



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V

Glasdegib

Vom 18. Februar 2021

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang.....	28
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>36</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	36
2. Bewertungsentscheidung .....	36
2.1 Nutzenbewertung .....	36
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	36
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	36
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36
2.1.4 Therapiekosten.....	36
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>37</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	44
5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	78
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	89

5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	105
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>109</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	109

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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-Induktionschemotherapie 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-Induktionstherapie 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-Induktionstherapie 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-Induktionstherapie 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-Induktionstherapie 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-Induktionstherapie 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-Induktionstherapie 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 infrage 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

## **5. Beschluss**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glasdegib wie folgt ergänzt:

## **Glasdegib**

Beschluss vom: 18. Februar 2021  
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021  
BANz AT 01.04.2021 B5

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2020):**

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.

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Glasdegib 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC):**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen



## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Zulassungsbegründende Studie B1371003:

Studiendesign: offene Phase Ib/II - Studie Glasdegib + LDAC vs. LDAC (2:1)

Relevante Teilpopulation: „unfitte“ Patienten mit AML des randomisiert-kontrollierten Phase II-Teils der Studie

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Keine patientenrelevanten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei Therapieabbruch aufgrund von UE
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Mortalität

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	78	8,3 [4,7; 12,2] 59 (75,6)	38	4,3 [1,9; 5,7] 35 (92,1)	0,46 [0,3; 0,72] 0,0004 AD: 4,0 Monate

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Dezember 2020), sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
<b>Transfusionsunabhängigkeit (über 24 Wochen) - ergänzend dargestellt</b>					
	29	14 (48,3)	2	0 (0)	
<b>Komplettes Ansprechen (CR) – ergänzend dargestellt</b>					
	78	14 (17,9)	38	1 (2,6)	7,10 [0,89;56,83]

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>nicht erhoben</b>					

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt <sup>b</sup></b>					
	75	- 75 (100)	36	- 36 (100)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>b</sup></b>					
	75	1,1 [0,8; 1,8] 59 (78,7)	36	1,3 [0,8; 1,9] 28 (77,8)	0,95 [0,60; 1,51] 0,8374
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>b</sup></b>					
	75	0,4 [0,3; 0,5] 69 (92,0)	36	0,3 [0,1; 0,5] 35 (97,2)	0,87 [0,57; 1,33] 0,5113
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>b</sup></b>					
Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente <sup>c</sup>	75	25,9 [8,2; 32,0] 27 (36,0)	36	3,9 [1,7; 5,8] 17 (47,2)	0,48 [0,25; 0,92] 0,025 AD: 22,0 Monate
<b>Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen</b> System Organ Class (SOC) Preferred Terms (PT)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	17,1 [8,2; n. e.] 24 (32,0)	36	8,7 [3,0; 8,7] 10 (27,8)	0,75 [0,35; 1,64] 0,4718
Ermüdung	75	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (12,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	1,60 [0,33; 7,72] 0,5579
Krankheitsprogression	75	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (9,3)	36	8,7 [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	0,51 [0,14; 1,82] 0,2910
Pyrexia	75	n. e. [21,3; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,20 [0,02; 2,21] 0,1452
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (14,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (19,4)	0,65 [0,25; 1,70] 0,3771

(Fortsetzung)

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Dyspnoe	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,95 [0,17; 5,19] 0,9524
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (4,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,69 [0,12; 4,15] 0,6845
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (9,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	1,54 [0,32; 7,44] 0,5875
Chronische Nierenerkrankung	75	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,24 [0,02; 2,61] 0,2003
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	0,6 [0,4; 1,5] 51 (68,0)	36	0,5 [0,3; 5,3] 23 (63,9)	0,98 [0,60; 1,62] 0,9517
Anämie	75	32,4 [1,5; 32,4] 32 (42,7)	36	n. e. [0,9; n. e.] 13 (36,1)	1,12 [0,58; 2,14] 0,7398
Febrile Neutropenie	75	n. e. [5,3; n. e.] 26 (34,7)	36	n. e. [3,5; n. e.] 9 (25,0)	1,25 [0,58; 2,69] 0,5682
Leukozytose	75	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (4,0)	36	n. e. [4,5; n. e.] 3 (8,3)	0,26 [0,05; 1,44] 0,0997
Neutropenie	75	29,8 [n. e.; n. e.] 9 (12,0)	36	n. e. [5,3; n. e.] 5 (13,9)	0,47 [0,14; 1,59] 0,2123
Panzytopenie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,20 [0,02; 2,23] 0,1468

(Fortsetzung)

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Splenomegalie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 0	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	k. A.
Thrombozytopenie	75	n. e. [7,0; n. e.] 24 (32,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (22,2)	1,28 [0,57; 2,86] 0,5432
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	n. e. [21,0; n. e.] 12 (16,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	1,49 [0,41; 5,38] 0,5432
Erkrankungen des Nervensystems	75	26,3 [14,3; n. e.] 13 (17,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	3,43 [0,43; 27,33] 0,2160
Synkope	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Gefäß-erkrankungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (8,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Hypertonie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Herz-erkrankungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,97 [0,25; 3,80] 0,9614
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	14,3 [6,2; n. e.] 29 (38,7)	36	3,9 [1,5; n. e.] 15 (41,7)	0,68 [0,35; 1,30] 0,2347
Pneumonie	75	25,9 [14,3; n. e.] 17 (22,7)	36	n. e. [2,3; n. e.] 9 (25,0)	0,55 [0,23; 1,30] 0,1654
Sepsis	75	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [5,8; n. e.] 6 (16,7)	0,34 [0,10; 1,13] 0,0661

(Fortsetzung)

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	75	n. e. [16,3; n. e.] 7 (9,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	1,38 [0,15; 12,73] 0,7764
Muskelspasmen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (20,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	1,47 [0,48; 4,52] 0,4968
Verminderter Appetit	75	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,18 [0,02; 1,48] 0,0791
Hypokaliämie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Hyponatriämie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Untersuchungen	75	n. e. [10,1; n. e.] 23 (30,7)	36	n. e. [2,2; n. e.] 11 (30,6)	0,87 [0,42; 1,80] 0,7049
C-reaktives Protein erhöht	75	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,37 [0,05; 2,69] 0,3087
Neutrophilenzahl erniedrigt	75	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	2,48 [0,29; 21,27] 0,3910
Thrombozytenzahl erniedrigt	75	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (16,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	1,22 [0,39; 3,80] 0,7313
Erniedrigte Zahl an weißen Blutkörperchen	75	n. e. [17,0; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	2,95 [0,36; 24,56] 0,2928

(Fortsetzung)

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	n. e. [17,5; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,36 [0,05; 2,70] 0,3067
<b>Schwerwiegende UE mit Inzidenz ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen</b>					
System Organ Class (SOC) Preferred Terms (PT)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	n. e. [21,3; n. e.] 14 (18,7)	36	8,7 [3,1; 8,7] 6 (16,7)	0,63 [0,23; 1,72] 0,3602
Krankheitsprogression	75	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (9,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	0,51 [0,14; 1,82] 0,2910
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,25 [0,04; 1,53] 0,1057
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	n. e. [5,3; n. e.] 26 (34,7)	36	n. e. [4,5; n. e.] 9 (25,0)	1,21 [0,56; 2,61] 0,6305
Anämie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Febrile Neutropenie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (28,0)	36	n. e. [3,5; n. e.] 6 (16,7)	1,52 [0,61; 3,81] 0,3664
Panzytopenie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 0	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	n. e. [21,0; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,95 [0,24; 3,70] 0,9376

(Fortsetzung)

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	75	n. e. [26,3; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	2,55 [0,31; 21,31] 0,3699
Herz-erkrankungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (8,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,66 [0,15; 2,85] 0,5793
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	14,3 [8,3; n. e.] 26 (34,7)	36	n. e. [1,5; n. e.] 13 (36,1)	0,69 [0,34; 1,38] 0,2865
Pneumonie	75	25,9 [14,3; n. e.] 16 (21,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (19,4)	0,71 [0,28; 1,82] 0,4732
Sepsis	75	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (4,0)	36	n. e. [5,8; n. e.] 5 (13,9)	0,22 [0,05; 0,92] 0,0237
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	n. e. [17,5; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	0,60 [0,04; 8,09] 0,6946
<b>UE von besonderem Interesse<sup>b,d</sup></b>					
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe „Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 %“ sowie „Schwerwiegende UE mit Inzidenz ≥ 5 %“)					
PT: Febrile Neuropathien (siehe „Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 %“ sowie „Schwerwiegende UE mit Inzidenz ≥ 5 %“)					
SMQ QT-Zeitverlängerung					
CTCAE-Grad ≥ 3	75	k. A. 11 (14,7)	36	k. A. 2 (5,6)	1,71 [0,36; 8,13] 0,4943
SUE		7 (9,3)		0 (0)	NA

(Fortsetzung)



Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
SMQ Blutung					
CTCAE-Grad $\geq 3$	75	k. A. 9 (12,0)	36	k. A. 4 (11,1)	0,43 [0,11; 1,68] 0,2119
SUE		k. A. 8 (10,7)		k. A. 3 (8,3)	0,56 [0,13; 2,54] 0,4504
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> AML-Sicherheitspopulation <sup>c</sup> bezogen auf den Verum-Arm, neben dem Abbruch der gesamten Therapie (beide Wirkstoffkomponenten) wurde hierfür zusätzlich der alleinige Abbruch von Glasdegib gewertet (ein ausschließlicher Abbruch von LDAC trat im Verum-Arm nicht auf) <sup>d</sup> entsprechend den Angaben im Modul 4 Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NA = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus					

## 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-Induktionstherapie infrage kommen

ca. 780-840 Patienten

## 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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Glasdegib	158.061,55 €
Cytarabin	418,08 €
Gesamt:	158.479,63 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	10	130	10.530 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Glasdegib  
(Akute myeloische Leukämie, Kombination mit Cytarabin [LDAC])**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Glasdegib wie folgt ergänzt:

**Glasdegib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juni 2020):

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-Induktionschemotherapie infrage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Glasdegib 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im fünften Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Zulassungsbegründende Studie B1371003:

Studiendesign: offene Phase Ib/II – Studie Glasdegib + LDAC vs. LDAC (2:1)

Relevante Teilpopulation: „unfitte“ Patienten mit AML des randomisiert-kontrollierten Phase II-Teils der Studie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Keine patientenrelevanten Daten

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2020), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei Therapieabbruch aufgrund von UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

### Mortalität

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	78	8,3 [4,7; 12,2] 59 (75,6)	38	4,3 [1,9; 5,7] 35 (92,1)	0,46 [0,3; 0,72] 0,0004 AD: 4,0 Monate

### Morbidität

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert

#### Transfusionsunabhängigkeit (über 24 Wochen) – ergänzend dargestellt

	29	14 (48,3)	2	0 (0)	
--	----	-----------	---	-------	--

#### Komplettes Ansprechen (CR) – ergänzend dargestellt

	78	14 (17,9)	38	1 (2,6)	7,10 [0,89; 56,83]
--	----	-----------	----	---------	--------------------

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

nicht erhoben

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

#### Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>b</sup>

	75	– 75 (100)	36	– 36 (100)	–
--	----	---------------	----	---------------	---

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>b</sup>

	75	1,1 [0,8; 1,8] 59 (78,7)	36	1,3 [0,8; 1,9] 28 (77,8)	0,95 [0,60; 1,51] 0,8374
--	----	-----------------------------	----	-----------------------------	-----------------------------

#### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>b</sup>

	75	0,4 [0,3; 0,5] 69 (92,0)	36	0,3 [0,1; 0,5] 35 (97,2)	0,87 [0,57; 1,33] 0,5113
--	----	-----------------------------	----	-----------------------------	-----------------------------



Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>b</sup></b>					
Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente <sup>c</sup>	75	25,9 [8,2; 32,0] 27 (36,0)	36	3,9 [1,7; 5,8] 17 (47,2)	0,48 [0,25; 0,92] 0,025 AD: 22,0 Monate
<b>Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen</b>					
<b>System Organ Class (SOC)</b>					
<b>Preferred Terms (PT)</b>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	17,1 [8,2; n. e.] 24 (32,0)	36	8,7 [3,0; 8,7] 10 (27,8)	0,75 [0,35; 1,64] 0,4718
Ermüdung	75	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (12,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	1,60 [0,33; 7,72] 0,5579
Krankheitsprogression	75	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (9,3)	36	8,7 [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	0,51 [0,14; 1,82] 0,2910
Pyrexia	75	n. e. [21,3; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,20 [0,02; 2,21] 0,1452
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (14,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (19,4)	0,65 [0,25; 1,70] 0,3771
Dyspnoe	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,95 [0,17; 5,19] 0,9524
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (4,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,69 [0,12; 4,15] 0,6845
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (9,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	1,54 [0,32; 7,44] 0,5875
Chronische Nierenerkrankung	75	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,24 [0,02; 2,61] 0,2003
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	0,6 [0,4; 1,5] 51 (68,0)	36	0,5 [0,3; 5,3] 23 (63,9)	0,98 [0,60; 1,62] 0,9517
Anämie	75	32,4 [1,5; 32,4] 32 (42,7)	36	n. e. [0,9; n. e.] 13 (36,1)	1,12 [0,58; 2,14] 0,7398
Febrile Neutropenie	75	n. e. [5,3; n. e.] 26 (34,7)	36	n. e. [3,5; n. e.] 9 (25,0)	1,25 [0,58; 2,69] 0,5682
Leukozytose	75	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (4,0)	36	n. e. [4,5; n. e.] 3 (8,3)	0,26 [0,05; 1,44] 0,0997
Neutropenie	75	29,8 [n. e.; n. e.] 9 (12,0)	36	n. e. [5,3; n. e.] 5 (13,9)	0,47 [0,14; 1,59] 0,2123
Panzytopenie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (1,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,20 [0,02; 2,23] 0,1468
Splénomegalie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 0	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	k. A.
Thrombozytopenie	75	n. e. [7,0; n. e.] 24 (32,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (22,2)	1,28 [0,57; 2,86] 0,5432
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts	75	n. e. [21,0; n. e.] 12 (16,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	1,49 [0,41; 5,38] 0,5432
Erkrankungen des Nerven- systems	75	26,3 [14,3; n. e.] 13 (17,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	3,43 [0,43; 27,33] 0,2160



Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Synkope	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Gefäßerkrankungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (8,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Hypertonie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Herzerkrankungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,97 [0,25; 3,80] 0,9614
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	14,3 [6,2; n. e.] 29 (38,7)	36	3,9 [1,5; n. e.] 15 (41,7)	0,68 [0,35; 1,30] 0,2347
Pneumonie	75	25,9 [14,3; n. e.] 17 (22,7)	36	n. e. [2,3; n. e.] 9 (25,0)	0,55 [0,23; 1,30] 0,1654
Sepsis	75	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [5,8; n. e.] 6 (16,7)	0,34 [0,10; 1,13] 0,0661
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	75	n. e. [16,3; n. e.] 7 (9,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	1,38 [0,15; 12,73] 0,7764
Muskelspasmen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (20,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	1,47 [0,48; 4,52] 0,4968
Verminderter Appetit	75	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,18 [0,02; 1,48] 0,0791
Hypokaliämie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Hyponatriämie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Untersuchungen	75	n. e. [10,1; n. e.] 23 (30,7)	36	n. e. [2,2; n. e.] 11 (30,6)	0,87 [0,42; 1,80] 0,7049
C-reaktives Protein erhöht	75	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,37 [0,05; 2,69] 0,3087
Neutrophilenzahl erniedrigt	75	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	2,48 [0,29; 21,27] 0,3910
Thrombozytenzahl erniedrigt	75	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (16,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	1,22 [0,39; 3,80] 0,7313
Erniedrigte Zahl an weißen Blutkörperchen	75	n. e. [17,0; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	2,95 [0,36; 24,56] 0,2928
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	n. e. [17,5; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	0,36 [0,05; 2,70] 0,3067
Schwerwiegende UE mit Inzidenz $\geq$ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen					
System Organ Class (SOC)					
Preferred Terms (PT)					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	n. e. [21,3; n. e.] 14 (18,7)	36	8,7 [3,1; 8,7] 6 (16,7)	0,63 [0,23; 1,72] 0,3602





Endpunkt	Glasdegib + LDAC		LDAC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Krankheitsprogression	75	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (9,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,1)	0,51 [0,14; 1,82] 0,2910
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,25 [0,04; 1,53] 0,1057
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	n. e. [5,3; n. e.] 26 (34,7)	36	n. e. [4,5; n. e.] 9 (25,0)	1,21 [0,56; 2,61] 0,6305
Anämie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (6,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Febrile Neutropenie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (28,0)	36	n. e. [3,5; n. e.] 6 (16,7)	1,52 [0,61; 3,81] 0,3664
Panzytopenie	75	n. e. [n. e.; n. e.] 0	36	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (5,6)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	n. e. [21,0; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,95 [0,24; 3,70] 0,9376
Erkrankungen des Nervensystems	75	n. e. [26,3; n. e.] 8 (10,7)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	2,55 [0,31; 21,31] 0,3699
Herzerkrankungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (8,0)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (8,3)	0,66 [0,15; 2,85] 0,5793
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	14,3 [8,3; n. e.] 26 (34,7)	36	n. e. [1,5; n. e.] 13 (36,1)	0,69 [0,34; 1,38] 0,2865
Pneumonie	75	25,9 [14,3; n. e.] 16 (21,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (19,4)	0,71 [0,28; 1,82] 0,4732
Sepsis	75	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (4,0)	36	n. e. [5,8; n. e.] 5 (13,9)	0,22 [0,05; 0,92] 0,0237
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 0	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	n. e. [17,5; n. e.] 4 (5,3)	36	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,8)	0,60 [0,04; 8,09] 0,6946

UE von besonderem Interesse<sup>b, d</sup>

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe „Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5$  %“ sowie „Schwerwiegende UE mit Inzidenz  $\geq 5$  %“)

PT: Febrile Neuropathien (siehe „Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5$  %“ sowie „Schwerwiegende UE mit Inzidenz  $\geq 5$  %“)

SMQ QT-Zeitverlängerung

CTCAE-Grad $\geq 3$	75	k. A. 11 (14,7)	36	k. A. 2 (5,6)	1,71 [0,36; 8,13] 0,4943
SUE		7 (9,3)		0 (0)	NA

SMQ Blutung

CTCAE-Grad $\geq 3$	75	k. A. 9 (12,0)	36	k. A. 4 (11,1)	0,43 [0,11; 1,68] 0,2119
SUE		k. A. 8 (10,7)		k. A. 3 (8,3)	0,56 [0,13; 2,54] 0,4504



- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b AML-Sicherheitspopulation
- c bezogen auf den Verum-Arm, neben dem Abbruch der gesamten Therapie (beide Wirkstoffkomponenten) wurde hierfür zusätzlich der alleinige Abbruch von Glasdegib gewertet (ein ausschließlicher Abbruch von LDAC trat im Verum-Arm nicht auf)
- d entsprechend den Angaben im Modul 4

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NA = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

### 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

ca. 780 bis 840 Patienten

### 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 Fertilitätserschutzes 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.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Glasdegib	158 061,55 €
Cytarabin	418,08 €
Gesamt:	158 479,63 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	10	130	10 530 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Glasdegib zur Behandlung der neu diagnostizierten de novo oder sekundären akuten myeloischen Leukämie (AML) 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Glasdegib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. April 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC))

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glasdegib
- **Handelsname:** Daurismo
- **Therapeutisches Gebiet:** Akute myeloische Leukämie (AML) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** PFIZER PHARMA GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-15-D-565)

#### **Modul 1**

(PDF 166,30 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 200,19 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 733,70 kB)

#### **Modul 4**

(PDF 5,63 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (I  
Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2020 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 2.66 MB)

**Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 185.83 kB)

Stellungnahmen



### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
  - Mündliche Anhörung: 12.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155.50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glasdegib - 2020-08-15-D-565*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Glasdegib**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	18.12.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	16.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.12.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	22.12.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Alisch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kisser, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Leverkus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Holtmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Li, Frau Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Bullinger, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Röllig, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	18.12.2020
Stellungnahme zu	Glasdegib (Daurismo®)
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

<p>Im Folgenden nimmt Pfizer Stellung zu der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Vorgangsnummer 2020-08-15-D-565 zum Wirkstoff Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) im Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter <i>de novo</i> oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.</p> <p>Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne, heterogene Erkrankung, die durch einen raschen und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Es handelt sich um eine schwere Form der Leukämie, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt und eine schnelle Behandlung erfordert, um die Krankheitsprogression aufzuhalten und das Überleben der Patienten zu verlängern.</p> <p>Für AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, besteht ein Mangel an effektiven Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern. Durch die Gabe des Hedgehog-Inhibitors Glasdegib in Kombination mit LDAC können sowohl leukämische Stammzellen als auch Blasten für eine Chemotherapie sensibilisiert werden, wodurch ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben dieser Patienten erreicht werden kann.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
--	--

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glasdegib im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie B1371003. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte offene Phase-Ib/II-Studie.

Die Therapie mit Glasdegib + LDAC ermöglicht eine bisher durch keine der alternativ verfügbaren nicht intensiven Therapieoptionen (Decitabin oder Azacitidin) erreichte erhebliche Verlängerung der Lebensdauer gegenüber LDAC alleine bei einer spürbaren Verbesserung krankheitsspezifischer Symptome und sehr guter Verträglichkeit. Die Ergebnisse einer Q-TWiST<sup>1</sup>-Analyse zeigen zudem ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter Glasdegib + LDAC ohne Symptome einer Krankheitsprogression oder Toxizität (1, 2).

Insgesamt ergibt sich für Glasdegib + LDAC eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es wird daher insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Da es sich bei Glasdegib um ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden handelt, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 26.06.2020 erteilt wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt.

Die Nutzenbewertungen des G-BA und IQWiG wurden am 01.12.2020 veröffentlicht. Die Stellungnahme von Pfizer adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung:

---

<sup>1</sup> Die Q-TWiST (Quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity)-Analyse dient zur Bewertung des Überlebensvorteils onkologischer Behandlungen bezüglich der Qualität des Überlebens in Form von Vermeidung von Unerwünschten Ereignissen und Krankheitsprogression.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

1. Design und Methodik der Studie
  - a. Unfitkriterien
  - b. Behandlungsdauer im LDAC-Arm
2. Mortalität
  - a. Zensierungsgründe
  - b. Subgruppenanalyse *de novo* vs. sekundäre AML
3. Transfusionsunabhängigkeit (>8/12/16/20/24 Wochen)
  - a. Transfusionsunabhängigkeit: Patientenrelevanz
  - b. Transfusionsunabhängigkeit: Validität
4. Komplettes Ansprechen (CR)
  - a. Bewertung des CR und des zytogenetischen Risikos
  - b. Abgrenzung der Transfusionsunabhängigkeit im Rahmen des CR zur Transfusionsunabhängigkeit als eigenständigem Endpunkt
  - c. Operationalisierung der Dauer
5. Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (UE)
6. Zusätzliche GKV-Leistungen und Jahrestherapiekosten

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. <u>Design und Methodik der Studie B1371003</u>	
S. 58	<p>a. Unfitkriterien</p> <p><u>Anmerkung:</u> Auf S. 58 merkt der G-BA an: <i>„Folglich bleibt unklar, in welchem Umfang die für die Studie ausgewählte Unfit-Population dem AWG (Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen) und diesbezüglich dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Vor dem Hintergrund der Empfehlungen der ELN und auch aus der Literatur nicht ableitbaren fixen Definitionskategorien für eine „Unfit“-Population wäre auch ein alternatives Vorgehen in der Studie möglich gewesen: Durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt hätte (auch in Abstimmung mit den Erkrankten) vor der Randomisierung festgelegt werden können, ob eine intensive oder nicht-intensive Chemotherapie für die jeweiligen Patientinnen oder Patienten infrage gekommen wäre.“</i></p>	<p>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.</p> <p>In die Studie B1371003 wurden erwachsene Patienten (≥ 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 ≥ 75 Jahre oder ECOG-PS von 2 oder Serum-Kreatin-Wert von &gt; 1,3 mg/dl oder schwerwiegende kardiologische Erkrankung.</p>



Position Pfizer:

Die in der Studie B1371003 verwendeten Einschlusskriterien von Patienten in den nicht-intensiven Arm der Studie, beruhen auf Empfehlungen des European LeukemiaNETs (ELN) und entsprechen auch den Kriterien in vergleichbaren Studien (Tabelle 1).

Die Eignung oder Nicht-Eignung des Patienten für eine intensive Chemotherapie beruhte jedoch nicht allein auf diesen Kriterien, sondern auf der gemeinsamen Einschätzung und Entscheidung des Prüfarztes gemeinsam mit dem Patienten:

“In this study you will be assigned to treatment with less intensive chemotherapy, which your study doctor feels would be the best option for you. Other treatment options in this study with more intensive chemotherapy may be available. If after the screening procedures your study doctor feels that would be a better option for you then you will be asked to sign a separate consent form describing that treatment.” (3)

Durch den Einschluss in die Studie B1371003 ist mithin die Entscheidung getroffen worden, dass eine intensive Induktionschemotherapie für den Patienten nicht infrage kommt.

Tabelle 1: Bereits zugelassene und in der Zulassung befindliche Arzneimittel und Einschlusskriterien der relevanten Studien für erwachsene AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen

Arzneimittel (NCT Nummer der relevanten Studie)	Alter [Jahre]	ECOG PS	Komorbiditäten
Glasdegib	≥ 55 ODER ≥ 75 bei Patienten, die allein aufgrund	0-1*, 2	Schwere Herzerkrankung

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.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(NCT01546038, BRIGHT 1003) (4)	des Alters als unfit definiert wurden	*Patienten, die mindestens ein weiteres Unfit-Kriterium aufwiesen	Niereninsuffizienz	
	Venetoclax (NCT02287233, VIALE-C) (5)	≥ 75 ODER ≥ 60 mit mindestens einer Komorbidität	0-2, 3# #für Patienten von 60-74	Herzerkrankung + +plus jede weitere Komorbidität auf der Grundlage einer ärztlichen Beurteilung	
	Azacitidin (NCT01074047, AZA-AML-001) (6)	≥ 65	0-2	-	
	Decitabin (NCT00260832, DACO-016) (7)	≥ 65	0-2	-	
	ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status				

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Auf S. 58 merkt der G-BA an:</p> <p><i>„[...] Aufgrund dieser Unsicherheiten legt der pU post hoc im Modul 4 eine Sensitivitätsanalyse vor, in der er die Studienpopulation in Bezug auf das vorliegende AWG weiter einschränkt, was grundsätzlich zu begrüßen ist. Eine weitergehende Diskussion zur Rationale der Definition und möglicher Limitationen der Analyse dieser sogenannten „Frail“-Subpopulation erfolgt allerdings nicht.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u></p> <p>Einzig aufgrund des Alterskriteriums von <math>\geq 75</math> Jahren sind 16,4 % der Studienteilnehmenden in die Unfit-Population eingeschlossen worden, und einzig aufgrund eines ECOG-Status von 2 nochmals 12,1 %. Zu diesen beiden Faktoren wurden vom ELN Panel keine festen Kriterien bzw. Grenzwerte festgelegt und weitere Faktoren wie Komorbiditäten oder Gesundheitszustand oder auch die Präferenz des Patienten sind unter anderem zu berücksichtigen.</p> <p>Um damit verbundene potenzielle Unsicherheiten zu adressieren, wurde die „Frail“ Sensitivitätsanalyse im Dossier vorgelegt (8). Diese Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse aller Endpunkte in der Gesamtpopulation. Der Interaktionstest liefert keine Hinweise auf Effektmodifikationen bezüglich allen untersuchten Endpunkten der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten der „Frail“-Analysepopulation im Vergleich zu denjenigen Patienten, die allein aufgrund ihres Alters von mindestens 75 Jahren oder allein aufgrund des ECOG PS von 2 in die Studie eingeschlossen wurden.</p> <p>Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten der „Frail“-Analysepopulation vor Randomisierung finden sich im Anhang (9).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	
S.60	<p>b. Behandlungsdauer im LDAC-Arm</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt auf S. 60 an:</p> <p>„ [In Cortes et al. 2019) (10)] wird diskutiert, dass die Patientinnen und Patienten im LDAC-Vergleichsarm in diesem Unfit-Studienteil im Median 41 Tage kürzer behandelt wurden als in zwei anderen zitierten Studien mit im Mittel zwei bis vier Zyklen LDAC. Gleichfalls zitieren die Autoren höhere Raten eines CR unter LDAC aus anderen Studien zur AML (zwischen 7 % und 22 %) als die Rate von 2,6 % in der Studie dieser NB und geben zu bedenken, dass dies auch an der kürzeren Behandlungszeit liegen könne. Da der pU als Mitautor dieser Publikation diesen Aspekt und diese Studien im Dossier nicht</p>	<p>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 &gt; 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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erörtert, bleibt offen, inwieweit dies für den Versorgungsalltag relevant ist und Einfluss auf die Ergebnissicherheit hat.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u></p> <p>Es wurden im Mittel 2 Zyklen von LDAC in der B1371003 Studie verabreicht. Dies ist kürzer als in der NCT01074047 Studie (11), jedoch vergleichbar mit anderen Studien (12-16).</p> <p>Die mit LDAC erreichten medianen OS-Werte sind vergleichbar mit den in publizierten Studien unter LDAC beobachteten Werten, was darauf hinweist, dass der Kontrollarm repräsentativ für die Erwartungen mit diesem Therapieregime ist (11-18).</p> <p>Die Phase-III-Studie VIALE-C vergleicht Venetoclax + LDAC gegen LDAC in Patienten mit <i>de novo</i> AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen – die Indikation ist somit identisch zu der der Studie B1371003. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten unter LDAC lag in VIALE-C mit 4,1 Monaten (95 % Konfidenzintervall [KI] 3,1-8,8) unter dem medianen OS der Patienten unter LDAC in der Studie B1371003 (4,3 Monate) (16).</p> <p>In einer Subgruppenanalyse der AZA-AML-001-Studie, basierend auf allen Patienten, die für eine Therapie mit LDAC vorab ausgewählt wurden, lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten unter LDAC bei 6,4 Monaten) (11).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie DACO-016 zur Untersuchung des Effekts von Decitabin im Vergleich zu LDAC lag das mediane Gesamtüberleben im LDAC-Arm bei 5,0 Monaten (95 % KI, 4,3-6,3) (12).</p> <p>Die CR Raten unter Behandlung mit Glasdegib+LDAC (17,9 %) waren signifikant höher als im LDAC-Arm; dieser liegt mit 2,6 % unter bisher publizierten CR-Raten unter LDAC Dies kann an dem hohen Anteil an Patienten mit ungünstiger Prognose in der B1371003-Studie liegen. So finden sich vergleichsweise hohe Anteile an Patienten mit sekundärer AML, die ein sehr schlechtes Ansprechen auf die LDAC-Therapie haben (19).</p> <p>Auch wurde in B1371003 ein Patientenkollektiv mit vergleichsweise ungünstiger Prognose mit Erfüllung von 2 (43,6 % vs 39,5 %) bzw. 3 (24,4 % vs. 13,2 %) Unfit Kriterien eingeschlossen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. <u>Mortalität</u>	
S. 60	<p>a. Zensierungsgründe</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt auf S. 60 in seiner Nutzenbewertung zum Endpunkt Mortalität folgendes an: <i>„Zensierungsgründe wurden für die Ereigniszeitanalysen nicht angegeben. Die Ergebnissicherheit erscheint dadurch jedoch nicht beeinträchtigt: Zum einen ist bei den 4 (im Glasdegib-Arm) bzw. 2 (im LDAC-Arm) frühen Zensierungen zu vermuten, dass dies diejenigen Patientinnen und Patienten waren, die keine Studienmedikation erhielten bzw. die Einverständniserklärung zurückzogen. Zum anderen aufgrund der häufigen Todesfallereignisse, zumal die weiteren Zensierungen erst später im Verlaufe der Studie auftraten.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u> Der Vollständigkeit halber wird bestätigt, dass es sich bei den 4 frühen Zensierungen im Glasdegib + LDAC-Arm um 3 Patienten handelt, die eine weitere Nachbeobachtung verweigerten, ein Patient war lost to follow-up. Die beiden früh zensierten Patienten im</p>	<p><b>Mortalität</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichsarm wurden randomisiert, aber erhielten nie die Studienmedikation.</p> <p>Die 15 späten Zensurierungen im Glasdegib + LDAC-Arm, sowie die späte Zensurierung im LDAC-Arm waren Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verstorben waren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	
S.43	<p>b. Subgruppe Krankheitsgeschichte</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung zu den Subgruppenanalysen des Endpunkts Mortalität folgendes an: <i>„Im EPAR vom 30.4.2020, S. 97) [5] wird zusätzlich noch die Subgruppenanalyse bezüglich de novo versus sekundärer AML berichtet: HR (de novo) = 0,67 (0,36; 1,24, p = 0,099) und HR (sekundär) = 0,29 (0,15; 0,55, p &lt; 0,0001), allerdings ohne Angabe eines Interaktionstests.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der p-Wert des Interaktionstest zur Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben bezüglich <i>de novo</i> versus sekundärer AML beträgt 0,1001 und liefert somit keinen statistisch signifikanten Nachweis (Beleg) für eine Interaktion. Pfizer sieht die Unterteilung der Patienten nach <i>de novo</i> und sekundärer AML daher als nicht notwendig an.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	
	<p>3. <u>Transfusionsunabhängigkeit (&gt;8/12/16/20/24 Wochen)</u></p>	
S. 25	<p>a. Transfusionsunabhängigkeit: Patientenrelevanz</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt auf S.25 in seiner Nutzenbewertung zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit folgendes an: <i>„Die Studienempfehlungen zur Gabe von Transfusionen sind nicht bindend und beinhalten auch (Labor-)Kriterien, die als nicht unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden. Somit ist unklar, ob eine Vermeidung von Transfusionen ein valides Surrogat ist und stellvertretend die für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome einer Zytopenie zuverlässig abbilden kann. Dennoch kann eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit im vorliegenden</i></p>	<p><i>Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>In der Studie B1371003 ist der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit definiert als Anteil der Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 8</math>, <math>\geq 12</math>, <math>\geq 16</math>, <math>\geq 20</math> und <math>\geq 24</math> 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.</p> <p>Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange Transfusionen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>AWG mit dem Ziel der Vermeidung von zytopeniebedingter Symptomatik und von Komplikationen durch Transfusionen patientenrelevant sein. Der pU legt jedoch keine Begründung für die Auswahl der dargestellten einzelnen Intervalle der Transfusionsunabhängigkeit von mindestens 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen vor, d. h. wieweit diese Zeiträume – insbesondere vor dem Hintergrund der Langfristigkeit einer TU für das AWG der AML – als patientenrelevant einzustufen sind. Für eine Beurteilung eines solchen relevanten Zeitraums wären im Kontext der akut verlaufenden AML auch Angaben zur Häufigkeit von Transfusionen in dieser Indikation und zum Krankheitsverlauf hilfreich.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u></p> <p>Unbehandelt führt eine AML als eine Erkrankung des Blutes (Symptome: Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie) bei der Hälfte der Patienten innerhalb von 5 Monaten zum Tod. Innerhalb eines Jahres versterben nahezu alle Patienten. Die Patienten leiden unter Krankheitssymptomen, die durch die Ansammlung von Myeloblasten im Knochenmark oder peripheren Blut und den progressiven Rückgang der absoluten Erythrozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl verursacht werden. Die Chemotherapie führt zunächst zu einer weiteren Verschlechterung des Blutbildes. Diese hämatologischen Symptome bzw. Nebenwirkungen der spezifischen Therapie (Anämie und Thrombozytopenie) werden durch</p>	<p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusions-unabhängigkeit) 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.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verabreichung von Blutprodukten und die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten behandelt, sofern sie für den Patienten gefährdend und/ oder symptomatisch werden und damit klinisch indiziert sind.</p> <p>Patienten unter Glasdegib + LDAC-Behandlung wiesen verminderte Transfusionsraten auf (4,83 Transfusionen/Monat gegenüber 8,07 Transfusionen/Monat unter LDAC alleine) und erreichten häufiger eine langfristige Transfusionsfreiheit von mindestens 8 Wochen im Vergleich zu Patienten unter LDAC-Behandlung. Diese konnte häufig auch deutlich länger erhalten bleiben: unter der Behandlung von Glasdegib + LDAC waren statistisch signifikant mehr Patienten über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen transfusionsunabhängig als unter LDAC-Behandlung.</p> <p>Die geringeren Transfusionsraten unter Glasdegib + LDAC Arm waren nicht auf Patienten beschränkt, die ein CR erreichten (20). Patienten, die kein CR erreichten, hatten im Glasdegib + LDAC-Arm eine Transfusionsrate von 5,54 Transfusionen/Monat; im LDAC-Arm betrug diese 8,28 (8).</p> <p>In den im Dossier vorgelegten Auswertungen zur Transfusionsunabhängigkeit wurde ein Patient als transfusionsunabhängig definiert, wenn er über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen keine Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder Vollbluttransfusionen erhielt. Hier gingen jegliche Transfusionen (Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vollbluttransfusionen) während der Behandlung mit ein, da alle Transfusionen für den Patienten gleichermaßen belastend sind und entsprechend in die Analyse einfließen sollten. Der Anteil von Granulozyten- bzw. Vollbluttransfusionen an allen verabreichten Transfusionen betrug jedoch nur 0,2 % bzw. 0,3 %.</p> <p>Der Zeitraum dieser Definition der Transfusionsunabhängigkeit, die aus den Kriterien einer länderübergreifenden Arbeitsgruppe zur Standardisierung von Ansprechkriterien für myelodysplastische Syndrome abgeleitet wurde (21, 22), ist ein in klinischen Studien zur AML üblicher Zeitraum (16, 23-26).</p> <p>Schon eine Transfusionsunabhängigkeit von 8 Wochen stellt für Patienten in der Zielpopulation mit einem durchschnittlichen Überleben von wenigen Monaten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität dar. Patienten mit einer AML, die mit einem Unfit-Protokoll behandelt werden, werden mit dem Ziel der Symptomlinderung palliativ behandelt ohne das Ziel der Heilung. Häufig können diese Patienten auch in einem ambulanten Rahmen oder im häuslichen Umfeld versorgt werden. Die verlängerte Transfusionsfreiheit spiegelt hier die bessere Krankheitskontrolle von Glasdegib + LDAC bei nicht zusätzlicher Hämatoxizität wider und demonstriert die Abwesenheit einer transfusionsbedürftigen Anämie. Zudem müssen Patienten weniger Aufenthalte im Krankenhaus bzw. ambulanten Versorgungseinrichtungen einplanen, da diese für eine Transfusion aufzusuchen sind.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Außerdem wird dadurch das Risiko für patientenrelevante transfusionsbedingte Komplikationen, wie lokale Infektion der Einstichstelle, allergische Reaktionen, Eisenüberladung und Infektionen vermieden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ist patientenrelevant.</p>	
S. 25	<p>b. Transfusionsunabhängigkeit: Validität</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung auf S. 25/26 zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit folgendes an: <i>„Patientinnen und Patienten mit kürzerer Behandlungszeit als dem jeweiligen interessierenden TU-Zeitraum von <math>\geq 8</math>, <math>\geq 12</math>, <math>\geq 16</math>, <math>\geq 20</math> oder <math>\geq 24</math> Wochen konnten offensichtlich keine dementsprechende TU erreichen und wurden als Non-Responder (d. h. keine erreichte TU) gewertet. Die vorliegende Operationalisierung für die fünf unterschiedlich langen transfusionsfreien Zeiträume umfasst demnach sowohl Patientinnen und Patienten, die über ihre jeweilige gesamte weitere Behandlungszeit transfusionsunabhängig blieben als auch nach einem Zeitintervall ohne Transfusionen während der weiterlaufenden Behandlung wieder Transfusionen benötigten.“</i></p>	<p>Bezüglich der Validität der Transfusionsunabhängigkeit wird auf die Kommentierung zu Punkt 3a verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p><i>„Aufgrund fehlender Angaben zur Erfassung ist keine Einschätzung möglich, inwieweit Transfusionen standardisiert und verlässlich erhoben und dokumentiert wurden. Zudem gibt es Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen aufgrund einer fehlenden zentralen und systematischen Studienleitlinie für die Gabe der Transfusionen und nicht gegebener Adjustierung oder Stratifizierung für die Zentren angesichts möglicher Unterschiede lokaler Praxisleitlinien. Es sind zwar im SP studienspezifische Empfehlungen aufgeführt, die jedoch teilweise nicht standardisierte, nicht messbare und auch subjektive Kriterien beinhalten. Zudem kann für eine langfristige Beurteilung einer TU neben dem Behandlungszeitraum, in dem Transfusionen in der Studie erfasst werden, auch eine Erhebung über die Zeit nach EoT wichtig sein. Diese aufgrund der informativen Begrenzung der Beobachtung fehlenden Angaben werden in der vorliegenden Auswertung alle als Non-Responder gezählt. Inwieweit diese Annahme realistisch ist, ist fraglich und wird nicht begründet. Beispielsweise könnte eine TU noch darüber hinaus weiterbestehen oder nach einem Therapieabbruch, z. B. bei Blutungen, Transfusionen notwendig werden. Im letzteren Fall wäre die Annahme für Non-Responder adäquat.“</i></p>	

Position Pfizer:

Die Art und der Zeitpunkt der Transfusionen der Patienten wurden in der Studie B1371003 nach Therapieabbruch nicht weiter erhoben. Der G-BA stellt also zurecht fest, dass Patienten nach Therapieende nicht als transfusionsunabhängig eingestuft werden konnten, selbst wenn sie Transfusionen erhalten haben sollten.

Da die meisten Patienten aufgrund eines ungenügenden klinischen Ansprechens (41 % im Glasdegib + LDAC-Arm bzw. 32 % im Vergleichsarm), aufgrund von UE (23 % im Glasdegib + LDAC-Arm bzw. 29 % im Vergleichsarm) oder aufgrund ihres Todes (13 % im Glasdegib + LDAC-Arm bzw. 29 % im Vergleichsarm) die Therapie abbrechen mussten, ist die Annahme, dass diese Patienten nach Therapieende nicht transfusionsunabhängig waren, gerechtfertigt und stellt die Validität des Endpunkts nicht in Frage.

Grundsätzlich wird heute anerkannt, dass der Ersatz von Blutbestandteilen nicht allein nach Grenzwerten erfolgen sollte, die in Richtlinien von Fachgesellschaften genannt werden (27). Entsprechend des individuellen klinischen Gesamtbildes und des Risikos für bspw. Blutungsereignisse oder anämiebedingte Organdysfunktionen des Patienten soll ein erfahrener Arzt die Indikation zur Substitution mit Erythrozytenpräparaten bzw zur Thrombozytentransfusion stellen (27). So ist die Indikation zur Substitution mit Erythrozytenpräparaten nicht allein anhand des aktuellen Hämoglobinwertes, sondern immer individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik sowie den Kompensationsmöglichkeiten des Patienten zu stellen. Dabei sind die kardiopulmonale Situation, die akute oder chronische Entwicklung einer Anämie und deren Ursache, sowie Begleiterkrankungen und das Therapieziel zu beachten.

Generell ist auch bei den Thrombozytentransfusionen klar, dass die Indikation individuell abhängig von der klinischen Situation des Patienten zu stellen ist und Leitlinien hier nur als klinische Orientierung dienen können.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit wird deutlich, dass die Festlegung zentraler Kriterien für den individuellen Patienten-Bedarf von Transfusionen nicht sinnvoll ist. In der Studie B1371003 erfolgte die Verabreichung von Blutprodukten in Übereinstimmung mit den maßgeblichen Empfehlungen von Fachgesellschaften basierend auf individueller Indikationsstellung. Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen konnten während der gesamten Studie "nach klinischer Indikation" eingesetzt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zusammenfassend ist der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit somit patientenrelevant (siehe vorhergehender Abschnitt) und valide. Daher ist für diesen Endpunkt ein <b>geringer Zusatznutzen</b> abzuleiten.</p>	
	<p>4. <u>Komplettes Ansprechen (CR)</u></p>	
S. 20	<p>a. Bewertung des CR und des zytogenetischen Risikos</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung zum Endpunkt CR folgendes an:</p>	<p><i>Komplettes Ansprechen (CR)</i></p> <p>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.</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Die Bewertung und Klassifizierung des CR erfolgte sowohl durch Ableitung anhand der Kriterien im CRF (primäre Analyse) als auch vom Prüfpersonal bewertet: Hierbei kann – aufgrund fehlender Angaben – nicht nachvollzogen werden, ob bzw. worin der Unterschied des Klassifikationsprozedere und ggf. der -einschätzungen besteht. Im CRF sind dafür Textfelder vorgesehen, sodass unklar bleibt, ob, wie und von wem eine systematische und einheitliche Umsetzung in die Klassifikationskategorien erfolgte. Die Ableitung des CR anhand CRF scheint nicht zentral erfolgt, da eine Bewertung der Knochenmarksproben durch ein zentrales, unabhängiges Review mit dem Amendment 3 des SP nicht mehr vorgesehen war. Ebenso ist unklar, auf welcher Grundlage die Prüfärztinnen und -ärzte bewerteten. Dies gilt insbesondere für die beiden nachfolgend beschriebenen Teilkomponenten. Somit ist auch keine Bewertung hinsichtlich der Abgrenzung und der Validität der beiden unterschiedlichen Einschätzungen möglich.“</p> <p><u>Position Pfizer:</u></p> <p>Wie vom G-BA angemerkt, war in der Studie B1371003 ursprünglich vorgesehen, das CR zentral durch ein unabhängiges Review prüfen zu lassen. Dies wurde allerdings im Laufe der Studie verworfen.</p> <p>Die primäre Analyse des CR basierte auf den Werten zu Laborproben, Transfusionen und weiteren Untersuchungen, die im</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 59	<p>Case Report Form (CRF) vom Prüfarzt dokumentiert wurden. Diese Analyse erfolgte programmgesteuert im Rahmen der Auswertung der Studie.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse des CR basierend auf den unmittelbaren Angaben des Prüfarztes durchgeführt. Hierzu dokumentierte der Prüfarzt direkt im CRF, wenn ein Patient das CR erreichte, indem er aus einer Liste "Morphologic Complete Remission (CR)" auswählte.</p> <p>In beiden Fällen basierte die Bewertung auf lokal analysierten Knochenmarkaspiraten oder -biopsien, Blutproben und anderen klinischen Untersuchungen.</p> <p>Hinsichtlich des CR ergab sich in der Studie B1371003, P2 Unfit kein Unterschied zwischen der primären Analyse und der Sensitivitätsanalyse</p> <p>Des Weiteren merkt der G-BA auf S.59 in seiner Nutzenbewertung hinsichtlich der Bewertung des zytogenetischen Risikos folgendes an:</p> <p><i>„Zu den Gründen der unterschiedlichen Risikoeinteilung im IVRS für die Randomisierung und im CRF finden sich keine Angaben.“</i></p> <p>Position Pfizer:</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als Grundlage für die Randomisierung wurde das mittels des IVRS erfasste zytogenetische Risikoprofil (günstig/intermediär und ungünstig) verwendet (10). Die zytogenetische Klassifizierung erfolgte hierbei nach den ELN Kriterien von 2010 (28). Nach der Randomisierung wurde das zytogenetische Risikoprofil mit zusätzlichen Details sowie bekannten genetische Anomalien und Mutationen von den Prüfärzten in den CRFs dokumentiert. Die Abweichungen im zytogenetischen Risikoprofil zwischen IVRS und CRF war in erster Linie auf unvollständige zytogenetische Befunde bei der Dateneingabe oder auf Dateneingabefehler im IVRS zurückzuführen, die nach der Erfassung nicht mehr rückwirkend geändert werden konnten.</p> <p>Die in Modul 4 dargestellte Analyse des CR und die primär dargestellte Analyse des OS basierten auf der Stratifizierung nach zytogenetischem Risikoprofil gemäß IVRS. Für das OS wurde eine Sensitivitätsanalyse basiert auf der Stratifizierung nach zytogenetischem Risikoprofil gemäß CRF durchgeführt, es ergeben sich lediglich marginale Unterschiede.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	<p>b. Abgrenzung der Transfusionsunabhängigkeit im Rahmen des CR zur Transfusionsunabhängigkeit als eigenständigem Endpunkt</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung zum Endpunkt CR folgendes an:</p> <p><i>„Kriterium Transfusionsunabhängigkeit (TU): Es liegen keine Angaben im SP und CSR vor, über welchen Zeitraum die Transfusionsfreiheit bestanden haben muss, welche Blutzellen von der Transfusion umfasst sind, damit dieses Teilkriterium als erfüllt galt, und anhand welcher Kriterien in den einzelnen Studienzentren Transfusionen verabreicht wurden. Weitergehende Spezifizierungen für diese Teilkomponente im Rahmen der Endpunkte zum Ansprechen liegen in den Studienunterlagen nicht vor.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u></p> <p>Die Transfusionsunabhängigkeit als Teilkriterium des CR ist von der Transfusionsunabhängigkeit als eigenständigem Endpunkt, wie er im Dossier dargestellt wurde, klar abzugrenzen.</p> <p>Ein CR umfasst per Definition neben der Reduktion der Blasten auf &lt; 5 % (im Knochenmark) auch die Regeneration der Thrombozyten und Neutrophilen. Um ein CR zu erreichen, mussten die Patienten</p>	<p>Bezüglich der Abgrenzung der Transfusionsunabhängigkeit im Rahmen der CR zur Transfusionsunabhängigkeit als eigenständigem Endpunkt wird auf die Kommentierung zu Punkt 4a verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>transfusionsunabhängig sein, um einen möglichen Impact der Transfusionen auf die Erhebung des morphologischen Ansprechens auszuschließen.</p> <p>Dazu musste eine Freiheit von Erythrozytenkonzentrat-/Thrombozytentransfusionen von zumindest einer Woche vor Erhebung des CR bestanden haben (SAP Section 8.2.8).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	
S. 19	<p>c. Operationalisierung der Dauer</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt auf S. 19 in seiner Nutzenbewertung zum CR, Dauer des CR, folgendes an: <i>„Unterstützend stellt der pU für das Modul 4 die Dauer des CR dar. Eine Beschreibung der Operationalisierung fehlt.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u> Anfangs- und Enddatum der Dauer des CR ist jeweils das Datum der Knochenmarkbiopsie, in der das CR festgestellt bzw. nicht festgestellt wurde. Als Anfangsdatum wurde das früheste Datum mit</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem CR genutzt. Patienten unter Behandlung wurden zum Ende der Studie (primary completion date) zensiert. Patienten mit Behandlungsabbruch wurden zum Ende der Behandlung zensiert, falls sie sich zu diesem Zeitpunkt noch in CR, erhoben bei der letzten stattgefundenen Knochenmarkbiopsie, befunden haben.</p> <p>Zur Berechnung der mittleren Dauer des CR wurde das arithmetische Mittel über die Dauern des CR der einzelnen Patienten gebildet.</p> <p>Gleiches gilt analog für die Dauer des CR/ CRi (komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung), wobei hier sowohl CR als auch CRi berücksichtigt wurden.</p> <p>Die Dauer des CR bzw. die Dauer des CR/ CRi wurden lediglich als unterstützende Endpunkte dargestellt, ein Vergleich in Form von Effektschätzungen zwischen den Behandlungsarmen erfolgt nicht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. <u>Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UE</u>		
S. 62, 63	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt auf S. 62/63 in seiner Nutzenbewertung zum Endpunkt Sicherheit, Therapieabbrüche aufgrund von UE, folgendes an:</p> <p><i>„Aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 5 im Kapitel 3.4 Sicherheit) ist ersichtlich, dass im Glasdegib-Arm besonders viele Beobachtungen zensiert wurden. Über die Zensierungsgründe gibt es keine Angaben. Es kann nicht beurteilt werden, ob und in welchem Ausmaß bei Abbrüchen aus anderen Gründen möglicherweise noch aufgetretene Abbrüche aufgrund von UE somit nicht erfasst werden konnten. Dies schränkt die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit ein.“</i></p> <p><i>„Aufgrund der in den Kaplan-Meier-Kurven ersichtlichen vielen zensierten Beobachtungen im Glasdegib-Arm kann nicht beurteilt werden, ob und in welchem Ausmaß bei Abbrüchen aus anderen Gründen möglicherweise noch aufgetretene Abbrüche aufgrund von UE somit nicht erfasst werden konnten.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u></p>	<p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten, wurden Patienten 4 Wochen nach Therapieabbruch zensiert. Die Gründe der Therapieabbrüche für diejenigen Patienten, die in dieser Analyse zensiert wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch bei diesen Patienten waren ungenügendes klinisches Ansprechen (61,5 % vs 57,9 %) und Tod (11,5 % vs 31,6 %). Hier gibt es keine Hinweise auf UE, die in unterschiedlichem Ausmaß in den beiden Studienarmen möglicherweise nicht erfasst wurden: Der Anteil an Patienten, die aufgrund ungenügendem klinischen Ansprechen die Therapie abgebrochen haben, ist in beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Zensierung durch Tod ist robust gegenüber potenziellen Verzerrungen aufgrund nicht-erfassten UE bzw. dem offenen Studiendesign. Abbrüche aufgrund der Weigerung, die Therapie fortzusetzen und aufgrund Verschlechterung des Gesundheitszustands, die mögliche subjektive Komponenten beinhalten können, sind deutlich seltener und haben damit wenig Einfluss auf die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Analyse.</p> <p>Tabelle 2: Gründe für den Therapieabbruch für Patienten, die in der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten, zensiert wurden.</p>	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<b>Glasdegib + LDAC</b> <b>N = 52</b>	<b>LDAC</b> <b>N = 19</b>	
	Behandelt	52 (100,0)	19 (100,0)	
	Therapieabbrecher	48 (92,3)	19 (100,0)	
	<b>Gründe:</b>			
	UE	1 (1,9) <sup>a</sup>	0	
	Weigerung, die Therapie fortzusetzen (kein UE)	4 (7,7)	2 (10,5)	
	Protokollverletzung	1 (1,9)	0	
	Verschlechterung des Gesundheitszustands	2 (3,8)	0	
	Ungenügendes klinisches Ansprechen	32 (61,5)	11 (57,9)	
	Tod	6 (11,5)	6 (31,6)	
	Andere Gründe	2 (3,8)	0	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Dieser Patient hat lediglich die Behandlung mit Glasdegib abgebrochen und nicht auch die Behandlung mit LDAC, daher geht dieses UE, das zum Therapieabbruch führte, nicht als Ereignis in die Analyse ein.</p> <p>LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>-</p>	
	<p>6. <u>Zusätzliche GKV-Leistungen und Jahrestherapiekosten</u></p>	
S. 12	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung auf S. 12 zu den Kosten von Glasdegib, den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bzw. den Jahrestherapiekosten folgendes an:</p> <p><i>„Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz nicht berücksichtigter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe überschätzt.“</i></p> <p><u>Position Pfizer:</u></p> <p>Es bestehen bei der Anwendung von Glasdegib in Kombination mit LDAC und der in der Zulassungsstudie im Vergleichsarm eingesetzten Therapie (LDAC) entsprechend der Fach- oder</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Erratum:</u> Die korrigierten Tabellen zu den Jahrestherapiekosten befinden sich im Anhang.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Inc. EUnetHTA pharmaceuticals evidence submission template: Glasdegib, Acute myeloid leukaemia. 2020.
2. Kwon Y, Bell TJ, Solem C, Cappelleri JC, Johnson C, Bhattacharyya H, et al. Quality-Adjusted Survival for Low-Dose Cytarabine (LDAC) Versus Glasdegib+LDAC Among Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Who Are Not Candidates for Intensive Chemotherapy: A Q-TWiST Analysis. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):2610.
3. Pfizer Inc. Phase 2/3/4 Informed Consent B1371003. 2016.
4. ClinicalTrials.gov. A Study To Evaluate PF-04449913 With Chemotherapy In Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. 2020.
5. ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Participants With Acute Myelogenous Leukemia. 2020.
6. ClinicalTrials.gov. Study of Vidaza Versus Conventional Care Regimens for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML). 2020.
7. ClinicalTrials.gov. Trial of Decitabine in Patients With Acute Myeloid Leukemia. 2020.
8. Pfizer Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Glasdegib (Daurismo®) - Modul 4 A. 2020.
9. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studie B1371003 für die Stellungnahme Glasdegib. 2020.
10. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-89. Epub 2018/12/18.
11. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9. Epub 2015/05/20.
12. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-7. Epub 2012/06/13.
13. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood*. 2014;124(9):1426-33. Epub 2014/07/10.
14. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, Milligan D, Kell WJ, Wheatley K, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013;27(1):75-81. Epub 2012/09/12.
15. Dennis M HR, Thomas I, Kallenbach M, Hemmaway C, Greaves P, et al. A randomised evaluation of low-dose Ara-C plus tosedostat versus low dose Ara-C in older patients with acute myeloid leukaemia: results of the LI-1 trial. 2018. Verfügbar unter: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214439/mike.denn>. [Zugriff am: 14.12.2020]

16. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-45.
17. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24. Epub 2007/02/23.
18. Burnett AK, Russell N, Hills RK, Panoskaltsis N, Khwaja A, Hemmaway C, et al. A randomised comparison of the novel nucleoside analogue sapacitabine with low-dose cytarabine in older patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2015;29(6):1312-9. Epub 2015/02/14.
19. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-76. Epub 2015/01/01.
20. Cortes JE, Heidel FH, Fiedler W, Smith BD, Robak T, Montesinos P, et al. Survival outcomes and clinical benefit in patients with acute myeloid leukemia treated with glasdegib and low-dose cytarabine according to response to therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13(1):92.
21. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96(12):3671-4.
22. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
23. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3895-903. Epub 2006/08/22.
24. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32. Epub 2009/02/24.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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: Gilteritinib. 2020.
26. He J, Xiu L, De Porre P, Dass R, Thomas X. Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):1033-42. Epub 2014/08/08.
27. Onkodin. 8.8.2 Ersatz von Blutbestandteilen. 2008. Verfügbar unter: <https://www.onkodin.de/e2/e51675/e53188/e53955/e54026/#e54044>. [Zugriff am: 08.12.2020]
28. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74. Epub 2009/11/03.

## 5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	16. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Glasdegib (Daurismo®) Vorgangsnummer 2020-08-15-D-565
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glasdegib (Daurismo®) ist in Deutschland seit dem 26. Juni 2020 in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (low-dose cytarabine, LDAC) für die Behandlung neu diagnostizierter de novo oder sekundärer Akuter Myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patient*innen, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, als Orphan Drug zugelassen.</p> <p>Am 01. Dezember 2020 wurde die von der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erstellte Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Glasdegib in diesem Anwendungsgebiet veröffentlicht (1). Die vorgesehene Veröffentlichung der Nutzenbewertung war ursprünglich für den 16. November 2020 vorgesehen und wurde Corona-bedingt somit um zwei Wochen verschoben.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis einer multizentrischen, offenen Phase Ib/II-Studie B1371003 durchgeführt und berücksichtigt die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie, die Patient*innen mit unbehandelter AML umfasst. Patient*innen mussten nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers (pU) gemäß dem Studienprotokoll mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, um dem von der Zulassung betroffenen Anwendungsgebiet zugeordnet zu werden: Alter <math>\geq 75</math> Jahre oder Performance-Status (ECOG-PS) von 2 oder Serum-Kreatinin-Wert von <math>&gt; 1,3</math> mg/dl oder schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] <math>&lt; 45</math> %). Zusätzlich werden die Ergebnisse einer „frail“-Teilpopulation berücksichtigt. Hierzu wurden laut pU diejenigen Patient*innen aus der Studienteilpopulation ausgeschlossen, die entweder ein Alter von <math>\geq 75</math></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahren oder einen ECOG-PS von 2, aber kein weiteres der in der Studie verwendeten o.g. Kriterien erfüllten.</p> <p>In der Zusammenfassung der Nutzenbewertung stellt der G-BA die Studienergebnisse der B1371003-Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) und Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit) dar. Der Endpunkt Komplettes Ansprechen (clinical remission, CR) (Morbidität) wird ergänzend betrachtet.</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo von Glasdegib in der Indikation AML. AbbVie ist Zulassungsinhaber von Venetoclax (Venclyxto®) in der Indikation Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) und strebt eine Zulassung in der Indikation AML an.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation,</li><li>2. Definition der AML-Patientenpopulation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet ist,</li><li>3. Anerkennung der Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit,</li><li>4. Stellenwert der aktuell verfügbaren Therapieoptionen bei AML-Patient*innen, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.</li></ol>	



### Anzahl der Patient\*innen in der Zielpopulation

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB die Bewertung in Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patient\*innen in der GKV-Zielpopulation durch und bewertet die vom pU angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation als tendenziell unterschätzt (2). Diese Feststellung, ist seitens AbbVie nicht nachvollziehbar. Der vom pU herangezogene Bericht des Robert-Koch-Instituts „Krebs in Deutschland für 2015/2016“, der sich auf die Berechnungen der bundesweit anerkannten Registerdatenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) bezieht, stellt eine belastbare Referenz zur Inzidenz aller Leukämien bzw. AML-spezifischen Inzidenzen auf Basis von erhobenen Daten dar. Angaben für das Jahr 2020 sind lediglich prognostischer Natur (3).

Die Verwendung der aktuellsten zur Verfügung stehenden inzidenten Fallzahlen für das Jahr 2016 auf Basis der anerkannten Datenbankabfrage beim ZfKD zur Berechnung der Zielpopulation wird seitens AbbVie als adäquat eingestuft. Die herangezogene RKI-Publikation zeigte für die Jahre 1999 bis 2016 auf der bisherigen Datenlage eine relative stabile Entwicklung der Inzidenz (3, 4).

Im Punkt der anteiligen Verteilung der Patient\*innen, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, ist AbbVie der Ansicht, dass aktuelle nationale Registerdaten, die den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln, in diesem Anwendungsgebiet die beste verfügbare Evidenz darstellen und sich am besten für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext eignen. In einer Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der AML von 2012 legte das IQWiG eine Spanne von 66 – 80 % an, um den Anteil der Patient\*innen zu bestimmen, die mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden (5).

Einer tendenziellen Unterschätzung der Zielpopulation kann somit seitens AbbVie nicht zugestimmt werden.

### 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Definition der AML-Patientenpopulation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet ist</b></p> <p>Für den Einschluss von AML-Patient*innen, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, in die Studie B1371003 musste laut pU unter anderem mindestens eines der vier folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 75 Jahre oder</li> <li>• ECOG-PS von 2 oder</li> <li>• erhöhter Serum-Kreatinin-Wert zur Bestimmung der Nierenfunktion oder</li> <li>• schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. LVEF <math>&lt;</math> 45 % bei Screening).</li> </ul> <p>AbbVie stimmt dem pU zu, dass die o.g. Einschlusskriterien wichtige Aspekte der Auswahlkriterien zur Ungeeignetheit einer Standard-Induktionschemotherapie bei AML-Patient*innen abbilden.</p> <p>Es existieren bisher keine eindeutigen, festen Kriterien bzw. Grenzwerte und somit keine starre Definition, wann ein*e Patient*in für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet bzw. ungeeignet ist (6, 7). In der deutschen Versorgung sollen gemäß der AML-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) umfassende klinische Parameter wie das Alter <math>&gt;</math> 75 Jahre oder signifikante Komorbiditäten oder der ECOG-PS als relevante Kriterien für die Zuordnung der Patient*innen, welche nicht für die Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, berücksichtigt werden (8). Das Register der Deutsch-Österreichischen AML Studiengruppe (AMLSG-BiO) bestätigt, dass ein fortgeschrittenes Alter <math>&gt;</math> 70 Jahre der stärkste</p>	<p>In die Studie B1371003 wurden erwachsene Patienten (<math>\geq</math> 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 <math>\geq</math> 75 Jahre oder ECOG-PS von 2 oder Serum-Kreatin-Wert von <math>&gt;</math> 1,3 mg/dl oder schwerwiegende kardiologische Erkrankung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prädiktor der untersuchten Parameter für die Therapiewahl einer nicht-intensiven Behandlung im Vergleich zu einer intensiven Behandlung ist (9).</p>	
<p><b>Anerkennung der Patientenrelevanz und Validität des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit</b></p> <p>AbbVie stimmt dem pU zu, dass der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ein eigenständiger, in der klinischen Versorgung anerkannter patientenrelevanter Endpunkt ist. Eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit stellt einen akzeptierten und validierten Parameter zur Bestimmung der Transfusionslast bei AML-Patient*innen dar.</p> <p>Ein Großteil der AML-Patient*innen, welche nicht für eine intensive Standardinduktionschemotherapie infrage kommen, benötigt als supportive Therapie Transfusionen, die in Abhängigkeit des klinischen Zustands der Patient*innen verabreicht werden, da AML-Patient*innen ein hohes Risiko haben, eine Anämie und Thrombozytopenie zu entwickeln (8).</p> <p>Mindestens 85 % der Patient*innen, die nicht für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, benötigen mindestens eine Transfusion (10). Häufige und wiederholte Transfusionen tragen aufgrund der Hospitalisierung, der Transfusionsverfahren und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse zu einer schlechten gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei (11). Transfusionsbedingte Komplikationen umfassen transfusionsbedingte Kreislaufüberlastung, transfusionsbedingte akute Lungenverletzung, Alloimmunisierung, Graft-versus-Host-Erkrankung, Übertragung viraler Infektionen (d. h. Cytomegalievirus) und Eisenüberlastung (12). Eine Verringerung der Symptombelastung und des Transfusionsbedarfs kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	<p><i>Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>In der Studie B1371003 ist der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit definiert als Anteil der Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 8</math>, <math>\geq 12</math>, <math>\geq 16</math>, <math>\geq 20</math> und <math>\geq 24</math> 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.</p> <p>Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange Transfusionen.</p> <p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusions-unabhängigkeit) 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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und das psychosoziale Wohlbefinden bei Patient*innen mit AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, positiv beeinflussen. Somit ist die langfristige Transfusionsunabhängigkeit von großer Bedeutung und stellt einen patientenrelevanten Aspekt der Behandlung dar (11, 13, 14).</p> <p>Als ein direkter Ausdruck der Krankheitskontrolle wirkt sich die Transfusionsunabhängigkeit durch eine langfristige Vermeidung von Transfusionen und den damit in Verbindung stehenden Risiken und Komplikationen entsprechend positiv auf die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Gleichzeitig ist Transfusionsunabhängigkeit auch ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (13-16). Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wird dabei nicht als ein Surrogatendpunkt, sondern als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt erachtet.</p> <p>Die Gabe der Transfusionen erfolgt dabei auf Basis von objektiven und quantitativen Methoden patientenindividuell bzw. wird auf Basis von objektiven Labor- und klinischen Parametern durch den jeweiligen Arzt eingeschätzt. Daher wird der Endpunkt seitens AbbVie als valide erachtet.</p>	<p>der Validität des Endpunktes ergeben. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung.</p> <p>Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird vom G-BA eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsunabhängigkeit von <math>\geq 24</math> Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellenwert der aktuell verfügbaren Therapieoptionen bei AML-Patient*innen, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen</b></p> <p>Laut der aktuellen DGHO Leitlinie stehen für die Patient*innen in diesem Anwendungsgebiet folgende zugelassene Substanzen für eine aktive antileukämische Therapie zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypomethylierende Substanzen (HMA [Azacitidin und Decitabin]) und</li> <li>• Niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC).</li> </ul> <p>HMA werden als bevorzugte Therapieoptionen empfohlen, da sie gegenüber dem historischen Standard von LDAC höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung bewirken (8, 17-20). Weitere relevante internationale und nationale Leitlinien führen für nicht intensiv behandelbare AML-Patient*innen ebenfalls die beiden HMA Azacitidin und Decitabin sowie LDAC als mögliche aktive Therapieoptionen auf (8, 17, 21, 22), wobei der vorrangige Stellenwert von HMA gegenüber LDAC klar zu erkennen ist (8, 17, 22). Diese Präferenz spiegelt sich auch in der Versorgungsrealität wider (9, 23, 24).</p>	<p><u>Zum gewählten Komparator</u></p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA schreibt in seiner Nutzenbewertung auf S.60 „Allerdings wird mit Azacitidin ein anderer Komparator als LDAC verwendet, sodass die Ergebnisse für diese Nutzenbewertung nicht relevant sind.“(1)</p> <p>Für den Ausschluss der Phase-III-Studie (BRIGHT AML 1019) mit ebenfalls unbehandelten AML-Patient*innen, welche nicht für eine Standardinduktionschemotherapie geeignet sind, ist allerdings nicht ausschlaggebend, dass ein anderer Komparator verwendet wurde, sondern die Tatsache, dass die Kombination von Glasdegib plus Azacitidin nicht zugelassen ist. Dementsprechend schlägt AbbVie folgende Änderung vor:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Allerdings wird mit Azacitidin ein anderer Kombinationspartner als LDAC verwendet, für den Glasdegib nicht zugelassen ist, sodass die Ergebnisse für diese Nutzenbewertung nicht relevant sind.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung 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: Glasdegib. 2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 998 - Glasdegib (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2020.
3. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. . Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Auflage. 2020.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Leukämien (C91-C95), Jahre 2015-2016. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). [Zugriffsdatum: 04. Dez. 2020].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 150 - Decitabin – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 2012.
6. EUnetHTA. Glasdegib in combination with low-dose cytarabine, for the treatment of newly diagnosed de novo or secondary acute myeloid leukaemia (AML) in adult patients who are not candidates for standard induction chemotherapy - Project ID: PTJA12. 2020.
7. Hochhaus A, Baccarani M, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
8. Röllig C, Beelen DW, et al. Akute Myeloische Leukämie (AML) Leitlinie. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.,. 2019.
9. Nagel G, Weber D, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol*. 2017;96(12):1993-2003.
10. Lyons R, Potluri J, et al. Treatment Outcomes and Healthcare Resource Utilization (HRU) Among Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Ineligible for Intensive Chemotherapy in US Community Oncology Setting. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*. 2020;20:S177-S8.
11. Bosshard R, O'Reilly K, et al. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:224-32.
12. Sarode R. Complications of Transfusion: MSD MANUAL Professional Version; 2020. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/en-gb/professional/hematology-and-oncology/transfusion-medicine/complications-of-transfusion?query=transfusion%20complications>. [Zugriffsdatum: 09. Dez. 2020].
13. Stein EM, DiNardo CD, et al. Response Kinetics and Clinical Benefits of Nonintensive AML Therapies in the Absence of Morphologic Response. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2020;20(2):e66-e75.

14. Gavillet M, Noetzli J, et al. Transfusion independence and survival in patients with acute myeloid leukemia treated with 5-azacytidine. *haematologica*. 2012;97(12):1929-31.
15. Ramos F, Thepot S, et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res*. 2015;39(3):296-306.
16. Buckstein R, Chodirker L, et al. Intermittent Transfusion Independence Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Transfusion Dependent MDS. *blood*. 2019;134(Supplement\_1):5416-.
17. Tallman M, Pollyea D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2020. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf). [Zugriffsdatum: 14. Dez. 2020].
18. Fenaux P, Mufti GJ, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562-9.
19. Kantarjian HM, Thomas XG, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-7.
20. Dombret H, Seymour JF, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *blood*. 2015;126(3):291-9.
21. Döhner H, Estey E, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *blood*. 2017;129(4):424-47.
22. Heuser M, Ofran Y, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020.
23. Braess J. Paradigmenwechsel bei der AML-Therapie. *Journal Onkologie*. 2020.
24. Je-Hwan Lee, Heather A Leitch, et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Unfit Patients with AML Receiving First Line Systemic Treatment or Best Supportive Care (current): an Interim Analysis 2020. Verfügbar unter: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294549/je-hwan.lee.real-world.treatment.patterns.and.clinical.outcomes.in.unfit.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dreal-world+treatment+aml>. [Zugriffsdatum: 14 Dezember 2020].



### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Glasdegib (Daurismo)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Charité Universitätsmedizin Berlin</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Glasdegib (Daurismo®) ist das sechste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Glasdegib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Standardchemotherapie geeignet sind. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Glasdegib</b></p> <table border="1" data-bbox="165 890 1319 1074"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Basis der frühen Nutzenbewertung von Glasdegib bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ist B1371003, eine internationale, randomisierte, offene Phase-II-Studie.</li> </ul>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard der Therapie bei diesen Patienten sind hypomethylierende Substanzen (HMA). Niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) ist eine weitere Option, aber den HMA bezüglich der Überlebenszeit unterlegen.</li> <li>• Glasdegib führt gegenüber der Standardchemotherapie zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit und zu einer Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen gleich hoch. Substanzklasseneffekte wie Muskelkrämpfe, Übelkeit, Fatigue und Diarrhoe scheinen bei diesem Präparat und in dieser Indikation wenig ins Gewicht zu fallen.</li> <li>• Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</li> </ul> <p>Mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib wird eine neue gezielte Therapie für die AML eingeführt. Die Kombination mit Glasdegib ist einer Monotherapie mit niedrigdosiertem Cytarabin überlegen. Durch die bevorstehende Einführung weiterer wirksamer Substanzen wie Venetoclax, Ivosidenib und Enasidenib befindet sich die Therapie in dieser Indikation derzeit in einem raschen Wandel.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1]. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter des Patienten und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelbaren Patienten kurativ, unabhängig vom Alter.</p> <p>Patienten mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF &lt;30%), ECOG</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>≥3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik sind für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet (unfit, fragil oder frail). Für sie besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Basis der Behandlung von Patienten mit einem nicht durch die AML bedingten, reduzierten Allgemeinzustand ist Best Supportive Care, u. a. durch die Gabe von Erythrozyten- und/oder Thrombozytentransfusionen. Als weitere Therapie wurden bisher, neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl, die hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacitidin und Decitabin empfohlen. Sie können gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin zu höheren Ansprechraten und zu einer Überlebensverlängerung führen [4 - 6].</p> <p>Auf Grund des Wirkmechanismus der HMA kann es bei HMA-Monotherapie zu einem verzögerten Ansprechen kommen, so dass eine Wirksamkeitsbeurteilung erst nach 3-4 Monaten empfehlenswert ist [2]. Die Therapie sollte alle vier Wochen bis zum Progress verabreicht werden, da nach Absetzen rasch Rezidive auftreten. Obwohl randomisierte Direktvergleiche der beiden Substanzen fehlen, kann ihre Wirksamkeit als gleichwertig angesehen werden [2]. Die Auswahl der geeigneten Substanz richtet sich damit auch nach praktischen Gesichtspunkten. Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea.</p> <p>Eine aktuelle Weiterentwicklung ist die Kombination von 5-Azacitidin oder LDAC mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax. Diese Therapiekombination ist in der EU bisher nicht zugelassen.</p> <p>Der Hedgehog-Signalübertragungsweg gehört zu den Entdeckungen, die die deutsche Biologin Christiane Nüsslein-Volhard bei ihren Studien zur genetischen Steuerung der frühen Embryonalentwicklung bei der Fruchtfliege machte und für die sie 1995 mit dem Nobelpreis für</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Physiologie geehrt wurde. Er spielt auch bei der Entwicklung der embryonalen Hämatopoese eine zentrale Rolle, ist aber im erwachsenen Leben möglicherweise entbehrlich [7]. Eine aberrante Aktivierung des Hedgehog-Signalübertragungswegs tritt bei hämatologischen Neoplasien auf. Insbesondere hat dies eine wichtige Funktion beim Überleben und bei der Proliferation leukämischer Stammzellen der akuten myeloischen Leukämie [8, 9]. Dadurch wird der Hedgehog-Signalübertragungsweg ein interessantes Target für die Therapie. Daten randomisierter Studien zu Glasdegib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Glasdegib bei der Akuten Myeloischen Leukämie</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten-gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CR Rate<sup>2</sup></th> <th>ÜL<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cortes, 2018 [10]</td> <td>nicht für intensive Chemotherapie geeignet</td> <td>LDAC<sup>5</sup></td> <td>LDAC + Glasdegib</td> <td>132</td> <td>2,3 vs 17,0<sup>6</sup> p &lt; 0,05</td> <td>4,9 vs 8,8 0,51<sup>7</sup> p = 0,0004</td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>ITT Population</td> <td>LDAC</td> <td>LDAC + Glasdegib</td> <td>116</td> <td>2,6 vs 17,9<sup>6</sup> p = 0,0235</td> <td>4,3 vs 8,3 0,46 p = 0,0004</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR Rate – Rate kompletter Remissionen; <sup>3</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> LDAC – niedrigdosiertes Cytarabin; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup>n. s. – nicht signifikant;</p>							Erstautor / Jahr	Patienten-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR Rate <sup>2</sup>	ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	Cortes, 2018 [10]	nicht für intensive Chemotherapie geeignet	LDAC <sup>5</sup>	LDAC + Glasdegib	132	2,3 vs 17,0 <sup>6</sup> p < 0,05	4,9 vs 8,8 0,51 <sup>7</sup> p = 0,0004	Dossier	ITT Population	LDAC	LDAC + Glasdegib	116	2,6 vs 17,9 <sup>6</sup> p = 0,0235	4,3 vs 8,3 0,46 p = 0,0004
Erstautor / Jahr	Patienten-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR Rate <sup>2</sup>	ÜL <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )																					
Cortes, 2018 [10]	nicht für intensive Chemotherapie geeignet	LDAC <sup>5</sup>	LDAC + Glasdegib	132	2,3 vs 17,0 <sup>6</sup> p < 0,05	4,9 vs 8,8 0,51 <sup>7</sup> p = 0,0004																					
Dossier	ITT Population	LDAC	LDAC + Glasdegib	116	2,6 vs 17,9 <sup>6</sup> p = 0,0235	4,3 vs 8,3 0,46 p = 0,0004																					

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Charité Universitätsmedizin Berlin*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf der Basis dieser Daten wurde Glasdegib von der FDA im Mai 2019, von der EMA im Juli 2020 zugelassen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Glasdegib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypomethylierende Substanzen (HMA): Azacitidin, Decitabin</li> <li>- Niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC).</li> </ul> <p>Dieses Vorgehen entspricht teilweise dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. In der Versorgung werden bevorzugt HMA bei diesen Patienten eingesetzt.</p>	<p><u>Zum gewählten Komparator</u></p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist B1371003, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-II-Studie. Die Studie startete im Juni 2012. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In die Studie wurden 144 Patienten mit zuvor unbehandelter AML oder Hochrisiko-MDS aufgenommen.</p>	<p>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.</p> <p>In die Studie B1371003 wurden erwachsene Patienten (≥ 55 Jahre) mit unbehandelter AML oder mit Hochrisiko-Myelodysplastischem Syndrom</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Glasdegib-Arms.</p> <p>Die Kriterien der Zulassung erfüllten die 132 Patienten im P2 UNFIT-Arm von B1371003. Diese bilden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ausgewertete Patientenpopulation.</p> <p>Finaler Datenschnitt war der 3. Januar 2017. Die Daten der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p>	<p>(MDS) eingeschlossen. Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Patienten mit diagnostizierter AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind („Unfit“-Population) relevant. Hierbei handelt es sich um Patienten, die mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt haben: Alter <math>\geq</math> 75 Jahre oder ECOG-PS von 2 oder Serum-Kreatin-Wert von <math>&gt;</math> 1,3 mg/dl oder schwerwiegende kardiologische Erkrankung.</p> <p>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.</p> <p>Für die Nutzenbewertung liegt der primäre Datenschnitt vom 3. Januar 2017 vor, auf dem auch die Zulassung beruht.</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Glasdegib führt etwa zu einer Verdopplung der medianen Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,46). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten liegt im Glasdegib-Arm mit 39,4% versus 8,4% deutlich höher als im Kontrollarm.</p>	<p><b>Mortalität</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Das ereignisfreie Überleben (EFÜ) bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. EFÜ ist ein geeigneter Endpunkt bei Patienten mit AML, wurde aber in der Zulassungsstudie nicht ausgewertet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter Remissionen liegt im Glasdegib-Arm mit 17,9% signifikant höher als im Kontrollarm mit 2,6%.</p>	<p><i>Komplettes Ansprechen (CR)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden in der Zulassungsstudie nicht erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer leitet einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz.</p>	<p><b>Lebensqualität</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie B1371003 nicht erhoben. Es kann keine Aussage zur Lebensqualität abgeleitet werden.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> war in beiden Armen hoch (92,0 im Glasdegib- vs 97,2% im Standard-Arm). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4, die unter Glasdegib numerisch häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Anämie (41,7 vs 36,6 %), febrile Neutropenie (35,7 vs 24,4%), Thrombozytopenie (31,0 vs 24,4%), Fatigue (31,0 vs 19,5%), Pneumonie (16,7 vs 14,6%), Diarrhoe (4,8 vs 2,4%) und Muskelkrämpfe (4,8 vs 0%).</p>	<p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>
	<p><b>5. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung werden Unterschiede zugunsten von Glasdegib beim Gesamtüberleben und bei der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, festgestellt.	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Der Einsatz von Hedgehog-Inhibitoren in der Therapie der AML basiert auf Ergebnissen der Grundlagenforschung. Die Aktivierung des Hedgehog-Signalübertragungswegs beeinflusst das Überleben und die Expansion leukämischer Stammzellen der AML. Bisher werden Hedgehog-Inhibitoren (Sonidegib, Vismodegib) in der Onkologie nur beim Basalzellkarzinom eingesetzt.</p> <p>Bei Patienten mit neudiagnostizierter AML, die nicht für eine Chemotherapie mit kurativer Intention geeignet sind, besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Das betrifft vor allem Patienten im biologischen Alter &gt;75 Jahre und/oder mit relevanten Komorbiditäten. Da der Median des Erkrankungsalters der AML bei etwa 72 Jahren liegt, ist diese Patientenpopulation auch zahlenmäßig relevant.</p> <p>Als Standard der Therapie dieser Patienten hat sich in den letzten Jahren der Einsatz hypomethylierender Substanzen (HMA) etabliert. Eine Alternative ist die Gabe von niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC). Letzteres war der Kontrollarm der Zulassungsstudie von Glasdegib. Hier führte die Kombination LDAC + Glasdegib zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit und zu einer Steigerung der Überlebensrate nach</p>	<p>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.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität haben in der vorliegenden palliativen Therapiesituation einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>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.</p> <p><b>Aussagekraft der Nachweise</b></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, teils randomisiert-kontrollierten Phase-Ib/II-Studie B1371003, in der Glasdegib +</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>12 Monaten. Die Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist hämatologisch und mit der Grundkrankheit assoziiert. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Als Substanzklasseneffekte sind Muskelkrämpfe, Übelkeit, Fatigue und Diarrhoe zu bewerten.</p> <p>Leider haben Zulassungsstudie und Dossiers einige, relevante Schwachpunkte. Dies sind vor allem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Umfang der Studie</u> Im Dossier werden 116 Patienten ausgewertet, davon 38 im Kontrollarm. Da die AML eine biologisch heterogene Erkrankung ist, besteht das Risiko einer Dysbalance zwischen den Studienarmen.</li> <li>- <u>Vergleichsarm</u> Es fehlt ein direkter Vergleich mit Azacitidin oder Decitabin. Beide HMA führen zu medianen Überlebenszeiten, die deutlich oberhalb des LDAC-Kontrollarms der Zulassungsstudie zu Glasdegib liegen [2, 4-6]. Das durch die Kombination aus Glasdegib plus LDAC erreichte mediane Gesamtüberleben in der Studie liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie publizierte Daten einer HMA-Monotherapie. Allerdings kann dies bei fehlenden Direktvergleichen auch durch eine vergleichsweise ungünstige</li> </ul>	<p>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.</p> <p>Grundsätzlich wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.</p> <p>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.</p> <p>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 &lt; 55 Jahren nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>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.</p> <p>Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird aus den genannten Gründen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenpopulation der vorliegenden Studie verursacht sein und nicht auf eine geringere Wirksamkeit von Glasdegib. Die in der Hazard Ratio zum Ausdruck kommende relative Risikoreduktion durch die Hinzunahme von Glasdegib zu LDAC ist groß.</p> <p>Im Vergleich zu publizierten Ergebnissen einer LDAC-Therapie ist die Rate an kompletten Remissionen im Vergleichsarm niedrig.</p> <p>Das offene Studiendesign ohne Einsatz von oralem Placebo im Kontrollarm erschwert die Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Glasdegib.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>Lebensqualität</u> Eine Erhebung von PRO-Parametern fehlt. Sie ist bei Patienten mit sehr begrenzter Lebenserwartung und einer Therapie in nicht-kurativer Intention besonders wichtig. Darüber hinaus wäre die Auswirkung der im Glasdegib-Arm gehäuft aufgetretenen unerwünschten Wirkungen wie Muskelkrämpfe, Übelkeit, Fatigue und Diarrhoe auf die Lebensqualität der behandelten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm von Interesse.</li><li>- <u>Perspektiven</u> Wie oben erwähnt, sind derzeit mehrere neue Therapieansätze für die neudiagnostizierte AML in klinischer Entwicklung. Die</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination aus LDAC oder Azacitidin mit Venetoclax ist von der FDA seit 2018 zugelassen und befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren bei der EMA. Obgleich sie auf Grund der bislang fehlenden Zulassung für Deutschland keine formale Vergleichstherapie ist, wird sich auf der Basis individueller Heilversuche in Deutschland bereits genutzt und soll deshalb nicht unerwähnt bleiben. Die Kombination mit Venetoclax führte in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zu einer deutlichen Zunahme der Remissionsraten (CR/CRi) von 28,3% auf 66,4% mit Azacitidin bzw. von 13% auf 48% mit LDAC. Venetoclax verlängerte das Gesamtüberleben in Kombination mit Azacitidin signifikant von 9,6 auf 14,7 Monate und in Kombination mit LDAC von 4,1 auf 8,4 Monate. Dieser positive Effekt konnte in allen genetischen Subgruppen nachgewiesen werden [11, 12].</p> <p>Mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib wird eine neue gezielte Therapie für die AML eingeführt. Die Kombination von LDAC mit Glasdegib ist einer Monotherapie mit LDAC überlegen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, Januar 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
4. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28:562-569, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.8329](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8329)
5. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
6. Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al.: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126:291-299, 2015. DOI: [10.1182/blood-2015-01-621664](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664)
7. Irvine DA, Copland M: Targeting hedgehog in hematologic malignancy. *Blood* 119:2196–204, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-10-383752](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-383752)
8. Heidel FH, Arreba-Tutusaus P, Armstrong SA, Fischer T: Evolutionarily conserved signaling pathways: acting in the shadows of acute myelogenous leukemia's genetic diversity. *Clin Cancer Res* 21:240–248, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1436](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1436)
9. Wellbrock J, Latuske E, Köhler J et al.: Expression of Hedgehog pathway mediator GLI represents a negative prognostic marker in human acute myeloid leukemia and its inhibition exerts antileukemic effects. *Clin Cancer Res* 21:2388–2398, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1059](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1059)
10. Cortes JE, Douglas Smith B, Wang ES et al.: Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. *Am J Hematol* 93:1301-1310, 2018. DOI: [10.1002/ajh.25238](https://doi.org/10.1002/ajh.25238)
11. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133:7-17, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752)
12. Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ et al.: Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 37:1277-1284, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01600](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600)



#### 5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Glasdegib (Daurismo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.  Hausvogteiplatz 13  10117 Berlin  Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Glasdegib (Daurismo®) von Pfizer Pharma GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Glasdegib ist zugelassen in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin 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.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Zulassungsstudie sieht die G-BA-Geschäftsstelle ausschließlich positive Effekte beim Gesamtüberleben und bei Nebenwirkungen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen großen Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für die zentralen Endpunkte wie das Komplettes Ansprechen (CR), die Dauer des CR oder Komplettes Ansprechen mit unvollständiger</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Komplettes Ansprechen (CR)</p> <p>Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hämatologischer Regeneration (CRi) aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz. Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen sind.</p>	<p>verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Glasdegib (D-565)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2021  
von 11:13 Uhr bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Leverkus  
Herr Dr. Scheffe  
Frau Dr. Kisser  
Herr Dr. Alisch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Shuang Li  
Frau Holtmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Bullinger

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Röllig

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zu unserer Anhörung Glasdegib, Erstlinienbehandlung, akute myeloische Leukämie. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung. Die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir haben es mit einem Orphan zu tun, § 35 a, Orphanbewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zu der Stellung genommen haben zum einen Pfizer Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AbbVie Deutschland und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir folgen der Praxis des vergangenen Jahres und führen wieder ein Wortprotokoll; das ist selbstverständlich. Deshalb muss ich jetzt wieder leidvoll die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Leverkus, Herr Dr. Schefe, Frau Dr. Kisser und Herr Dr. Alisch, Herr Professor Bullinger von der Charité, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Röllig von der DGHO, Frau Shuang Li und Frau Holtmann von AbbVie, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Dann müssten alle aufgerufen sein, die angemeldet sind. Dann begrüße ich Sie noch einmal. Zunächst würde ich der guten Ordnung halber wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung des G-BA und den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten vorzutragen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Noch ein geschäftsleitender Hinweis: Wenn Sie danach das Wort erbitten, dann jeweils im Chat ein X schicken; das ist besser als winken, weil wir immer nur ausgewählte Teilnehmer hier vorne auf unseren Kacheln sehen. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Leverkus, Sie haben das Wort.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Health Technology Assessment Outcome Research bei Pfizer. Bevor ich meine einleitenden Worte starte, möchte ich meine Kollegin und Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen – Ihre Erlaubnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, natürlich, Herr Leverkus, wir sind doch höflich. Das ist die Westerwälder Erziehung. Das merkt man jeden Tag. – Bitte.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Mein Name ist Agnes Kisser, ich arbeite in der Abteilung Health Technology Assessment Outcome Research bei Pfizer, und ich war verantwortlich für die Dossiererstellung zu Glasdegib.

**Herr Dr. Schefe (Pfizer):** Dann setze ich fort. Mein Name ist Jan Schefe, ich bin Medical Director bei der Firma Pfizer und leite als Facharzt für Hämatologie und Onkologie unter anderem den medizinischen Fachbereich Hämatologie in unserem Unternehmen.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Guten Tag zusammen! Mein Name ist Franz Alisch. Ich habe ebenso wie Herr Schefe einen medizinischen Hintergrund und bin als Medical bei Pfizer zuständig für Glasdegib. Damit würde ich an Herrn Leverkus zurückgeben.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Alisch. – Zunächst möchte ich kurz auf die wichtigsten Punkte der Nutzenbewertung eingehen und dann an Herrn Dr. Schefe übergeben,

wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, der eine medizinische Einführung in die Indikation gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Glasdegib ist ein Arzneimittel zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie, kurz AML, bei erwachsenen Patienten. Glasdegib wird in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin angewendet. AML ist nach den EMEA-Richtlinien ein seltenes Leiden. Glasdegib ist daher als Orphan Drug zugelassen. Trotz der Zulassung als Orphan Drug haben wir eine sehr gute Evidenzbasis. Grundlage der Bewertung ist eine randomisierte klinische Prüfung mit dem Komparator niedrig dosiertes Cytarabin. Die Studie hat eindrucksvolle Ergebnisse geliefert, die für die betroffenen Patienten hochrelevant sind. Dabei steht sicher das Gesamtüberleben an erster Stelle. Hier hat Glasdegib fast zu einer Verdopplung der Überlebenszeiten von einem Median von 4,3 auf 8,3 geführt. Dies bedeutet nach der IQWiG-Matrix einen erheblichen Zusatznutzen in der Nutzendimension Mortalität. Das Verzerrungspotential ist bei diesem Endpunkt sehr niedrig, und der Vorteil von Glasdegib ist robust; das haben mehrere Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen gezeigt. Es hat uns sehr gefreut, dass der G-BA in der schriftlichen Nutzenbewertung diese Robustheit bestätigt hat.

In der Dimension Morbidität zeigt sich insbesondere bei dem Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ein patientenrelevanter Vorteil. In punkto Sicherheit zeigen sich für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Glasdegib, obwohl Glasdegib eine Kombinationstherapie ist. Herr Scheffe wird später im Detail auf diese Dinge eingehen. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. In seiner Nutzenbewertung formulierte der G-BA einige Fragen. Diese Fragen haben wir in der Stellungnahme adressiert. Wir haben dazu unterschiedliche neue Daten vorgelegt, wir haben neue Analysen gefahren, und wir sind davon überzeugt, dass wir in der Stellungnahme diese Unsicherheit und Fragen klären konnten. Wir haben dargelegt, dass die Studiendaten robust sind, dass sie geeignet sind, den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Glasdegib zu belegen. – Ich darf nun an Herrn Dr. Scheffe übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Vielen Dank, Herr Leverkus. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte aus zeitlichen Gründen wirklich nur die absolut wichtigsten Punkte herausstellen. Die AML ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems, die rasch voranschreitet und unbehandelt innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tod führt. Auch wenn die AML spezifisch therapiert wird, bleiben die Langzeitüberlebensraten nicht zufriedenstellend: Nur ein Viertel der erwachsenen AML-Patienten ist fünf Jahre nach der Diagnose noch am Leben. Mit jährlich etwa 2.700 betroffenen Patienten in Deutschland ist die AML – wie Herr Leverkus schon gesagt hat – eine seltene Erkrankung, die insbesondere ältere Menschen betrifft. Der Altersmedian liegt bei etwas über 70 Jahren.

Die Therapie der Erkrankung erfolgt zumeist an spezialisierten hämatologischen Zentren, wobei die Wahl der Therapie entscheidend davon abhängig ist, wie gut der Allgemeinzustand



des Patienten ist. Sind die Patienten fit, belastbar und haben keine relevanten Nebenerkrankungen, behandelt man sie intensiv, das heißt mehrphasig und mehrmonatig. Leider ist circa ein Drittel aller Patienten aufgrund ihrer klinischen Präsentation nicht für eine solche intensive Therapie geeignet. Das sind zum Beispiel Patienten, die über 75 Jahre alt sind, die einen schlechten ECOG-Performancestatus haben oder bei denen signifikante Komorbiditäten von beispielsweise Herz oder Nieren bestehen. Genau für diese Patientengruppe, die nur in palliativer Intention behandelt werden kann, wird Glasdegib eingesetzt. Glasdegib ist in Europa seit Juni 2020 in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin für die Behandlung von neu diagnostizierter AML für erwachsene Patienten zugelassen, bei denen eine intensive Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt.

Kommen wir kurz zur Evidenzlage aus klinischer bzw. medizinischer Sicht: In unserer randomisierten kontrollierten internationalen Phase-II-Studie BRIGHT 1003, bei der erfreulicherweise mehr als 30 Prozent der Patienten aus Deutschland kamen, haben wir die Kombinationstherapie von Glasdegib und niedrig dosiertem Cytarabin mit niedrig dosiertem Cytarabin allein bei ebensolchen, nicht intensiv behandelbaren AML-Patienten verglichen.

Wie von Herrn Leverkus bereits erwähnt, hat die Hinzunahme von Glasdegib zu einer signifikanten und auch klinisch relevanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit geführt, nämlich von 4,3 auf 8,3 Monate. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug unter Glasdegib über 39 Prozent gegenüber nur 8 Prozent ohne Glasdegib. Ich möchte herausstellen, dass dieser erhebliche Zugewinn an Überlebenszeit nicht durch Abstriche bei Verträglichkeit oder Sicherheit erkaufte wurde, obwohl es sich bei Glasdegib um eine Add-on-Therapie handelt, die man zu dem niedrig dosierten Cytarabin hinzugibt. Das Sicherheitsprofil von Glasdegib war in der pivotalen Studie ausgeglichen. Man muss zugeben, dass es substanzspezifische Nebenwirkungen gibt. Hierzu gehören Übelkeit, Geschmacksstörungen und Muskelkrämpfe, welche sich jedoch in der Studie als klinisch beherrschbar gezeigt haben. Schwere Sepsen traten demgegenüber unter Glasdegib signifikant seltener auf.

Lassen Sie mich das Thema Transfusion separat ansprechen, das im Kontext der AML klinisch besonders relevant ist. Entweder durch die Krankheit selbst oder durch die Toxizität der AML-Therapie werden Transfusionen bei den meisten AML-Patienten notwendig und müssen häufig sogar regelmäßig erfolgen. Die Durchführung von Transfusionen ist für Patienten zeitaufwendig, sie ist belastend, und sie ist auch potenziell nebenwirkungsträchtig. Mit Glasdegib – das ist für uns eine gute Nachricht für die Patienten – konnten in unserer Studie die monatlich benötigten Transfusionen beinahe halbiert werden – von 8,1 auf 4,8 Transfusionen im Schnitt pro Monat. Auch eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit wurde mit Glasdegib signifikant häufiger erreicht. Somit gewinnt der Patient durch die Glasdegib-Therapie also wertvolle zusätzliche Zeit, die er zu Hause und nicht in der Klinik oder Arztpraxis verbringt, was nicht nur in der aktuellen Pandemie, sondern auch ganz generell ein wichtiger Vorteil ist.

In der Gesamtschau hat Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin klinisch beträchtliche Vorteile für nicht intensiv behandelbare AML-Patienten gezeigt. Dem stehen aus unserer Sicht keine relevanten Nachteile in der Verträglichkeit und Sicherheit entgegen, die diesen klinischen Nutzen einschränken. Wir freuen uns nun auf Ihre Fragen und die Diskussion. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Herrn Leverkus und Herrn Scheffe für diese Einführung. – Meine erste Frage, bevor wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde

eintreten, geht primär an die Kliniker. Wir haben jetzt mehrfach gehört, dass das Anwendungsgebiet für Patienten, die nicht für eine Standardinduktionstherapie infrage kommen, begrenzt ist. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Zusammensetzung der Patientenpopulation in der vorliegenden Studie? Da gibt es doch einige Differenzieren. Zweiter Punkt: Sind aus Ihrer Sicht die Ergebnisse auch auf jüngere Patienten unter 55 Jahren, auch wenn wir gehört haben, dass der Median bei deutlich über 70 Jahren liegt, übertragbar, die nicht für eine Standardinduktionstherapie infrage kommen? – Das ist der erste Punkt.

Ein zweiter Punkt: Wir haben hier die Kombination mit LDAC. Wie beurteilen Sie den Stellenwert des Komparators LDAC bezogen auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext? Das wäre etwas, was mich interessieren würde. – Herr Wörmann hat sich dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde gern mit dem ersten Teil der Frage anfangen, nämlich der Frage, ob es auch für jüngere Patienten relevant ist. Die Grundfrage bei der akuten myeloischen Leukämie ist, ob ein Patient für eine kurative Therapie fit ist, und das ist keine altersbedingte Frage, sondern die Frage ist: Machen wir eine Therapie in kurativer Intention oder können wir das nicht machen? Kurative Intention bedeutet eine Induktionstherapie, und da liegt die Sterblichkeit – je nach dem, welche Gruppe man hat – zwischen 5 und 10 Prozent. Häufig schließt sich dann eine allogene Stammzelltransplantation an. Auch das ist eine belastende Therapie, und diese Frage muss am Anfang geklärt werden. Dann bleibt eine substanzielle Gruppe von Patienten übrig. Das sind vor allem die älteren, aber es sind auch Patienten mit schwerer Komorbidität, bei denen wir mit den Patienten entscheiden, dass diese Therapie in kurativer Absicht nicht vertretbar ist oder mit einem nicht vertretbaren Risiko einhergeht, und das ist wiederum eine patientenrelevante Frage. Es ist nicht immer vorhersehbar, wie sich der Patient entscheidet. Es kann einen 80-Jährigen geben, der gerade aus der Schweiz kommt und in den Alpen gewandert ist, der nicht verstehen kann, dass wir nicht in kurativer Intention arbeiten. Deshalb ist die deutliche Betonung, dass wir von dem Alter gerne weg möchten. Da gibt es einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Sie haben die Studie hier gesehen, die Vergleichsarme mit dem niedrig dosierten Ara-C, da ist die Überlebenszeit sehr kurz. Das ist ein Vierteljahr und nicht viel mehr. Das heißt, da ist ein großer Bedarf an neuen Arzneimitteln, und in diese Lücke passt Glasdegib hinein.

Die zweite Frage, die Sie stellen, ist: Was machen wir sonst bei diesen Patienten? Ja, niedrig dosiertes Ara-C gehört zu einem der Standards. Christoph Röllig hat gerade die „Oncopedia“-Aktualisierung der akuten myeloischen Leukämie betreut. Das wird diese Woche noch online gehen, dann können es alle nachlesen. Wir empfehlen niedrig dosiertes Ara-C in dieser Gruppe, aber wir empfehlen auch hypomethylierende Agenzien, zum Beispiel Decitabin und Azacitidin. Das ist für die Krankenkasse nicht die Lieblingsdiskussion, weil es erheblich teurer ist, aber es ist eine wirksame Option. Das heißt wir haben im Standard zwei Möglichkeiten, nämlich die hypomethylierenden Agenzien oder niedrig dosiertes ARA-C. Ich weiß nicht, wie wir vorgehen wollen, ob vielleicht leitlinienmäßig jetzt Herr Röllig geeignet wäre oder von der Versorgung Herr Bullinger zuerst reingehen möchte. Vielleicht sollte ich im Vergleich zu dem, was wir eben beim Mammakarzinom diskutiert haben, noch erwähnen: Es ist eine gezielte Therapie, eine Hedgehoc-Inhibitortherapie, aber sie erfordert keine molekulare Diagnostik, sondern das ist wirklich eine klinische Indikationsstellung. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Mir ist es egal, wer zuerst antworten möchte. Herr Bullinger.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité):** Ich würde Herrn Professor Röllig den Vorrang lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Herr Röllig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Vielen Dank. – Eigentlich kann ich nur ergänzen, was Herr Wörmann gesagt hat. Aus meiner Sicht ist die Patientenpopulation, die in der Studie untersucht worden ist, repräsentativ für die Patienten, von denen Bernhard Wörmann gesprochen hat, die wir als nicht geeignet für eine intensive Chemotherapie ansehen. Das heißt, die Kriterien für den Einschluss, die hier gewählt worden sind, sind Kriterien, mit denen die meisten Kliniker übereinstimmen würden, um Patienten zu definieren, die nicht für eine intensive Therapie infrage kommen. Schaut man sich das Outcome im Vergleichsarm mit dem niedrig dosierten Cytarabin an, muss man vermuten, dass die eingeschlossenen Patienten tendenziell eher in die unfittere Ecke der unfitten Patienten gehen und dass möglicherweise die Gesamtergebnisse bei einer anderen Patientenpopulation sogar etwas besser gewesen sind. Nichtsdestotrotz ist die Risikoreduktion, wie das eben schon dargelegt worden ist, durch die Hinzunahme von Glasdegib sehr deutlich, was uns einen Hinweis auf die Wirksamkeit der Substanz gibt. Ansonsten kann ich nur das bestätigen, was Bernhard Wörmann schon sagte. Cytarabin in niedriger Dosierung ist eine der Standardoptionen im zugelassenen Feld für diese Patientengruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röllig. – Dann jetzt Herr Professor Bullinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité):** Es ist immer einfach, am Schluss zu reden, da kann man den anderen zustimmen. Ich sehe das genauso. Das ist eine repräsentative Patientengruppe, die wahrscheinlich eher noch – wie Herr Röllig gesagt hat – die Unfitteren eingeschlossen hat. Ich glaube, über 50 Prozent der Patienten hatten einen Performancestatus von 2, also einen sehr schlechten Performancestatus. Was man auch noch sagen muss, was hier vielleicht gut pass, ist: Viele der Patienten haben vorausgehend eine Erkrankung, häufig in Form des myelodysplastischen Syndroms, das häufig mit einer demethylierenden Substanz vorbehandelt wurde. Das ist meistens nicht die Kohorte, bei der man unbedingt dann noch eine demethylierende Substanz, also Azacitidin oder Decitabin für die AML einsetzen wird und gerade wenn man in so einer Situation zu low dose Ara-C noch eine zusätzliche Substanz, hat man sicherlich eine Kohorte, die von einer solchen Kombination ganz besonders profitieren kann. Also, es gibt einen hohen medizinischen Bedarf, gerade für die Patientenpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Jetzt habe ich Frau Teupen, PatV, dann Herrn Kulig von der FB Med und Frau Müller von der KBV. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Rationale, wieso Sie keine Daten zur Lebensqualität bzw. zur Morbidität erhoben haben, und eine Frage an die Kliniker aus Ihrer Perspektive der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit bzw. Reduktion. Wie sehen Sie das aus Ihrer praktischen Erfahrung, oder haben Sie vielleicht Erfahrung mit Lebensqualität und Morbidität, was da besonders ist? – Das wären meine zwei Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wir beginnen mit dem pU, wieso keine LQ-Daten, dann an die Kliniker Transfusionsreduktion oder -unabhängigkeit. Darauf hatte ich gewartet. Dazu hätte spätestens Herr Kulig nachgefragt. Damit werden wir uns jetzt etwas länger beschäftigen. – Bitte schön, pU, Herr Alisch.

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Ich würde auf den ersten Teil der Frage bezüglich der Lebensqualität eingehen. Die Studie ist als Phase-I/II-Studie geplant worden. In diesem Studienkonzept werden keine Lebensqualitätsdaten erhoben, weil es noch eine sehr frühe Phase der Studienentwicklung ist. Wir haben quasi, wie Sie bereits gesagt haben, keine Lebensqualitätsdaten erhoben, wir haben aber durchaus Hinweise aufgrund unserer Endpunkte darauf, dass die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie nicht verschlechtert wird. Das ist zum einen die Transfusionsunabhängigkeit, auf die wir im zweiten Teil der Frage eingehen, das Verlängern des Gesamtüberlebens – das haben wir bereits im Eingangsstatement gehört –, dass wir trotz einer zusätzlich gegebenen Substanz, einer wirksamen Substanz, keine Verschlechterung im Sicherheitsprofil aufweisen können, sodass wir konstatieren können: Es gibt keine Hinweise auf eine schlechtere Lebensqualität aufgrund der Endpunkte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Antwort. – Herr Professor Wörmann zur Transfusionsunabhängigkeit – vermute ich mal. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, es geht um die Frage der Lebensqualität. Wir haben das auch in der Stellungnahme angemerkt. Grundsätzlich denken wir nicht, dass die Durchführung einer Phase-I/II-Studie eine Kontraindikation gegen die Erhebung von Lebensqualitätskriterien ist. Es gibt inzwischen Studien, die das schaffen. Es ist trotzdem so, dass wir hier für Patienten die Kombination haben. Wir haben keine intravenöse Therapie, wir haben das low Ara-C, das kann subkutan gegeben werden, und wir haben eine orale Therapie. Das schafft für Patienten eine Unabhängigkeit von Arzt und Praxen, was nicht nur in Corona-Zeiten relevant ist. Insofern: Ja, indirekt, glaube ich, können wir daraus schließen, dass auch Transfusionsunabhängigkeit, wo man nicht alle zwei oder vier Wochen Erythrozytenkonzentrate braucht, für Patienten ein Stück Lebensqualität ist, wo sie einmal vom Ort der Behandlung etwas entfernter sein können. Das ist allerdings Indirektologie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Damit müssen wir uns dann zufrieden geben. – Jetzt haben wir Herrn Kulig, bitte, dann Frau Müller und Frau Ludwig von der GKV. – Herr Kulig, FB Med.

**Herr Kulig:** Ich habe zwei Fragenkomplexe, einmal noch eine kurze Rückfrage zur Stellungnahme zum Studienablauf und dann, wie gesagt, auch zur Gabe von Transfusionen. Patienten, die keine Studienmedikation erhielten – da haben Sie jetzt in der Stellungnahme klargestellt, dass die Patienten mit Cytarabin, also im Vergleichsarm, auch diejenigen waren, die nicht weiterbeobachtet, früh zensiert wurden. In der Glasdegib-Gruppe haben Sie das nicht so klar beantwortet. Da ist immer noch nicht klar, ob das wirklich die Patienten waren, die keine Therapie haben oder aus anderen Gründen eine Weiterbeobachtung nicht mehr wollten. Ich frage das vor dem Hintergrund: Diese Langzeitverfolgung der Gesamtmortalität wurde erst später im Studienprotokoll aufgenommen, also nachdem die Patienten schon eingeschlossen waren. Es wäre wirklich die Frage: Sind diese frühen Zensierungen im Glasdegibarm auch diejenigen Patienten, die keine Therapie erhielten, oder sind das nochmals andere Patienten,

die hier früh zensiert wurden? Und wie könnten dann diese anderen überhaupt nachbeobachtet werden? – Das ist die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kisser dazu vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Die Frage bezieht sich auf die frühen Zensierungen, die bei der Erhebung der Gesamtmortalität gesehen wurden. Wir haben das in unserer Stellungnahme ausgeführt. Es gibt im Glasdegibarm vier frühe Zensierungen. Dabei handelt es sich um drei Patientinnen und Patienten, die eine weitere Nachbeobachtung verweigern, also ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, und ein Patient war lost to Follow-up. Im LDAC-Arm haben wir zwei früh zensierte Patienten. Dabei handelt es sich ebenfalls um Patienten, die eine weitere Nachbeobachtung verweigert haben. Das sind aber dieselben Patienten, die randomisiert, aber nie behandelt wurden.

**Herr Kulig:** Genau, für den Cytarabinarm ist das klar, aber sind das im Glasdegibarm auch die Patienten, die keine Behandlung bekommen haben? Das haben Sie auch ausgeführt, das ist immer noch nicht klar.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Das sind sie eben nicht. Die drei Patienten, die im Glasdegibarm randomisiert, aber nie behandelt wurden, wurden tatsächlich für die Gesamtmortalität weiterbeobachtet.

**Herr Kulig:** Okay. Obwohl das eigentlich erst im Studienprotokoll aufgenommen wurde nach der Rekrutierung, also eigentlich hätte nicht sein können, aber gut, wenn Sie es sagen.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Diese drei wurden weiter verfolgt, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweiter Teil Ihrer Frage, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Ja, was Sie eben schon angesprochen haben, die Entscheidung, ob ein Patient in die Unfit-Population kommt, also intensive/nicht intensive Chemotherapie. Herr Wörmann hat eben gesagt, das Alter ist nicht das Entscheidende. Das haben wir auch adressiert. Ich könnte mir aber trotzdem ein Beispiel vorstellen. Ein jüngerer Patient, 58-jährig oder so etwas, ECOG-Status 2 wäre laut Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen und somit mit nichtintensiver Chemo behandelt worden. Sie haben in der Stellungnahme gesagt, dass das vor dem Screening-Prozess mit den Patienten und den Ärzten entschieden wurde. Da hätte ich eine Auswahl erwartet und hätte dann eigentlich gesehen: Okay, so und so viele Patienten sind gescreent worden, und von denen sind soundso viele im nichtintensiven Chemotherapiearm und die anderen waren dann doch für die intensive Chemotherapie geeignet, aber es sind alle Gescreenten eingeschlossen worden. Sie haben noch eine Einwilligungserklärung nachgeliefert, indem Sie den Prozess so beschreiben. Allerdings ist diese aus 2016, 2015, das ist nicht so ganz klar, datiert, also eigentlich nach der Rekrutierung, die von Anfang 2014 bis Oktober 2015 stattfand. Jetzt habe ich die Frage: Fand dieser Prozess statt, und warum sind von diesen Gescreenten alle eingeschlossen worden? Oder sind mehr gescreent und einfach nicht angegeben worden? Dieser Entscheidungsprozess ist weiterhin unklar für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Scheffe vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Kulig, ich versuche erst einmal, das aus medizinischer Sicht zu adressieren, gegebenenfalls müsste Frau Kisser dann aus methodischer Sicht ergänzen. – Mir ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Einschlusskriterien für die Studie notwendig, aber nicht hinreichend waren. Herr Wörmann hat das aus klinischer Sicht, finde ich, sehr gut illustriert. Primär ist der Patient ein AML-Patient, und primär ist das ärztliche Gespräch mit dem Patienten darauf fokussiert, dass man miteinander eruieren muss: Ist eine Kuration, die ausschließlich durch eine intensive mehrphasige Chemotherapie erreichbar ist, bei diesem Patient durchführbar und vom Patienten gewünscht oder nicht? In dem Moment, in dem eine solch intensive und kurativ intendierte Therapie nicht möglich ist, ist es möglich, in einem zweiten Schritt Studienoptionen zu erwägen, die eine palliative Therapie prüfen. Das ist im Grunde genommen die Sequenz, sodass den klar im Studienprotokoll definierten Einschlusskriterien noch ein deutlich elaborierter Prozess vorweggeht, der die Professoren Röllig und Bullinger im Alltag stark beschäftigt. Es gibt verschiedene Scoring-Systeme und auch verschiedene Herangehensweisen, die partiell versuchen, dies zu objektivieren, aber am Ende ist das eine sehr patientenindividuelle Entscheidung. – Ist das für Sie ausreichend als Antwort, Herr Kulig?

**Herr Kulig:** Also, klinisch, glaube ich, gibt es gar keine Diskussion darum, dass das abläuft. Das war bisher nicht abgebildet und, wie gesagt, die Nachfrage ist, es ging aus den gescreenten und nicht gescreenten Patienten oder eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen nicht hervor, ob so ein Prozess und in welchem Ausmaß so eine Auswahl stattfindet. Das war eher die Frage; also weniger, dass das klinisch sinnvoll ist und abläuft. Aber man konnte bisher aus den Unterlagen nicht ersehen, dass so ein Prozess stattgefunden hat, auch aus den nachgereichten Angaben zum Informed consent. Wenn Sie schreiben „Nachscreening“, hätte ich erwartet, dass soundso viele Patienten nach dem Screening-Prozess nicht infrage kommen, und das ist nicht abbildbar. – Okay, aber erst mal so weit danke.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Gestatten Sie, Herr Vorsitzender? – Herr Kulig, hier nur die kurze Ergänzung: Dieses Screening hat sozusagen vor dem Einschluss in die Studie stattgefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Kulig:** Gut. In Ihren Unterlagen stand „nach“, okay. – Wie gesagt, der dritte Komplex ist noch wichtig: Gabe von Transfusionen. Es gab im Studienprotokoll Vorschläge. Es war beschrieben, bei welchen Gegebenheiten Transfusionen verabreicht werden sollten. Es sollten auch die zentrumsspezifischen Guidelines eingehalten werden. Es ist klinisch nachvollziehbar, dass es nicht nach starren Regeln ist, dass es auch auf das Befinden des Patienten ausgerichtet ist. Da ist jetzt meine Nachfrage sowohl an Sie, den pharmazeutischen Unternehmer, als auch die klinischen Experten: Ist eine offene Studie mit zentrumsspezifischen Vorgehensweisen – – Wir haben relativ kleine Fallzahlen, auch bei den Zentren ist das nicht balanciert. Die Frage, die wir uns gestellt haben: Wie können sich solche subjektiven lokalen Faktoren, auch in Kenntnis der Gruppenzuteilung, möglicherweise auf die Verabreichung von Transfusionen und damit die Ergebnissicherheit von Endpunkten, die diese Transfusionsgaben als Komponente haben, auswirken? Vorstellbar könnten wir schon sehen,

dass eine Verabreichung von Transfusionen, wie gesagt, beeinflussbar ist, nicht, um das eine oder andere Produkt zu bevorzugen, aber vielleicht sehen Patienten, okay, sie haben die Vergleichstherapie, die möglicherweise nicht so effektiv ist. Will ich dann doch vielleicht eher eine Transfusion haben, vielleicht auch so ein bisschen turn flash oder Wohlbefinden und auf der anderen Seite in Erkenntnis des neuen Wirkstoffes: Bin ich doch abwartender, da Transfusionen nicht ohne Risiken sind? Also, könnte man sich vorstellen, dass diese Faktoren Einfluss hat? Im Anschluss an die klinischen Experten: Wir haben schon gesagt, es sind leider keine Lebensqualitätssymptome erhoben, gerade auch im palliativen Setting, in dem wir hier eher sind. Welcher Zeitraum wird hier für eine Transfusionsfreiheit als relevant angesehen? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Jetzt habe ich Herrn Leverkus, Frau Kisser für den pU und Herrn Wörmann von den Klinikern, der sich als Erster gemeldet hat. – Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Hat sich erledigt, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Leverkus, es ist nicht angekommen.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Hat sich erledigt, ich würde an Frau Kisser weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann Frau Kisser, bitte.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Ich wollte auf die Anmerkung zur regionalen Variabilität bei der Verabreichung von Transfusionen eingehen. Natürlich gab es im Studienprotokoll Leitlinien. Es sollten die Praxisleitlinien der Studienzentren befolgt werden. Aber es gab auch Empfehlungen im Studienprotokoll, die die Gabe der Transfusionen indizieren soll, also für die Indikationen der Gabe der Transfusion. Wir denken aber, dass die lokale Praxis einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat, einfach aus dem Grund, dass wir viele Studienzentren haben, die jeweils nur eine kleine Anzahl an Patienten eingeschlossen haben. Die 38 Studienzentren haben jeweils nur einen bis acht Patienten eingeschlossen. Nur zehn Zentren hatten zwischen fünf und acht Patienten eingeschlossen. Deshalb hat die jeweilige lokale Praxis in einem Zentrum einen geringen Einfluss. Was wir auch geprüft haben, ist, ob es Subgruppeneffektmodifikationen nach Regionen gibt, und auch da haben wir keine Effektmodifikationen zwischen Europa und den nordamerikanischen Zentren gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kisser. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vielleicht anfangen. Ich glaube, grundsätzlich, Herr Kulig, können wir das nicht völlig von der Hand weisen. Theoretisch ist es denkbar, dass ein Patient, der weiß, dass er im Verumarm ist und sagt, ich habe das neue Präparat, ich warte jetzt noch ein paar Tage, ob ich mich transfundieren lasse. Ich glaube, in der Realität hat das aus zwei Gründen relativ wenig Einfluss. Der eine Punkt ist: Es handelt sich in der Tat um ein älteres Patientenkollektiv, die die Anämie in der Regel spüren. Deshalb hat sich für ähnliche Erkrankungen wie das myeloplastische Syndrom der Begriff des gefühlten Hämoglobinwertes eingebürgert. Der Patient weiß, wenn er eine Treppe noch gut schafft, dann ist der Hb in einem Bereich, der akzeptabel ist, und wenn er zwischendurch stehenbleiben muss, ist das für ihn nicht mehr akzeptabel. Das sage ich deshalb so deutlich, weil wir dasselbe bei Luspatercept diskutiert haben. Da, glaube ich, haben wir schon akzeptiert, dass Transfusionshäufigkeit ein

patientenrelevanter Endpunkt ist. Die Brücke hier ist, wie Herr Bullinger schon ausführte: Ein Teil dieser Patienten hat eine Vorphase eines myeloplastischen Syndroms und ist damit relativ erythrozyten- also anämieerfahren und auch EK-transfusionserfahren. Ich sehe Ihren Punkt theoretisch, praktisch hätte ich gesagt, dass es keinen großen Einfluss haben würde. Ich würde mir aber gerne von Herrn Bullinger und von Herrn Röllig widersprechen lassen; wenn sie sich trauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte damit beginnen? – Herr Bullinger, widersprechen Sie, zumindest Herrn Wörmann, und dann kann Dresden nachschießen.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité):** Ich würde Herrn Wörmann nie widersprechen. Ich gebe ihm recht, mit 100-prozentiger Sicherheit kann man es nicht von der Hand weisen. Auf der anderen Seite könnte man auch argumentieren, gerade wenn Sie von der ärztlichen Seite kommen, wenn der Arzt weiß, dass der Patient im Verumarm ist, will er, dass es dem Patienten eher gut geht; dann würde er ihn vielleicht trotzdem häufiger transfundieren. Ich glaube, da kann man in beide Richtungen denken. Aber ich glaube, die überzeugenden Daten im Hinblick auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens lassen vermuten, dass in einem wirklich signifikanten Teil der Patienten die Erkrankung einfach durch die Hinzunahme von Glasdegib besser kontrolliert ist und dementsprechend dadurch die Transfusionshäufigkeit reduziert wurde. Das wäre somit der härteste Faktor für mich, zu sagen, dass da höchstwahrscheinlich ein Bias keine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Bullinger. – Bitte schön, Herr Röllig.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Ich kann allenfalls noch ergänzen, dass die Entscheidung, eine Transfusion durchzuführen, nicht alleine vom Patienten getroffen wird, sondern dass die Zentren relativ klare Transfusionstrigger haben und die Patienten häufig darauf hinweisen, dass man, wenn Symptome gegeben sind, transfundiert; ansonsten sich tendenziell eher an diese Trigger hält. Die sind zwischen den Zentren in einem ähnlichen Bereich, sodass ich denke, dass dadurch Verzerrungspotential eher gering ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röllig. – Dann habe ich noch mal Herrn Scheffe, danach hätte Frau Müller von der KBV das Fragerecht und Frau Ludwig von der GKV. – Herr Dr. Scheffe noch mal, bitte.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Nur eine kleine Ergänzung aus medizinischer Sicht des pharmazeutischen Unternehmens zur Frage der Transfusion und Operationalisierung bzw. potenziellen Verzerrung: Wir haben bei Glasdegib eine Add-on-Therapie. Aus unserer Sicht und gemäß der Kommunikation mit den Investigatoren ist im konkreten Fall eine Add-on-Therapie immer etwas, was eher suggeriert, dass es mehr Toxizität verursacht, sodass wir das eher als einen Faktor sehen, der zuungunsten einer eher durchgeführten Transfusion bezüglich Glasdegib und dem Interventionsarm zu interpretieren ist. Darüber hinaus ist aufgrund der Biologie nicht zu erwarten, dass Glasdegib kurzfristig eine transfusionsbedürftige Anämie kompensieren kann, und last, but not least – Herr Bullinger hat es erwähnt – ist die Anämie in dem Kontext dieser Patienten und dieser Therapie etwas, was größtenteils nicht direkt durch eine Toxizität der Therapie, sondern durch eine bessere Kontrolle der AML positiv beeinflusst werden kann. – Das sind die drei Punkte, die ich ergänzen wollte. – Vielen Dank.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe als Erstes eine kurze Nachfrage zur Transfusionsunabhängigkeit, dann hätte ich noch eine allgemeine Frage an die Kliniker. Ich würde die gern hintereinander stellen, wenn das möglich wäre.

Die Transfusionsunabhängigkeit wurde sehr ausführlich diskutiert, vielen Dank. Erst die Frage an den pU: Wie viele Transfusionen haben die Patienten in der Studie im Schnitt erhalten? Einfach, dass Sie es noch mal kurz darlegen, damit wir wissen, wovon wir reden, wenn wir Transfusionsunabhängigkeit bewerten.

Die zweite Frage ist: Welche Relevanz haben diese Transfusionen bei der AML, gerade vor dem Hintergrund – wir hatten es auch bei Luspatercept diskutiert –, des Aufwandes und der auch unter Glasdegib immer noch begrenzten Lebenserwartung? Die ist für diese Patienten deutlich unter einem Jahr. Das ist die Frage zur Transfusionsunabhängigkeit.

Dann habe ich eine Frage allgemein an die Kliniker. Sie haben ausgeführt, dass LDAC und hypomethylierende Substanzen als Therapieoptionen infrage kommen. Sie haben ausgeführt, dass derzeit die DGHO-Leitlinie aktualisiert wird. Das wusste ich nicht, diese Frage zur alten von 2019 stelle ich also nicht. Jetzt ist meine Frage: Wie sehen Sie insgesamt den Stellenwert von Glasdegib Add on zu LDAC in der Erstlinientherapie der AML unfitter Patienten, sowohl im Vergleich zu LDAC alleine – gut, da haben wir einen sehr deutlichen OS-Vorteil; ich denke, das ist bereits klar beantwortet – und im Vergleich zu den hypomethylierenden Substanzen? Das wurde in der Stellungnahme kurz angerissen, zumindest von der DGHO. Es werden auch Off-label-Kombinationen von Venetoclax, ich glaube, sowohl mit LDAC als auch mit Azacitidin eingesetzt. Das ist natürlich nicht zugelassen, aber wie sehen Sie da den Stellenwert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als Erstes hat sich Herr Scheffe vom pU auf die Frage gemeldet, und dann müssten wir die Kliniker befragen. – Herr Scheffe, bitte.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich glaube, Frau Müller, das ist eine kurze Antwort von meiner Seite. Zu den Transfusionsraten pro Monat – das hatte ich im Eingangsstatement angerissen, deshalb darf ich antworten: Das waren im Kontrollarm mit low dose Ara-C 8,0 Transfusionen im Durchschnitt pro Monat und im Interventionsarm mit Add-on Glasdegib 4,8. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei Sie im Eingangsstatement noch gesagt hatten: Und damit hat sich das halbiert. Da habe ich mir gedacht, na ja, wenn die Hälfte zwischen 8 und 4,8 ist, dann waren Sie auf einer anderen Schule; nur damit Sie sehen, dass der Jubilar bei Ihrer Einführung rege am Zeitgeschehen teilgenommen hat. Das klären wir nachher noch im Protokoll. Aber 4,8 versus 8 waren die Werte, die Sie genannt haben. Jawohl.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Sehen Sie uns die kalkulatorische Schwäche bitte nach, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut, ich bin Jurist und wie man gemeinhin sagt: iudex non calculat. Aber das ist so offenbar, dass man es auch als älterer Herr noch merkt, auch zu Beginn des neuen Jahres, wo man noch frisch und tatendringig ist. – Herr Wörmann zum

Rest. Herr Wörmann, Sie merken, wir kommen so langsam auf Touren. Mir hat eben sehr gut gefallen, eine Phase-II-Studie ist keine Kontraindikation zur Erhebung von Lebensqualität. Das schreibe ich in meine Memoiren als Spruch des Tages von Wörmann. Das war noch besser als das eben beim Mamma-Ca. – Bitte, Herr Wörmann, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will jetzt nicht behaupten, dass ich mich auf die Memoiren freue.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, das wird übel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt von Frau Müller, kurze Zusammenfassung: Transfusionsunabhängigkeit ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Das wurde am Anfang kurz erwähnt: nicht zum Arzt zu müssen, weniger Kontrolle und mehr Lebensqualität mit mehr Mobilität. Das würden wir kurz gefasst trotz aller hier diskutierten methodischen Fragen so sehen.

Die zweite Frage ist: Wo setzen wir zurzeit die Kombinationstherapie low dose Ara-C und Glasdegib im Algorithmus? In unserem Wunschalgorithmus setzen wir jetzt an die erste Stelle Azacitidin und Venetoclax. Das ist ein Problem, weil es bisher dort nicht zugelassen ist, aber die uns bisher vorliegenden Daten – auch gut publiziert – zeigen uns, dass dabei möglicherweise für diese Gruppe von Patienten die besten Überlebensraten herauskommen. Bei dem, was wir jetzt haben, würden wir zum jetzigen Zeitpunkt, wenn wir Venetoclax herausnehmen, drei Optionen gleichwertig sehen: Das eine wären hypomethylierende Agenzien. Gerade hat Herr Bullinger sehr richtig darauf hingewiesen, dass ein Teil damit Vorerfahrung hat; für die würde das dann nicht qualifizieren. Dann gibt es die Alternative low dose Ara-C, und dann würden wir heute low dose Ara-C nicht mehr als Monotherapie in dieser Gruppe geben, sondern das mit Glasdegib kombinieren, weil die Daten zu low dose Ara-C zu schlecht sind und vielleicht gerade noch etwas oberhalb vom Placeboarm liegen würden. Wenn Venetoclax zugelassen wird/würde, könnte man low dose Ara-C mit Venetoclax kombinieren, gerade bei denen, die schon HMA, also Decitabin oder Azacitidin gesehen haben. Das wäre unser jetziger Vorschlag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe gesehen, Herr Röllig, Sie haben genickt, also Sie unterstreichen das, was Herr Wörmann gerade gesagt hat.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Jawohl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Bullinger, noch Ergänzungen dazu? – Keine. Er scheint raus zu sein. – Dann, Frau Müller, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank, deshalb hatte ich auch nach Venetoclax gefragt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir Frau Ludwig, GKV, dann Frau Holtkamp, PatV. – Frau Ludwig, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum einen, ob Sie auch die Datenzahlen dafür haben, wie viele Patienten überhaupt in beiden Studienarmen zum Beispiel über 24 Wochen beobachtet wurden? Es geht hier auch um das Thema Transfusionsfreiheit, das wir jetzt in anderer Sache

sehr ausführlich diskutiert haben, ob Sie uns sagen können, wie viele Patienten in den Studien überhaupt so lange Beobachtungszeiten hatten. – Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist auch eine Frage zu Daten, und zwar zum Thema Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Im Glasdegibarm haben Sie die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse gewertet, die beide Wirkstoffe absetzen mussten. Uns würden auch Zahlen interessieren, wie viele Patienten einen der Wirkstoffe absetzen mussten, ob Sie uns diese Zahlen auch nachliefern könnten. – Dann habe ich noch eine kurze Frage an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. – Dann machen wir zuerst den pU, Beobachtungszeit und Therapieabbrüche wegen UE und dann Herausrechnen derjenigen, die nur einen Wirkstoff abgesetzt haben. – Herr Dr. Scheffe, bitte.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich glaube, Frau Kisser würde diese Frage gerne beantworten, wenn das für Sie in Ordnung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, das ist für mich egal, Sie standen bei mir vorne auf dem Zettel; ich weiß nicht, wie Sie darauf gekommen sind. – Frau Kisser, bitte.

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Die Frage nach der Beobachtungszeit geht vor allem in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeit. Dazu muss man sagen, dass die Transfusionen nur während der Behandlungsphase erfasst wurden. Das heißt, wir haben eine mediane Behandlungsdauer im Glasdegibarm von 83 Tagen und von 41 Tagen im LDAC-Arm. Die Beobachtungsdauer für OS war deutlich länger, weil ein entsprechendes Follow-up nach Abbruch der Behandlung weitergegangen ist. Aber für die Transfusionen ist die Behandlungsdauer relevant.

Bei der zweiten Frage ging es um den Therapieabbruch bei nur einer Behandlung. Im Glasdegib- und LDAC-Arm gab es die Möglichkeit, auch Glasdegib abzusetzen und nur mit LDAC weiterzumachen. Diese Daten können wir Ihnen gerne nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Jetzt hatten Sie noch einen zweiten Teil, Frau Ludwig, an die Kliniker.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe noch eine kurze Rückfrage. Sie haben jetzt die mediane Behandlungszeit bezüglich der Therapiedauer angesprochen. Aber uns würden genaue Zahlen interessieren, wie viele Patienten jeweils eine Behandlungsdauer von 24 Wochen erreichten, also nicht nur den Median. Ob Sie uns die Zahlen auch noch nachreichen könnten? Wäre das möglich?

**Frau Dr. Kisser (Pfizer):** Ja, wir können diese Zahlen nachreichen. Die Frage ist, ob wirklich der Zeitraum von 24 Wochen entscheidend ist oder eben acht Wochen, zwölf Wochen, 16 Wochen entsprechend zu den Transfusionsunabhängigkeitsdaten, die wir vorgelegt haben.

**Frau Dr. Ludwig:** Für uns wären die längeren Zeiten von Interesse. – Dann hatte ich noch eine Frage an die Kliniker. Kann ich direkt weitermachen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Frau Dr. Ludwig:** An die Kliniker haben wir die Frage: Es sind nur relativ geringe Patientenzahlen. Wir haben 116 Patienten insgesamt und nur ein Drittel davon im Vergleichsarm. Bei dieser Erkrankung handelt es sich schon ein wenig um eine heterogene Patientengruppe. Wie schätzen Sie das Verzerrungspotenzial aufgrund dieser geringen Patientenzahlen ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann beginnen, das zu beantworten. Ja, wir sehen ein Verzerrungspotenzial; das haben wir auch geschrieben. 38 Patienten sind eine kleine Gruppe, ein relativ heterogenes Potenzial. Auf der anderen Seite finden wir es toll, dass man versucht hat, in dieser schwierigen Gruppe, kurze Lebenserwartung, auch bei den älteren und alten Patienten eine Randomisierung zu machen. Insofern möchten wir das nicht ganz so negativ darstellen. Wir finden es wirklich hoch lobenswert, dass man hier eine randomisierte Studie macht. Es ist keine Selbstverständlichkeit, für Orphan Drugs bei alten Patienten überhaupt den Aufwand einer solchen Studie zu machen. Also, die Antwort an Sie: Ja, da ist ein Verzerrungspotenzial. Trotzdem ist es für uns phantastisch, dass wir diese Daten überhaupt haben, gerade weil man mit diesen Patienten reden und sie aufklären muss, ihnen sagen muss: Wir heilen dich nicht mehr, aber wir haben diese Option und können das durch Daten einer randomisierten Studie belegen. Das hat für uns einen hohen Wert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen? – Herr Professor Bullinger.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité):** Ich würde dem zustimmen, was Herr Professor Wörmann gesagt hat. Wenn man sich die Charakteristika der Patienten genauer anschaut, entspricht zum Beispiel das Risikoprofil, auch das zytogenetische Risikoprofil, was das Outcome bei Leukämie hauptsächlich praktisch bedingt, genau dem, was wir in der Patientenpopulation erwarten würden. Es gibt keinen Bias zwischen den beiden Gruppen, auch wenn sie klein sind. Da sehen die Daten ganz gut aus, was das anbelangt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Dann frage ich Frau Ludwig: Frage beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig:** Ja, alles klar, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Einige Fragen, die ich hatte, haben sich jetzt in der Diskussion teilweise geklärt; deshalb würde ich mich auf die Rückfragen beschränken. Einmal hatte ich in der Stellungnahme der DGHO gelesen, dass Sie einige Schwächen der Studie betont haben. Aber ich verstehe Sie richtig, Herr Professor Wörmann, dass Sie das jetzt etwas relativieren und den Wert dieser Erhebung doch auch betonen. – Ich habe eine Frage an Herrn Bullinger. Sie hatten darauf hingewiesen, dass viele Patienten schon vorab ein MDS hatten und mit HMA vorbehandelt worden sind. Wie viele waren das in der Studie? Wissen wir, wie viele vorher MDS und HMA-Vorbehandlung hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bullinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité):** Zu MDS und Vorbehandlung muss ich ganz ehrlich sagen: In der Studie waren es, glaube ich, 10 Prozent, wenn ich es richtig habe, so um den Dreh. Das waren nicht so viele.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kann vom pU jemand etwas dazu sagen?  
– Herr Scheffe, bitte.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Bezüglich sekundärer AML, also einer AML, die unter anderem nach einem MDS aufgetreten ist, hatten wir einen Anteil von 51 versus 53 Prozent, und was die Vorbehandlung mit demethylierenden Substanzen, also Decitabin oder Azacitidin anbelangt, hatten wir 14 bzw. 16 Prozent der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Alisch noch ergänzend?

**Herr Dr. Alisch (Pfizer):** Keine Ergänzung von meiner Seite, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – 14 versus 16 war es dann in den beiden Armen.  
– Frau Holtkamp, weitere Fragen?

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. – Dieser Transfusionsbedarf kann auch im Hinblick auf eine allogene Stammzelltransplantation relevant sein. Aber da sollte man das nach Möglichkeit vermeiden; das spielt hier sicherlich nicht so die ganz große Rolle, weil es ältere Patienten sind. Aber immerhin ist ein Patient transplantiert worden. Wie schätzen Sie das in der Praxis ein? Ist das ein relevanter Punkt? – Das ist eine Frage an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Röllig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Die Konstellation in der Studie für diesen einen Patienten, der transplantiert worden ist, ist die große Ausnahme. Das heißt, man hat den Patienten wahrscheinlich krankheitsbedingt bei Erstdiagnose als nicht geeignet angesehen, ihn deshalb nicht intensiv behandelt. Wahrscheinlich ist durch die Besserung der Erkrankung der Zustand gebessert worden, und man hat sich dann ausnahmsweise für eine Transplantation entschieden.

Aber zu Ihrer grundsätzlichen Frage ist es so, dass wir das Risiko von Transfusionen für spätere allogene Stammzelltransplantationen bei Patienten, die geplant schon bei Erstdiagnose in Richtung auf eine allogene Stammzelltransplantation gepulst werden, für die spätere Transplantation eher als niedrig ansehen. Es gibt das Risiko, dass eine Immunisierung stattfindet durch Alloantikörper in Folge von Fremdzellen, die transfundiert werden. Das versucht man aber zu minimieren, indem die Präparate bestrahlt werden. Insofern sind die Transfusionsstrategie und die Trigger bei Patienten, die später eine allogene Stammzelltransplantation erhalten sollen, nicht anders als bei Patienten, die später keine allogene Stammzelltransplantation erhalten sollen. Insofern ist das aus meiner Sicht unter diesem Gesichtspunkt kein relevanter Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röllig. – Ergänzend Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, keine Ergänzung, es ist alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann noch mal Frau Holtkamp, weitere Fragen, Nachfragen?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ein weiterer Punkt ist, dass die hypomethylierenden Substanzen, die hier sicherlich einen wesentlichen Stellenwert haben, gerade zukünftig in Kombination mit Venetoclax – – Es dauert etwas länger, bis die ansprechen. Sehen Sie da einen Vorteil durch Glasdegib, weil das vielleicht schneller ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Bullinger.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité):** Die Tatsache, dass sich keiner in den Vordergrund drängt, ist wahrscheinlich, weil man darauf keine gute Antwort geben kann. Klar, wenn der Patient gut tut, auf die Kombination und rasch anspricht, ist das natürlich ein Vorteil, wenn er mit einem schlechten ECOG-Performancestatus an den Start geht, als wenn man mit einer demethylierenden Substanz länger braucht, um die Erkrankung zu kontrollieren. Das kann für einige Patienten sicherlich ein Vorteil sein. Unser Problem ist: Wir können nicht vorhersagen, bei wem das so ist. Wir hoffen aber, dass wir das in Zukunft vielleicht lernen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Die beiden anderen Kliniker schließen sich Herrn Bullinger an. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Okay. – Meine letzte Frage wäre zum Nebenwirkungsprofil. Da gibt es keine grundsätzlichen Unterschiede, aber durchaus Klasseneffekte. Mich würde interessieren: Wie schätzen Sie das in der Praxis ein? Ist das händelbar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Röllig hat genickt, dann bekommt er auch das Wort. Wer nickt, hat verloren. – Bitte schön, Herr Röllig.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Vielen Dank für das Wort. – Wir denken schon, dass das Nebenwirkungsprofil für die Patienten eine Rolle spielt. Wir denken, dass die Nebenwirkungen, die hier genannt worden sind, auch nach dem, was aus der Studie berichtet wird, managbar sind, das heißt, dass man diese Nebenwirkungen in den Griff bekommen kann. Es ist so, dass es, wie wir angemerkt haben, interessant gewesen wäre, den Einfluss dieser Nebenwirkungen auf die Lebensqualität zu evaluieren. Das ist jetzt nicht der Fall, sodass wir annehmen können, dass für die Patienten die Reduktion der Transfusionsfrequenz und die Überlebensverlängerung einer der wichtigsten oder der Hauptpunkt ist, was die Beurteilung dieses Therapieerfolgs anbelangt, und dass durch die Möglichkeit, die beschriebenen Nebenwirkungen klinisch zu managen, die Lebensqualität nicht signifikant beeinträchtigt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe keine Wortmeldungen. – Ah doch, Herr Wörmann hat die Hand gehoben. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht noch kurz: Das ist der dritte Hedgehog-Inhibitor, den wir jetzt sehen. Wir hatten vorher Vismodegib, dann Sonidegib und haben jetzt Glasdegib. Es ist schon auffällig, dass die Verträglichkeit besser zu sein scheint, wenn man sich die reinen Zahlen anschaut. Das sage ich ganz vorsichtig, weil es völlig andere Krankheiten sind. Es könnte sein, dass eine Geschmacksveränderung für einen Patienten, der nur noch wenige Zeit zu leben hat, nicht so relevant ist wie für jemanden, der wie in den anderen Entitäten noch Jahre zu leben hat und bei dem die Lebensqualität in diesem Bereich noch höher zu bewerten

ist, oder dass Muskelkrämpfe eher in Kauf genommen werden. Das ist so bei jemandem, der vor allem unter Anämie und Blutungsneigung leidet. Deshalb bin ich ein wenig zurückhaltend, zu sagen, dass Glasdegib besser verträglich ist. Aber der Hauptgrund ist der, den Herr Röllig nannte: Ich glaube, in dieser Gruppe der Patienten scheint das für die Patienten nicht das Entscheidende zu sein. Wir erleben das nicht als kritisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank. Das war's.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und danach müssen wir Schluss machen.

**Frau Dr. Müller:** Danke. – Ich habe nur noch eine ganz kurze Frage an die Kliniker und eine kleine Anmerkung zur Diskussion, ob Transfusionsunabhängigkeit sozusagen ein Parameter direkt, um die Lebensqualität zu ersetzen, ist. Es ist zwar plausibel, dass es einen Einfluss hat, ob man regelmäßig zur Transfusion in die Klinik muss oder nicht, aber wir haben auch Beispiele, wo wir tatsächlich gegenläufige Effekte haben, wollte ich nur anmerken. Da spielen auch noch andere Dinge mit hinein. Bei der Lebensqualität haben wir keine Nachteile und bei den Therapieabbrüchen wegen UE sogar einen Vorteil; da ist es wahrscheinlich nicht so zu erwarten. Aber ich sage es nur. Das kann nicht die Lebensqualitätserhebungen ersetzen.

Ich habe noch eine letzte Frage an die Fachgesellschaften, eigentlich mehr pro forma: Mir ist auch der Endpunkt CR und molekulare CR erhoben worden den der pharmazeutische Unternehmer in diesem Anwendungsgebiet als relevant ansieht. Wir haben eben gehört, dass nur ein einziger Patient transplantiert werden konnte. Wir sind auch in einer Situation, in der wir davon eher nicht ausgehen. Welche Rolle spielt das im Anwendungsgebiet, also bei den unfitten Patienten, die für eine intensive Therapie nicht infrage kommen, CR und molekulare CR?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Röllig hat genickt. – Herr Röllig, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Die CR spielt aus unserer Sicht eine wichtige Rolle für die Patienten, weil die CR anzeigt, dass sich die Hämatopoese, die Blutbildung, durch die Therapie verbessert hat und mit einer Verbesserung der Hämatopoese und steigenden Erythrozyten nicht nur die Transfusionsbedürftigkeit sinkt, sondern mit steigenden Zahlen von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten, die in der CR-Definition enthalten sind, die Patienten auch eine geringere Wahrscheinlichkeit für Blutungskomplikation haben und, was klinisch am relevantesten ist, auch das Infektionsrisiko reduziert wird, sodass die Patienten für uns immer erst einmal aus der Gefahrenzone heraus sind, wenn sie eine CR erreicht haben, weil dann diese eingeschränkte Hämatopoese zumindest etwas gebessert ist. Insofern ist das klinisch ein sehr relevanter Endpunkt für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röllig. – Ich habe gesehen, Herr Professor Bullinger hat genickt. Sie teilen das, jawohl. Herr Bullinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité):** Nein, ich wollte das nur unterstützen. Dem habe ich nichts hinzuzufügen. Ich bin völlig d'accord.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann können wir das protokollieren; Herr Wörmann hat auch keine Ergänzung dazu. Herr Wörmann nickt auch. – War das jetzt noch eine Wortmeldung von Frau Müller? – Ja, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ganz kurze Nachfrage an Herrn Professor Röllig: Sie haben jetzt erwähnt, dass es wegen der geringeren Gefahr von Blutungen relevant ist; klar das sind auch die Parameter, die da unter anderem eingehen, die das bestimmen, und auch das Infektionsrisiko. Spielt das auch eine Rolle im Hinblick einer Therapiesteuerung? Sie müssen da auch therapeutisch entsprechend intervenieren. Also, spielt die CR eine Rolle für Ihre Therapiesteuerung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Röllig.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Es spielt insofern eine Rolle für die Therapiesteuerung, als dass wir bei Patienten in dieser palliativen Therapiesituation, die über einen längeren Zeitraum kein Ansprechen auf eine Therapie zeigen, überlegen, ob die Therapie umgestellt wird oder ob man bei dieser Therapie bleibt. Sobald wir in dieser palliativen Therapiesituation sehen, dass die Patienten in irgendeiner Weise von der Therapie profitieren, das heißt, sie haben entweder eine hämatologische Verbesserung im Sinne von Reduktion der Transfusionsfrequenz oder eine CR oder irgendeine Art von hämatologischem Ansprechen, dann würden wir die Therapie fortführen. Wenn die Patienten auf die Therapie über viele Zyklen nicht ansprechen, würden wir überlegen, die Therapie umzustellen.

**Frau Dr. Müller:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich blicke zu den beiden anderen: Herr Bullinger, Herr Wörmann, okay? – Beide nicken, jawohl. – Dann habe ich noch Herrn Scheffe.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Eine Ergänzung und ein Hinweis noch aus Sicht des pU: Ergänzend möchten wir sagen, dass wir uns angeschaut haben, ob auch die Nicht-CR-Patienten von der Hinzunahme von Glasdegib bezüglich Gesamtüberleben profitieren. Das ist der Fall. Und ein Hinweis: Die Frage Wirksamkeit versus Verträglichkeit bzw. Toxizität ist gerade bei diesen palliativ zu behandelnden Patienten eine ganz wesentliche. Die besten CR-Raten erzielt man nach aktuellem Datenstand, der mir bekannt ist, weiterhin mit einer intensiven Chemotherapie. Mit gutem Grund gibt man das diesen Patienten nicht, weil sie diese nicht vertragen bzw. man das Risiko der Toxizität, der Panzytopenie von schweren Infekten etc. bei diesen Patienten nicht eingehen will, sodass es gerade in der Patientenpopulation, die wir hier diskutieren, wichtig ist, eine Therapie zu finden, die einerseits eine gute Krankheitskontrolle hinbekommt und die krankheitsinduzierten Effekte beim Patienten reduziert, aber andererseits nicht durch die Therapie selbst so viel Toxizität vermittelt wird, dass es den Patienten gefährdet bzw. die Lebensqualität einschränkt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann würde ich dem pU jetzt die Möglichkeit geben, die letzten 75 Minuten kurz zusammenzufassen. Ich nehme an, Herr Leverkus, Sie haben die Karte gezogen. Dann bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Glasdegib zeigt einen erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist robust, sowohl in verschiedenen Sensitivitätsanalysen als auch Subgruppenanalysen. Der G-BA bestätigt in seiner



Nutzenbewertung den Effekt im Gesamtüberleben. Glasdegib kann den Patienten eine langfristige Transfusionsfreiheit ermöglichen. Wir haben diskutiert, dass dieser Endpunkt ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Wir haben weiter diskutiert, dass es keine Hinweise gibt, dass hier eine Verzerrung oder ein Bias vorliegt. Die Sicherheitsdaten belegen, dass es sich bei Glasdegib um ein gut verträgliches Arzneimittel handelt, mit dem die schwerkranken Patientengruppen adäquat therapiert werden können. In der Gesamtschau liegt unseres Erachtens ein beträchtlicher Zusatznutzen für Glasdegib vor. – Ich danke Ihnen vielmals für die konstruktive Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Leverkus, herzlichen Dank an die Kliniker, an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, dafür, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden selbstverständlich zu werten haben, was heute hier besprochen worden ist. Ich erinnere an die beiden Dinge, die dem GKV-Spitzenverband als noch zu liefernde Daten zugesagt worden sind. Ich schliesse damit diese Anhörung. Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Für diejenigen, die nicht weiter bei uns bleiben: Einen schönen Resttag. Wir machen in zwei Minuten weiter mit Entrectinib im Anwendungsgebiet NSCLC. Danke schön und tschüss an den Rest!

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr