 %) auf, gefolgt von schwerwiegenden Ereignissen der Myelosuppression bei 8 (25,0 %) und schwerwiegenden vaskulären Gefäßverschlüssen bei 5 Personen (15,6 %). Jeweils 3 Personen (9,4 %) erlebten schwerwiegende Ereignisse arterieller und peripherer arterieller Verschlüsse und Blutungen.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Ponatinib ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten in allen Phasen der CML und für Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL, 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.

Es liegen somit zwei Anwendungsgebiete für Ponatinib vor: Patientinnen und Patienten mit CML und Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL. Für die Nutzenbewertung von Ponatinib bei Patientinnen und Patienten mit CML wurden die finalen Ergebnisse der abgeschlossenen Studie PACE berücksichtigt sowie eine Interimsanalyse der noch laufenden Studie OPTIC. Für Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL liegen Ergebnisse aus der Studie PACE vor.

4.1.1 Studie PACE

Die Studienpopulation der Studie PACE (Patientinnen und Patienten mit allen Phasen der CML und Ph+ ALL) stimmt mit der Zulassungspopulation überein.

In der Studie PACE lag die Startdosis von Ponatinib bei 45 mg/Tag. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachinformation zu Ponatinib. Da unter Ponatinib vermehrt Gefäßverschlüsse beobachtet wurden, wurde die Dosierung innerhalb der Studie PACE mit Protokoll 5 vom April 2015 nachträglich angepasst. Die Startdosis betrug weiterhin 45 mg täglich, jedoch sollte im weiteren Verlauf der Studie bei Studienteilnehmenden mit CP-CML, die bereits ein MCyR erreicht hatten, die Dosis auf 15 mg täglich reduziert werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Analyse durch das ärztliche Prüfpersonal unter Berücksichtigung des Krankheitsgeschehens, des BCR-ABL-Mutationsstatus und des kardiovaskulären Risikos rechtfertigte die Behandlung mit einer höheren Dosis. Dies entspricht im Wesentlichen auch den Empfehlungen der Fachinformation. Hier wird ebenfalls die Dosisreduktion bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML und MCyR auf 15 mg täglich empfohlen, wobei die folgenden Faktoren in die individuelle Patientenbewertung eingehen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte.

In der Studie PACE wurde darüber hinaus die Dosisreduktion auf 30 mg täglich bei Personen mit CP-CML empfohlen, die noch keine MCyR erreicht hatten, und bei allen Personen mit AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Analyse durch den das ärztliche Prüfpersonal unter Berücksichtigung des Krankheitsgeschehens, des BCR-ABL-Mutationsstatus und des kardiovaskulären Risikos rechtfertigte die Behandlung mit einer höheren Dosis. Die Empfehlung für eine generelle Dosisreduktion für diese Patientengruppen unabhängig von tatsächlich auftretenden Toxizitäten findet sich in der Fachinformation nicht wieder.

4.1.2 Studie OPTIC

In der Studie OPTIC wurden Patientinnen und Patienten mit CP-CML eingeschlossen, die mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten hatten und eine Resistenz gegenüber der vorangegangenen Therapie aufwiesen oder bei denen eine T315I-Mutation vorlag. Abweichend von der in der Fachinformation ausgewiesenen Patientenpopulation waren in der Studie OPTIC keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Intoleranz gegenüber der vorange-

gangenen TKI-Therapie zeigten oder die eine fortgeschrittene Phase der CML oder eine Ph+ ALL aufwiesen. In der Studie OPTIC wurden 3 Therapiearme mit unterschiedlichen Dosierungen betrachtet: 45 mg (Kohorte A), 30 mg (Kohorte B) oder 15 mg (Kohorte C). Da Ponatinib entsprechend der Fachinformation mit einer Startdosis von 45 mg angewendet werden soll, werden die beiden Therapiearme mit den Startdosierungen 15 mg täglich (Kohorte C) und 30 mg täglich (Kohorte B) im Folgenden nicht weiter betrachtet. Im Studienarm mit 45 mg/Tag Ponatinib war der überwiegende Anteil der 94 Studienteilnehmenden mit Imatinib plus Nilotinib oder Dasatinib vorbehandelt. Insgesamt hatten 4 Personen (4,3 %) im Studienarm mit 45 mg/Tag Ponatinib weder Nilotinib noch Dasatinib erhalten und entsprechen folglich nicht der Zulassungspopulation.

Die Startdosis der Kohorte A betrug 45 mg täglich, jedoch wurde im weiteren Verlauf der Studie bei Studienteilnehmenden, die einen BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegel von ≤ 1 erreichten, die Dosis auf 15 mg täglich reduziert. Dies erfolgte obligatorisch und unabhängig von der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals. Dies entspricht nicht vollständig den Empfehlungen der geltenden Fachinformation. Hier wird ebenfalls die Dosisreduktion bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML auf 15 mg täglich empfohlen, sofern diese ein MCyR erreicht hatten, wobei die folgenden Faktoren in die individuelle Patientenbewertung eingehen sollen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte. Obligatorisch ist die Dosisreduktion entsprechend der Fachinformation nicht.

Hintergrund der Studie OPTIC war eine Aufforderung der EMA (European Medicines Agency), eine weitere Studie vorzulegen, in der die optimale Startdosis und die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib nach Dosisreduktion bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML mit erreichtem MCyR untersucht werden sollte [9,10]. Die endgültigen Ergebnisse werden für 2021 erwartet.

4.2 Design und Methodik

4.2.1 Studie PACE

Die Studie PACE ist eine einarmige, multizentrische, offene, Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib bei Patientinnen und Patienten mit CML in jeder Phase und Ph+ ALL, die entweder resistent oder intolerant gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib waren oder eine T315I-Mutation infolge einer TKI-Therapie entwickelt hatten. Insgesamt wurden 449 Personen in die Studie eingeschlossen und mit Ponatinib 45 mg/Tag behandelt, davon 417 Patientinnen und Patienten mit CML und 32 mit Ph+ ALL. Die Rekrutierung begann am 21. September 2010 und wurde am 4. Oktober 2011 abgeschlossen. Die finale Analyse erfolgte zum Datenschnitt vom 6. Februar 2017. Der primäre Endpunkt für die CP-CML-Population war das gute zytogenetische Ansprechen und für die Populationen mit AP-CML und BK-CML sowie mit Ph+ ALL das gute hämatologische Ansprechen. Für alle Endpunkte zur Wirksamkeit basierten die Auswertungen auf der Treated-Population. Diese beinhaltete alle Patientinnen und Patienten der Kohorten A bis F, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten (N = 444). Fünf Personen konnten den Kohorten A bis F nicht zugeordnet werden. Bei diesen war trotz zuvor dokumentierter positiver T315I-Historie in der Studie keine T315I-Mutation detektiert worden. Diese Patientinnen und Patienten wurden dennoch in die Studie aufgenommen und ihre Daten bei der Auswertung der Safety-Population berücksichtigt.

Die meisten Patientinnen und Patienten mit CP-CML beendeten die Einnahme der Studienmedikation erst infolge des Studienendes (33,3 %). In den fortgeschrittenen Phasen der CML war der häufigste Abbruchgrund die Krankheitsprogression (AP-CML 30,6 %, BK-CML 51,6 %). Über alle

Krankheitsstadien der CML hinweg wurde Behandlung häufiger in den Kohorten mit T315I als in den R/I-Kohorten aufgrund einer Progression abgebrochen. Bei einem Großteil der Personen mit CP-CML und AP-CML wurde die Dosis der Studienmedikation im Laufe der Studie reduziert (CP-CML 81,9 %, AP-CML 71,8 %) und die mediane Dosisintensität lag bei 28,3 mg/Tag bei Teilnehmenden mit CP-CML und 31,9 mg/Tag bei Teilnehmenden mit AP-CML. Bei Patientinnen und Patienten, die mit BK-CML in die Studie eingeschlossen worden waren, wurden deutlich seltener Dosisreduktionen dokumentiert (29,0 %) und die mediane Dosisintensität lag bei 43 mg/Tag. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei Studienteilnehmenden mit CP-CML und AP-CML bei 56,8 und 32,3 Monaten. Patientinnen und Patienten in der BK-CML erreichten ein medianes Follow-up von 6,2 Monaten. Das mediane Alter lag bei Personen mit CP-CML und AP-CML bei jeweils 60 Jahren und für Personen mit BK-CML bei 53 Jahren, wobei über alle Erkrankungsstadien hinweg das mediane Alter der Teilnehmenden in den T315I-Kohorten etwa 10 Jahre geringer war als in den R/I-Kohorten. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis betrug 7 Jahre bei Personen in der CP-CML und AP-CML und 4 Jahre bei Patientinnen und Patienten in der BK-CML, wobei die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis für Personen in den T315I-Kohorten geringer war als in den R/I-Kohorten. Die Patientinnen und Patienten wiesen eine hohe TKI-Vorbehandlung auf, wobei die meisten Studienteilnehmenden in allen Erkrankungsstadien der CML bereits mindestens 3 TKI erhalten hatten.

Bei Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL war der häufigste Grund für den Abbruch der Studienmedikation die Krankheitsprogression bei 18 Personen (56,3 %), gefolgt von Tod (5 (15,6 %)) oder fehlender Wirksamkeit (4 (12,5 %)). Keine Person erhielt zum Zeitpunkt des Beendens der Studie durch den Sponsor weiterhin die Studienmedikation. Die mediane Dosisintensität lag bei 45 mg/Tag und lediglich bei 4 Personen (12,5 %) wurde eine Dosisreduktion vorgenommen. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 5,4 Monaten, wobei Patientinnen und Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber der Vortherapie waren, ein Follow-up von 12,8 Monaten erreichten und jene, die eine T315I-Mutation aufwiesen, ein Follow-up von 5,2 Monaten erreichten. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL betrug 62 Jahre (20 bis 80 Jahre). Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis betrug 1,5 Jahre (0,5 bis 7,8 Jahre).

Bei der Studie PACE handelt es sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie. Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Eine hohe Ergebnisunsicherheit ergibt sich zudem für die Population mit Ph+ ALL aufgrund der geringen Fallzahl von 32 Personen.

4.2.2 Studie OPTIC

Die Studie OPTIC ist eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, um Ponatinib oral einmal täglich in einer Dosierung von 45 mg (Kohorte A), 30 mg (Kohorte B) oder 15 mg (Kohorte C) zu erhalten. Die Studie ist noch nicht beendet, die Rekrutierungsphase ist jedoch abgeschlossen. Der Studienbeginn erfolgte am 30. Juni 2015. Der 1. Datenschnitt (Interimsanalyse), der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegt, erfolgte zum 20. Juli 2019. Zu diesem Datenschnitt war der Einschluss in die Studie abgeschlossen. Aus der Interimsanalyse liegen Daten für Endpunkte zum Ansprechen und für Mortalität vor sowie Baseline-Charakteristika und Auswertungen zur Sicherheit. Der primäre Endpunkt war das Erreichen eines BCR-ABL^{IS}-Transkriptspiegels ≤ 1 % in Monat 12. Insgesamt wurden 94 Personen in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien-

arm mit 45 mg/Tag Ponatinib eingeschlossen. Für alle Endpunkte zur Wirksamkeit basierten die Auswertungen auf der Treated-Population; diese beinhaltete alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten (N = 94). Auswertungen aus der Interimsanalyse der Studie OPTIC liegen, anders als für die Studie PACE, nicht getrennt nach R/I-Patientinnen und -Patienten und solchen mit T315I-Mutationen vor.

Die Behandlung hatten 60,6 % der Studienteilnehmenden zum vorliegenden Interimsdatenschnitt noch nicht beendet. Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung war das Auftreten von UE. Bei knapp Dreiviertel der Behandelten wurde die Dosis der Studienmedikation im Laufe der Studie reduziert und die mediane Dosisintensität lag bei 30,4 mg/Tag. Es liegen keine Daten zur Dauer des Follow-up vor.

Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie OPTIC betrug 46 Jahre (19 bis 81 Jahre). Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Ponatinib-Dosis betrug 5,5 Jahre (1 bis 21 Jahre). Etwa ein Viertel der Studienteilnehmenden (26,6 %) wies eine T315I-Mutation auf.

Bei der Studie OPTIC handelt es sich um eine kontrollierte Studie. Die Kontrollarme für die Intervention mit 45 mg/Tag Ponatinib waren eine Therapie mit 30 bzw. 15 mg/Tag Ponatinib. Für die vorliegende Nutzenbewertung kann nur der Therapiearm mit 45 mg/Tag Ponatinib berücksichtigt werden, da die beiden anderen Dosierungen nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprechen. Da folglich für die Nutzenbewertung aus der Studie OPTIC nur ein unkontrollierter Behandlungsarm zur Verfügung steht, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

4.3 Wirksamkeit und Sicherheit: CML

4.3.1 Mortalität

In der Studie PACE verstarben im Zeitraum zwischen der ersten Dosis Ponatinib und dem Ende der Studie 59 der Studienteilnehmenden (22,1 %) in der CP-CML (medianes Follow-up 56,8 Monate (min; max: 0,1; 73,1)), 39 (47,0 %) in der AP-CML (medianes Follow-up 32,3 Monate (min; max: 3,6; 71,8)) und 54 (87,1 %) in der BK-CML (medianes Follow-up 6,2 Monate (min; max: 0,1; 66,4)). Zwischen den Patientinnen und Patienten der T315I- und der R/I-Kohorten ergab sich bei den Todesfällen kein statistisch signifikanter Unterschied.

In Studie OPTIC verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse 5 (5,3 %) der 94 Patientinnen und Patienten mit CP-CML in der Dosiskohorte mit 45 mg/Tag Ponatinib. Die mediane Beobachtungszeit wurde nicht angegeben, die mediane Behandlungsdauer betrug 392 Tage (min; max: 4; 1.222), entsprechend 13,1 Monate.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde für Patientinnen und Patienten mit CP-CML das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Bei den Patientinnen und Patienten mit AP-CML lag der Median des Gesamtüberlebens bei 241,3 Wochen (95%-KI: [140,0; n. e.]) und bei den Studienteilnehmenden mit BK-CML bei 29,9 Wochen (95%-KI: [17,0; 40,6]). Da die Daten auf einarmigen Studien beruhen, ermöglichen sie keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien.

4.3.2 Morbidität

Der Endpunkt „Erreichen des molekularen Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Dauer des MMR wurde aufgrund der potentiell therapiel leitenden Relevanz ergänzend dargestellt, in der Nutzenbewertung für den Zusatznutzen jedoch nicht weiter berücksichtigt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Da die Daten auf einarmigen Studien beruhen, ermöglichen sie keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien. Aus den Unterlagen des pU konnten keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität zur Beurteilung von Ponatinib entnommen werden. Eine Progression in die BK kann unter Umständen ein patientenrelevanter Endpunkt sein. Für die Studie PACE wurde eine Auswertung zur Progression in die BK aus den Sicherheitsdaten vorgelegt, die Operationalisierung wurde jedoch nicht hinreichend beschrieben und der Endpunkt war nicht als Wirksamkeitsendpunkt in der Studie definiert, sodass der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde.

4.3.3 Lebensqualität

Endpunkte zur Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben. In der Studie OPTIC wurde Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-Leu erhoben. Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Interimsanalyse der Studie nicht berichtet.

4.3.4 Sicherheit

In der Studie PACE lag die mediane Dauer der Ponatinib-Exposition bei Studienteilnehmenden mit CP-CML bei 978,5 Tagen (95%-KI: [3; 2.223]), für AP-CML bei 590,0 Tagen (95%-KI: [16; 2.169]) und bei Studienteilnehmenden mit BK-CML bei 89,0 Tagen (95%-KI: [1; 1.798]). Alle Patientinnen und Patienten mit CML in der Studie PACE erlebten mindestens ein UE. Je fortgeschrittener die Erkrankung war, desto mehr SUE wurden beobachtet (CP-CML 63,3 %, AP-CML 69,4 %, BK-CML 85,5 %). Ein UE führte bei 21,1 % der Patientinnen und Patienten mit CP-CML, bei 11,8 % mit AP-CML und bei 14,5 % mit BK-CML zu einem endgültigen Abbruch der Studienmedikation.

Die häufigsten SUE (≥ 5 %) entsprechend Preferred Term in der CP-CML waren Pankreatitis (7,0 %), Vorhofflimmern (5,6 %), Pneumonie (5,6 %) sowie Angina Pectoris (5,2 %). In der AP-CML waren dies Tumorprogression (12,9 %), Pneumonie (10,6 %), Fieber (9,4 %), verminderte Thrombozytenzahl (7,1 %) sowie akuter Myokardinfarkt, abdominale Schmerzen, Pankreatitis (jeweils 5,9 %). Die häufigsten SUE entsprechend Preferred Term in der BK-CML waren Tumorprogression (29,0 %), Pneumonie (12,9 %), Anämie (8,1 %) und abdominale Schmerzen (6,5 %).

Die häufigsten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) entsprechend Preferred Term bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in der CP-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (35,2 %), Neutropenie (16,7 %), Hypertonie (13,7 %), erhöhte Lipasewerte (12,6 %), abdominale Schmerzen und Anämie (jeweils 10,4 %), Pankreatitis (7,0 %) sowie erhöhte Alaninaminotransferase (5,2 %). Die häufigsten schweren UE entsprechend Preferred Term in der AP-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (43,5 %), Neutropenie (36,5 %), Anämie (22,4 %), erhöhte Lipase (12,9 %), Hypertonie (10,6 %), Pneumonie (9,4 %), abdominale Schmerzen (8,2 %), Leukozytopenie und Pyrexie (jeweils 7,1 %) sowie Pankreatitis (5,9 %). Die häufigsten schweren UE entsprechend

Preferred Term in der BK-CML waren verminderte Thrombozytenzahl (35,5 %), Neutropenie (29,0 %), Anämie (32,2 %), febrile Neutropenie (12,9 %), erhöhte Lipase (12,9 %), Pneumonie (11,3 %), Hypertonie (10,6 %), abdominale Schmerzen und Hypertonie (jeweils 8,1 %) sowie erhöhte Alaninaminotransferase, Hypokaliämie, Panzytopenie und verminderte Ejektionsfraktion (jeweils 6,5 %).

Als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden arterielle Verschlüsse, kardiovaskuläre Verschlussereignisse, zerebrovaskuläre Verschlussereignisse, periphere arterielle Gefäßverschlüsse, Venenthrombosen / venöse Embolien, Gefäßverschlüsse, Lebertoxizität, Herzversagen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Myelosuppression, Ödeme und Flüssigkeitsretention, Hypertonie, Augenkrankheiten, Blutungen, Pankreatitis, klinische Pankreatitis, chemische Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen, Verlängerung des QT-Intervalls, Schilddrüsenunterfunktion und Tumorlysesyndrom ausgewertet.

Arterielle Verschlüsse traten bei 84 Personen (31,1 %) in der CP-CML, bei 17 (20,0 %) in der AP-CML und bei 7 (11,3 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 49 Ereignisse (19,2 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. In der AP-CML wurden 11 Ereignisse (12,9 %) und in der BK-CML 5 Ereignisse (8,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Kardiovaskuläre Verschlussereignisse traten bei 42 Personen (15,6 %) in der CP-CML, bei 12 (14,1 %) in der AP-CML und bei 4 (6,5 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 25 Ereignisse (9,3 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 6 (7,1 %) und in der BK-CML 3 (4,8 %). Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse traten bei 35 Personen (13,0 %) in der CP-CML und bei 5 (5,9 %) in der AP-CML auf, kein entsprechendes Ereignis wurde in der BK-CML-Population beobachtet. In der CP-CML wurden 18 Ereignisse (6,6 %) und in der AP-CML 3 Ereignisse (3,5 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Periphere arterielle Gefäßverschlüsse traten bei 38 Personen (14,1 %) in der CP-CML, bei 5 (5,9 %) in der AP-CML und bei 2 (3,2 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 24 Ereignisse (8,9 %), in der AP-CML 3 (3,5 %) und in der BK-CML 1 Ereignis (1,6 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 bewertet. Unerwünschte arterielle Verschlussereignisse traten häufiger bei Personen auf, die älter waren und solchen, die bereits kardiovaskuläre und ischämische Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese hatten.

Venenthrombosen / Venöse Embolien traten bei 15 Personen (5,6 %) in der CP-CML, bei 3 (3,5 %) in der AP-CML und bei 6 (9,7 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 10 Ereignisse (3,7 %), in der AP-CML 1 Ereignis (1,2 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Vaskuläre Gefäßverschlüsse traten bei 92 Personen (34,1 %) in der CP-CML, bei 19 (22,4 %) in der AP-CML und bei 11 (17,7 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 61 Ereignisse (22,6 %), in der AP-CML wurden 11 (12,9 %) und in der BK-CML 9 (14,5 %) CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft.

In allen Krankheitsphasen traten AESI in Form von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes am häufigsten auf (CP-CML 82,6 %, AP-CML 80,0 %; BK-CML 69,4 %). Davon wurden in der CP-CML 30 Ereignisse (11,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 15 (17,6 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %). Am zweithäufigsten traten AESI in Form der Systemorganklasse Infektionen und parasitären Erkrankungen in allen Krankheitsphasen auf (CP-CML 63,3 %, AP-CML 76,5 %, BK-CML 56,5 %). Davon wurden in der CP-CML 41 Ereignisse (15,5 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 27 (31,8 %) und in der BK-CML 19 (30,6 %).

Lebertoxizität trat bei 78 Personen (28,9 %) in der CP-CML, bei 31 (36,5 %) in der AP-CML und bei 20 (32,3 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 25 Ereignisse (9,3 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 11 (12,9 %) und in der BK-CML 12 (19,4 %). Ein weiteres häufiges AESI war Myelosuppression. Myelosuppression trat bei 148 Personen (54,8 %) in der CP-CML, bei 60 (70,6 %) in der AP-CML und bei 42 (67,7 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 117 Ereignisse (43,3 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 52 (61,2 %) und in der BK-CML 41 (66,1 %). Ödeme und Flüssigkeitsretention traten bei 79 Personen (29,3 %) in der CP-CML, bei 30 (35,3 %) in der AP-CML und bei 20 (32,3 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 11 Ereignisse (4,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 2 (2,4 %) und in der BK-CML 4 (6,4 %). Hypertonie trat bei 100 Personen (37,0 %) in der CP-CML, bei 22 (25,9 %) in der AP-CML und bei 14 (22,6 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 38 Ereignisse (14,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 10 (11,8 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %). Augenkrankheiten traten bei 87 Personen (32,2 %) in der CP-CML, bei 28 (32,9 %) in der AP-CML und bei 12 (19,4 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 9 Ereignisse (3,3 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 4 (4,7 %) und in der BK-CML kein Ereignis. Blutungen traten bei 61 Personen (22,6 %) in der CP-CML, bei 32 (37,6 %) in der AP-CML und bei 23 (37,1 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 10 Ereignisse (3,7 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 11 (13,0 %) und in der BK-CML 7 (11,3 %). Pankreatitis trat bei 86 Personen (31,9 %) in der CP-CML, bei 19 (22,4 %) in der AP-CML und bei 12 (19,4 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 50 Ereignisse (18,5 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 13 (15,3 %) und in der BK-CML 10 (16,1 %). Herzrhythmusstörungen traten bei 52 Personen (19,3 %) in der CP-CML, bei 14 (16,5 %) in der AP-CML und bei 15 (24,2 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 21 Ereignisse (7,8 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 4 (4,7 %) und in der BK-CML 5 (8,1 %). Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 17 Personen (6,3 %) in der CP-CML, bei 5 (5,9 %) in der AP-CML und bei 2 (3,2 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der CP-CML 10 Ereignisse (3,7 %) Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft, in der AP-CML 4 (4,7 %) und in der BK-CML 1 Ereignis (1,6 %). Ein Tumorlysesyndrom trat bei keiner Person in CP-CML, bei 2 Personen (2,4 %) in der AP-CML und bei 1 Person (1,6 %) in der BK-CML auf. Davon wurden in der AP-CML 2 Ereignisse (2,4 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft und in der BK-CML 1 Ereignis (1,6 %). Das AESI Schilddrüsenunterfunktion trat nur mit CTCAE-Grad 1 und 2 auf.

In der Interimsanalyse der Studie OPTIC wurde für 92 (97,9 %) der Patientinnen und Patienten ein UE dokumentiert und für 29 (30,9 %) der Patientinnen und Patienten ein SUE. Bis zum Datenschnitt brachen 13 Studienteilnehmende (13,8 %) die Therapie mit Ponatinib aufgrund eines UE ab. Die häufigsten SUE entsprechend Preferred Term waren Thrombozytopenie bei 5 (5,3 %) und Fieber bei 4 (4,3 %) der Patientinnen und Patienten. Angaben zu UE nach CTCAE-Graden liegen ausschließlich für AESI vor.

Für die Studie OPTIC liegen aus der Interimsanalyse Daten zu AESI für arterielle Verschlüsse und Venenthrombose / venöse Embolie vor. Arterielle Verschlüsse wurden bei 8 Personen (8,5 %) beobachtet, davon wurden 4 (4,3 %) mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 eingestuft. Venenthrombosen und venöse Embolien traten bei 1 Person (1,1 %) mit einem CTCAE-Grad < 3 auf. Daten zu weiteren AESI wurden nicht vorgelegt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Da die Daten auf einarmigen Studien beruhen, ermöglichen sie keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien. Das Sicherheitsprofil von Ponatinib wurde anhand von 417 Patientinnen und Patienten mit CML in der Studie PACE untersucht. Die mediane Dauer der Behandlung mit Ponatinib betrug 32 Monate in der CP-CML, 19 Monate in der AP-CML und 3 Monate in der BK-CML. Bereits zum Inverkehrbringen von Ponatinib in Deutschland waren als wichtige Nebenwirkungen u. a. Myelosuppression, Pankreatitis, auffällige Serumlipasewerte sowie auffällige Leberwerte beobachtet worden und es gab Hinweise auf Herz- und Gefäßerkrankungen im Zusammenhang mit Ponatinib. Seit dem Inverkehrbringen von Ponatinib vermehrten sich Nachweise weiterer behandlungsbedingter Nebenwirkungen, darunter arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und (periphere) Gefäßverschlussereignisse, venöse thromboembolische Reaktionen und Blutungen. Die identifizierten Risiken wurden vom pU als AESI hinreichend adressiert.

Aus den Daten der Interimsanalyse der Studie OPTIC mit 92 Patientinnen und Patienten mit CP-CML (mediane Dauer der Behandlung: 13 Monate) konnten keine darüber hinausführenden Hinweise bezüglich des Nebenwirkungsprofils von Ponatinib abgeleitet werden.

4.4 Wirksamkeit und Sicherheit: Ph+ ALL

4.4.1 Mortalität

In der Studie PACE verstarben im Zeitraum zwischen der ersten Dosis Ponatinib und dem Ende der Studie 25 (78,1 %) der Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL (medianes Follow-up 5,4 Monate (min; max: 0,1; 59,6)). Zwischen den Patientinnen und Patienten der T315I- und der R/I-Kohorte ergab sich bei den Todesfällen kein Unterschied.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Zum Zeitpunkt der Analyse lag der Median des Gesamtüberlebens bei 33,1 Wochen (95%-KI: [19,0; 65,4]). Da die Daten auf einarmigen Studien beruhen, ermöglichen sie keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien. Aufgrund der hohen Mortalität und der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie PACE lag die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko nach 24 Monaten bereits nur noch bei 4. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden aus diesem Grund als unsicher eingestuft.

4.4.2 Morbidität

Der Endpunkt „Erreichen des molekularen Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Dauer des MMR wurde aufgrund der potentiell therapieleitenden Relevanz ergänzend dargestellt, in der Nutzenbewertung für den Zusatznutzen jedoch nicht weiter berücksichtigt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Da die Daten auf einarmigen Studien beruhen, ermöglichen sie keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien. Aus den Unterlagen des pU konnten keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität zur Beurteilung von Ponatinib entnommen werden.

4.4.3 Lebensqualität

Endpunkte zur Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben.

4.4.4 Sicherheit

In der Studie PACE lag die mediane Dauer der Ponatinib-Exposition bei Studienteilnehmenden mit Ph+ ALL bei 81 Tagen (95%-KI: [3; 1.195]). Alle Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie PACE erlebten mindestens ein UE. Ein SUE wurde bei 25 (78,1 %) der Behandelten dokumentiert. Ein UE führte bei 3 (9,4 %) der Patientinnen und Patienten zu einem endgültigen Abbruch der Studienmedikation. Die Häufigkeit der UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Abbruch führten, unterschieden sich nicht zwischen der R/I- und der T315I-Kohorte.

Die häufigsten SUE (≥ 5 %) entsprechend Preferred Term waren febrile Neutropenie (21,9 %), Vorhofflimmern und Tumorprogression (jeweils 12,5 %), Sepsis, septischer Schock und Dehydratation (jeweils 6,3 %). Die häufigsten UE CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 5 %) entsprechend Preferred Term waren febrile Neutropenie (25,0 %), Neutropenie (21,9 %), verminderte Thrombozytenzahl und Anämie (jeweils 18,8 %), Sepsis und Progression (jeweils 12,5 %), Hypertonie (9,4 %) sowie Bakteriämie, septischer Schock, erhöhte Lipase, erhöhte Aspartataminotransferase, Hypokalzämie, Dehydrierung, abdominale Schmerzen und Vorhofflimmern (jeweils 6,3 %).

Die häufigsten (≥ 5 %) UE CTCAE-Grad ≥ 3 entsprechend Preferred Term waren febrile Neutropenie (25,0 %), Neutropenie (21,9 %), verminderte Thrombozytenzahl und Anämie (jeweils 18,8 %), Sepsis und Progression (jeweils 12,5 %), Hypertonie (9,4 %) sowie Bakteriämie, septischer Schock, erhöhte Lipase, erhöhte Aspartataminotransferase, Hypokalzämie, Dehydrierung, abdominale Schmerzen und Vorhofflimmern (jeweils 6,3 %).

Als AESI wurden arterielle Verschlüsse, kardiovaskuläre Verschlussereignisse, zerebrovaskuläre Verschlussereignisse, periphere arterielle Gefäßverschlüsse, Venenthrombosen / Venöse Embolien, Gefäßverschlüsse, Lebertoxizität, Herzversagen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Myelosuppression, Ödeme und Flüssigkeitsretention, Hypertonie, Augenkrankheiten, Blutungen, Pankreatitis, klinische Pankreatitis, chemische Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen, Verlängerung des QT-Intervalls, Schilddrüsenunterfunktion und Tumorlysesyndrom ausgewertet.

Arterielle Verschlüsse traten bei 3 Personen (9,4 %) mit Ph+ ALL auf, alle Ereignisse wurden mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Bei 1 Person (3,1 %) trat ein kardiovaskuläres Verschlussereignis mit CTCAE-Grad < 3 auf und bei ebenfalls 1 Person (3,1 %) trat ein zerebrovaskuläres Verschlussereignis auf, das mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft wurde. 3 Fälle (9,4 %) von peripherem arteriellem Gefäßverschluss wurden berichtet, davon wurden alle Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Venenthrombosen / Venöse Embolien traten bei 3 Personen (9,4 %) auf, davon wurde 1 Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 bewertet. Vaskuläre Gefäßverschlüsse traten bei 6 Personen (18,8 %) auf, davon wurden 4 Ereignisse (12,6 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 bewertet.

Lebertoxizität trat bei 5 Personen (15,6 %) auf. Davon wurden 3 Ereignisse (9,4 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes traten bei 19 Personen (59,4 %) auf, wovon 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft wurden. AESI in Form der Systemorganklasse Infektionen und parasitären Erkrankungen traten bei 23 (71,9 %) der Patientinnen und Patienten auf, davon wurden 14 Ereignisse (43,8 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Myelosuppression trat bei 19 Personen (59,4 %) auf. Davon wurden 17 Ereignisse

(53,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Ödeme und Flüssigkeitsretention traten bei 13 Personen (40,6 %) auf und es wurden 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Hypertonie trat bei 8 Personen (25,0 %) auf. Davon wurden 3 Ereignisse (9,4 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 bewertet. Augenkrankheiten wurden bei 9 Personen (28,1 %) beobachtet. Davon wurde 1 Ereignis (3,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Blutungen traten bei 10 Personen (31,3 %) auf, wovon 4 Ereignisse (12,5 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft wurden. Pankreatitis trat bei 3 Personen (9,4 %) auf. Davon wurden 2 Ereignisse (6,3 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Herzrhythmusstörungen traten bei 8 Personen (25,0 %) auf. Davon wurden 3 Ereignisse (9,4 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft. Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 2 Personen (6,3 %) auf. Davon wurde 1 Ereignis (3,1 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Da die Daten auf einarmigen Studien beruhen, ermöglichen sie keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien. Das Sicherheitsprofil von Ponatinib wurde anhand von 32 Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie PACE untersucht. Die mediane Dauer der Behandlung mit Ponatinib betrug 2,7 Monate für Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL. Das Sicherheitsprofil für Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL scheint vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil für Patientinnen und Patienten mit CML (siehe Kapitel 4.3.4.).

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Iclusig® (Wirkstoff: Ponatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. August 2020): https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_de.pdf.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ponatinib soll durch in der Therapie von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) und chronischer myeloischer Leukämie (CML) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Ponatinib ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten in allen Phasen der CML und für Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL, 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. Es liegen somit zwei Anwendungsgebiete für Ponatinib vor: Patientinnen und Patienten mit CML und Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL. Für die Nutzenbewertung von Ponatinib bei Patientinnen und Patienten mit CML wurden die finalen Ergebnisse der abgeschlossenen Studie PACE berücksichtigt sowie eine Interimsanalyse der noch laufenden Studie OPTIC. Für Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL liegen Ergebnisse aus der Studie PACE vor. Bei der Studie PACE handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene, Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib bei Patientinnen und Patienten mit CML in jeder Phase und Ph+ ALL, die entweder resistent oder intolerant gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib waren oder eine T315I-Mutation infolge einer TKI-Therapie entwickelt hatten. Da die Studie PACE einarmig und unkontrolliert ist, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Die Studie OPTIC ist eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML, die mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten hatten und eine Resistenz gegenüber der vorangegangenen Therapie aufwiesen oder bei denen eine T315I-Mutation vorlag. Da Ponatinib entsprechend der Fachinformation mit einer Startdosis von 45 mg/Tag angewendet werden soll, wurden die beiden anderen Therapiearme der Studie OPTIC mit Startdosierungen von 15 und 30 mg/Tag nicht berücksichtigt. Da folglich für die Nutzenbewertung aus der Studie OPTIC nur ein unkontrollierter Behandlungsarm zur Verfügung steht, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studie werden in Tabelle 34 für CML und in Tabelle 35 für Ph+ ALL zusammengefasst.

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse: CML

Endpunkt	PACE			OPTIC
	CP-CML	AP-CML	BK-CML	CP-CML
Mortalität				
Gesamtüberleben¹⁾	N = 267	N = 83	N = 62	N = 94
Todesfälle, n (%) ^{2) 3)}	59 (22,1)	39 (47,0)	54 (87,1)	5 (5,3)
Median (Wochen) [95%-KI] ⁴⁾	n.e. [n.e.; n.e.]	241,3 [140; n.e.]	29,9 [17,0; 40,6]	k.A.
Sicherheit^{5) 6) 7)}				
	N = 270 ⁸⁾	N = 85 ⁸⁾	N = 62	N = 94
UE, n (%)	270 (100)	85 (100)	62 (100)	92 (97,9)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	239 (88,5)	78 (91,8)	58 (93,5)	k.A.
SUE, n (%)	171 (63,3)	59 (69,4)	53 (85,5)	29 (30,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	57 (21,1)	10 (11,8)	9 (14,5)	13 (13,8)

Endpunkt	PACE			OPTIC
	CP-CML	AP-CML	BK-CML	CP-CML
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), n (%)				
Pankreatitis	86 (31,9)	19 (22,4)	12 (19,4)	k.A.
Myelosuppression	148 (54,8)	60 (70,6)	42 (67,7)	k.A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	171 (63,3)	65 (76,5)	35 (56,5)	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	223 (82,6)	68 (80,0)	43 (69,4)	k.A.
Hepatotoxizität	78 (28,9)	31 (36,5)	20 (32,3)	k.A.
Hypertonie	100 (37,0)	22 (25,9)	14 (22,6)	k.A.
Ödeme und Flüssigkeitsretention	79 (29,3)	30 (35,3)	20 (32,3)	k.A.
Herzversagen	22 (8,1)	6 (7,1)	9 (14,5)	k.A.
Arterielle Verschlüsse	84 (31,1)	17 (20,0)	7 (11,3)	8 (8,5)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	42 (15,6)	12 (14,1)	4 (6,5)	k.A.
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	35 (13,0)	5 (5,9)	0	k.A.
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	38 (14,1)	5 (5,9)	2 (3,2)	k.A.
Venenthrombosen / Venöse Embolien	15 (5,6)	3 (3,5)	6 (9,7)	1 (1,1)
Gefäßverschlüsse	92 (34,1)	19 (22,4)	11 (17,7)	k.A.
Augenkrankheiten	87 (32,2)	28 (32,9)	12 (19,4)	k.A.
Blutungen	61 (22,6)	32 (37,6)	23 (37,1)	k.A.
QT-Verlängerung	17 (6,3)	5 (5,9)	2 (3,2)	k.A.
Arrhythmien	52 (19,3)	14 (16,5)	15 (24,2)	k.A.

¹⁾ Basierend auf der Treated-Population (alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten und die einer Behandlungskohorten zugeordnet waren).

²⁾ PACE: Bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 06.02.2017).

³⁾ OPTIC: Bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse vom 20.0.2019.

⁴⁾ Geschätzt mittels Kaplan-Meier.

⁵⁾ Basierend auf der Safety-Population (alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten).

⁶⁾ Am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

⁷⁾ Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufwiesen.

⁸⁾ 3 Studienteilnehmende in der CP-CML und 2 Studienteilnehmende in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 35: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse: Ph+ ALL

Endpunkt	PACE
Mortalität	
Gesamtüberleben¹⁾	N = 32
Todesfälle, n (%) ²⁾	25 (78,1)
Median (Wochen), [95%-KI] ³⁾	33,1 [19,0; 65,4]
Sicherheit^{1),4),5)}	
UE, n (%)	32 (100)
Schwere UE CTCAE-Grad \geq 3, n (%)	28 (87,5)
SUE, n (%)	25 (78,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	3 (9,4)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), n (%)	
Pankreatitis	3 (9,4)
Myelosuppression	19 (59,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (71,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19 (59,4)
Hepatotoxizität	5 (15,6)
Hypertonie	8 (25,0)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	13 (40,6)
Herzversagen	2 (6,3)
Arterielle Verschlüsse	3 (9,4)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	1 (3,1)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	1 (3,1)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	3 (9,4)
Venenthrombosen / Venöse Embolien	3 (9,4)
Gefäßverschlüsse	6 (18,8)
Augenkrankheiten	9 (28,1)
Blutungen	10 (31,3)
QT-Verlängerung	2 (6,3)
Arrhythmien	8 (25,0)

¹⁾ Basierend auf der Treated-Population (alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Ponatinib erhalten hatten).
Entspricht Safety-Population.

²⁾ Bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 06.02.2017).

³⁾ Geschätzt mittels Kaplan-Meier.

⁴⁾ Am oder nach dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

⁵⁾ Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufwiesen.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **ARIAD Pharmaceuticals.** A pivotal phase 2 trial of Ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (AP24534-10-201): clinical study report update [unveröffentlicht]. 2017.
2. **ARIAD Pharmaceuticals.** A pivotal phase 2 trial of Ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (AP24534-10-201): data handling methods for statistical analyses [unveröffentlicht]. 2014.
3. **ARIAD Pharmaceuticals.** A pivotal phase 2 trial of Ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia (AP24534-10-201): study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
4. **ARIAD Pharmaceuticals.** A randomized, open-label, phase 2 trial of Ponatinib in patients with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia to characterize the efficacy and safety of a range of doses (AP24534-14-203): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
5. **ARIAD Pharmaceuticals.** A randomized, open-label, phase 2 trial of Ponatinib in patients with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia to characterize the efficacy and safety of a range of doses (AP24534-14-203): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
6. **ARIAD Pharmaceuticals.** A randomized, open-label, phase 2 trial of Ponatinib in patients with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia to characterize the efficacy and safety of a range of doses (AP24534-14-203): study protocol, version 5.0 [unveröffentlicht]. 2018.
7. **Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Pocock C, Smith G, et al.** De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(7):e310-e316.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Iclusig (Ponatinib): European public assessment report EMEA/H/C/002695/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2013. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iclusig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Iclusig (Ponatinib): Preliminary Assessment Report for the Post-Authorisation Measure ANX/016; EMEA/H/C/002695/ANX/016. Amsterdam (NED): EMA; 2017.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Iclusig (Ponatinib): Renewal of the marketing authorisation assessment report; EMEA/H/C/002695/R/0042. Amsterdam (NED): EMA; 2017.
11. **Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al.** European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966-984.
12. **Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al.** Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.

13. **Incyte Biosciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 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: Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.06.2020.
14. **Incyte Biosciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 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: Statistische Analyse [unveröffentlicht]. 26.05.2020.
15. **Incyte Biosciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 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: Modul 4 B: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.06.2020.
16. **Incyte Biosciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 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: Statistische Analyse [unveröffentlicht]. 26.05.2020.
17. **Incyte Biosciences.** Statistischer Analyseplan zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Ponatinib (Iclusig), Version 1.1 [unveröffentlicht]. 10.01.2020.
18. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute lymphoblastic leukemia: NCCN Evidence Blocks, Version 1.2020 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 10.08.2020]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
19. **Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al.** Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018;19(6):747-757.