

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC))

Vom 18. Februar 2021

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glasdegib (Daurismo) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
	2.1.3 Kurzfassung der Bewertung .....	8
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten.....	10
3.	Bürokratiekosten .....	12
4.	Verfahrensablauf .....	12

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glasdegib ist der 15. August 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 7. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Glasdegib zur Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-17) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendement zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Glasdegib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glasdegib (Daurismo) gemäß Fachinformation**

Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, lowdose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Glasdegib legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, offene Phase-Ib/II-Studie B1371003 vor. Es handelt sich um eine abgeschlossene, multizentrische Studie, die in 6 Ländern und 38 Studienzentren von Januar 2014 bis März 2019 durchgeführt wurde. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich der randomisierte Phase-II Teil der Studie herangezogen.

In die Studie B1371003 wurden erwachsene Patienten ( $\geq 55$  Jahre) mit unbehandelter AML oder mit Hochrisiko-Myelodysplastischem Syndrom (MDS) eingeschlossen. Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Patienten mit diagnostizierter AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind („Unfit“-Population) relevant. Hierbei handelt es sich um Patienten, die mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt haben: Alter  $\geq 75$  Jahre oder ECOG-PS von 2 oder Serum-Kreatin-Wert von  $> 1,3$  mg/dl oder schwerwiegende kardiologische Erkrankung.

Insgesamt wurden in die Studie 132 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 2:1 in den Glasdegib + LDAC-Arm (N = 88) oder in den LDAC-Arm (N = 44) randomisiert wurden. Bezogen auf die zulassungskonforme Subpopulation befanden sich im Interventionsarm 78 AML-Patienten und im Kontrollarm 38 AML-Patienten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil gemäß IVRS ausschließlich in der Gesamtpopulation (AML+MDS), jedoch nicht für die zulassungskonforme Subpopulation. Als Konsequenz wiesen vergleichsweise mehr Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm ein günstiges/intermediäres Risiko auf (62,8 % vs. 55,3%). Bezüglich der „Unfit“-Kriterien ergaben sich dagegen insgesamt höhere Anteile an ungünstigeren Kategorien für den Glasdegib + LDAC-Arm.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen die Patienten ein medianes Alter von 76 Jahren (Glasdegib + LDAC) bzw. 75 Jahren (LDAC) auf. Die Patienten erhielten in beiden Studienarmen zweimal täglich an Tag 1 bis 10 eines jeden 28-Tage Zyklus 20 mg LDAC subkutan injiziert. Patienten im Interventionsarm erhielten zudem täglich 100 mg Glasdegib zur oralen Einnahme. Die Studiendauer betrug für den Interventionsarm in der Regel 12 Zyklen (1 Jahr) oder bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums. Im Kontrollarm wurde grundsätzlich bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums behandelt. Die mediane Dauer der Exposition für Glasdegib + LDAC lag bei 83 Tagen und für die LDAC-Monotherapie bei 41 Tagen. Die mediane Beobachtungsdauer (für den primären Endpunkt der Studie) lag im Interventionsarm bei 226 Tagen und im Vergleichsarm bei 115 Tagen.

Primärer Endpunkt der Studie B1371003 war das Gesamtüberleben (OS). Weiterhin wurden Endpunkte zur Morbidität (u.a. Hämatologisches Ansprechen, Zytogenetisches Ansprechen und Transfusionsunabhängigkeit) sowie zu den Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte zur

Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Für die Nutzenbewertung liegt der primäre Datenschnitt vom 3. Januar 2017 vor, auf dem auch die Zulassung beruht.

#### Zum gewählten Komparator

In der Studie B1371003 wurde im Kontroll-Arm eine Monotherapie mit LDAC durchgeführt. Entsprechend den Stellungnahmen der klinischen Experten befindet sich die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet in einem Wandel. Zum Standard der Therapie im Anwendungsgebiet gehören vorwiegend hypomethylierende Substanzen (HMA: Azacitidin oder Decitabin) aber auch LDAC, das insbesondere bei Kontraindikationen gegenüber HMA eingesetzt wird. Aufgrund neuer bereits zugelassener oder im Zulassungsprozess befindlicher Behandlungsoptionen rückt aus Sicht der klinischen Experten die Bedeutung einer LDAC-Monotherapie aktuell in den Hintergrund.

Im Vergleich zu anderen Studien ist die mediane Behandlungszeit der LDAC-Monotherapie in der Studie B1371003 kürzer. Der pharmazeutische Unternehmer und die klinischen Experten verweisen diesbezüglich im Stellungnahmeverfahren auf die Unfit-Population der Studie, in der etwa 55 % der Patienten im Kontrollarm > 1 der oben genannten Unfit-Kriterien aufwiesen und somit eine vergleichsweise schlechtere Prognose haben. Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entspricht die Unfit-Population den Patienten in der Versorgungsrealität, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind.

#### Mortalität

In der Studie B1371003 wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt erhoben. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt werden als aussagekräftig betrachtet.

Die Behandlung mit Glasdegib + LDAC führt im Vergleich zu LDAC zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet als eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.

#### Morbidität

##### *Transfusionsunabhängigkeit*

In der Studie B1371003 ist der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit definiert als Anteil der Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit von  $\geq 8$ ,  $\geq 12$ ,  $\geq 16$ ,  $\geq 20$  und  $\geq 24$  Wochen während der Behandlungsphase, d.h. die Patienten durften in den definierten zusammenhängenden Zeiträumen keine Transfusion (Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder Vollbluttransfusionen) bekommen. Die Transfusionsunabhängigkeit wurde post-hoc erhoben.

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange Transfusionen.

Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.

Die Gabe von Transfusionen erfolgt in der Studie B1371003 entsprechend den Praxisleitlinien der Studienzentren. Zudem werden Empfehlungen im Studienprotokoll genannt. Eine

einheitliche Leitlinie mit Kriterien zur Gabe der Transfusionen, sowie bei der Erhebung und Dokumentation der Daten fehlt jedoch, woraus sich Unsicherheiten bei der Validität des Endpunktes ergeben. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von  $\geq 24$  Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von  $\geq 24$  Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

In der vorliegenden Studie B1371003 wurden Transfusionen allerdings nur während der Behandlungszeit erfasst. Diese betrug im Median zwischen 6 (LDAC) und 12 Wochen (Glasdegib + LDAC), sodass sich nach 24 Wochen nur noch wenige Patienten, insbesondere im LDAC-Arm, unter Therapie befanden. Zudem war auch die verbleibende Überlebenszeit (medianes Überleben 8,3 Monate unter Glasdegib + LDAC vs. 4,3 Monate unter LDAC) bei vielen Patienten in der Studie B1371003, insbesondere im Komparator-Arm, kürzer als 24 Wochen. Aufgrund dieser geringen Fall- und Ereigniszahl ist von einer erhöhten Ergebnisunsicherheit auszugehen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit werden unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten bei der Operationalisierung und Validität sowie insbesondere der geringen Fall- und Ereigniszahlen nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

#### *Komplettes Ansprechen (CR)*

Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.

In der Studie B1371003 wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien (2003) durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten werden zudem als eingeschränkt valide eingestuft, da unter anderem keine weiteren Angaben zu den Teilkomponenten Transfusionsunabhängigkeit und Extramedulläre Manifestation vorhanden sind. Zudem wird die Transfusionsunabhängigkeit bereits als eigenständiger Endpunkt bewertet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt CR werden für die vorliegende Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie B1371003 nicht erhoben. Es kann keine Aussage zur Lebensqualität abgeleitet werden.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Patienten traten UE auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE werden ergänzend dargestellt.

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Abbruch wegen UE*

In Bezug auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zusätzliche Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs von mindestens einer Wirkstoffkomponente dargelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für diesen Endpunkt die Operationalisierung als Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente herangezogen.

Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Glasdegib + LDAC. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit im Kontrollarm, die sich insbesondere als Folge vieler Todesfälle ergibt, und der vielen frühen Zensierungen im Interventionsarm ist dieser Vorteil mit Unsicherheiten behaftet.

### *UE von besonderem Interesse*

Für die Endpunkte UE von besonderem Interesse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC ein Vorteil im Endpunkt Abbruch aufgrund von UE ableiten.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, lowdose cytarabine) zur Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, liegen aus der Studie B1371003 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Die Behandlung mit Glasdegib in Kombination mit LDAC führte im Vergleich zu einer LDAC-Monotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, der als eine deutliche Verlängerung der Lebensdauer gewertet wird. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet, die sich auch in der vorliegenden Studie B1371003 durch kurze Überlebenszeiten zeigt, wird das Ausmaß des Effektes von Glasdegib + LDAC auf die Überlebenszeit als beträchtlich gewertet.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC ein Vorteil im Endpunkt Abbruch aufgrund von UE ableiten.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, für Glasdegib in Kombination mit LDAC ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu einer LDAC-Monotherapie vorliegt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, teils randomisiert-kontrollierten Phase-Ib/II-Studie B1371003, in der Glasdegib + LDAC mit LDAC verglichen wird. Relevant für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation der AML-Patienten des randomisiert-kontrollierten Phase-II Teils der Studie.

Grundsätzlich wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

Unsicherheiten ergeben sich zudem durch den eingesetzten Komparator LDAC. Entsprechend der Stellungnehmer gehört LDAC zu einer der Standardtherapien im Anwendungsgebiet, wird im deutschen Versorgungskontext aber meist nachrangig gegenüber hypomethylierenden Substanzen eingesetzt. Die Behandlungsdauer mit LDAC ist darüber hinaus im Vergleichsarm der Studie B1371003 kürzer als bei vergleichbaren Studien, woraus eine weitere Unsicherheit resultiert.

Zudem ergeben sich aus der Zusammensetzung der Patientenpopulation weitere Unsicherheiten. Es zeigt sich eine moderate zufällige Imbalance beim Risikoprofil zuungunsten des Komparators LDAC. Zudem wurden Patienten < 55 Jahren nicht in die Studie eingeschlossen.

Hinsichtlich der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation mit begrenzter Lebenszeiterwartung werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen. Das Fehlen dieser Daten wiegt daher schwer.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird aus den genannten Gründen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Daurismo mit dem Wirkstoff Glasdegib. Glasdegib wurde als Orphan Drug zugelassen. Glasdegib ist in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, lowdose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der offenen, teils randomisiert-kontrollierten Phase Ib/II-Studie B1371003 vor, in der Glasdegib + LDAC mit LDAC verglichen wurde. Relevant für die Nutzenbewertung ist die zulassungskonforme Subpopulation des Phase-II Teils der Studie.

Ergebnisse liegen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Im Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil für Glasdegib + LDAC, der vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet als beträchtlich gewertet wird.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC ein Vorteil im Endpunkt Abbruch aufgrund von UE ableiten.



Unsicherheiten ergeben sich aufgrund des offenen Studiendesigns, infolge von Imbalancen beim Risikoprofil zwischen den Behandlungsarmen, der vergleichsweise kurzen Behandlungsdauer von LDAC im Komparator-Arm sowie fehlender Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stellt der G-BA für Glasdegib in Kombination mit LDAC zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

### Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die Angaben im Dossier sind tendenziell unterschätzt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass der Anteil der Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie in Frage kommen, tendenziell zu niedrig angesetzt ist.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Daurismo (Wirkstoff: Glasdegib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. November 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glasdegib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Glasdegib kann bei Verabreichung an Schwangere zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Schwangere sollten hinsichtlich des möglichen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden. Glasdegib sollte bei Schwangeren und gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Glasdegib und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis stets wirksame Verhütungsmittel anzuwenden.

Glasdegib kann ins Sperma übergehen. Männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen sollten auf das mögliche Risiko einer Exposition über das Sperma hingewiesen werden. Solchen Patienten sollte geraten werden, während der Behandlung mit Glasdegib und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis stets ein wirksames Verhütungsmittel anzuwenden, einschließlich eines Kondoms (mit Spermizid, falls verfügbar), selbst nach einer Vasektomie, um die Exposition einer schwangeren oder gebärfähigen Partnerin zu verhindern. Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung mit Glasdegib hinsichtlich eines wirksamen Fertilitätserhalts beraten lassen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist aus den genannten Gründen seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle männlichen Patienten von ihren verschreibenden Ärzten mit einer Patientenkarte versorgt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glasdegib	1 x täglich	365	1	365
Cytarabin	2 x täglich an Tag 1 - 10 eines 28-Tage-Zyklus	13	10	130

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glasdegib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Cytarabin	20 mg	40 mg	1 x 40 mg	130	130 x 40 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glasdegib 100 mg	30 FTA	13.776,64 €	1,77 €	783,51 €	12.991,36 €
Cytarabin 40 mg	10 ILO	35,07 €	1,77 €	1,14 €	32,16 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger

Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 7. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glasdegib beim G-BA eingereicht.

In der Sitzung am 6. Oktober 2020 hat der Unterausschuss Arzneimittel einer Verschiebung der Veröffentlichung der Dossierbewertung vom 16. November 2020 auf den 1. Dezember 2020 zugestimmt. Diese Verschiebung beruhte nicht auf einer verspäteten Vorlage des Dossiers zur Nutzenbewertung, sondern auf einer Verzögerung bei der Bereitstellung der Dossierbewertung.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Januar 2021 2. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken