

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Glasdegib

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Endpunkte.....	17
2.2.1 Mortalität.....	18
2.2.2 Morbidität.....	19
2.2.3 Sicherheit	27
2.2.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	29
2.3 Statistische Methoden	30
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	34
3.2 Mortalität	41
3.3 Morbidität	43
3.3.1 Komplettes Ansprechen.....	43
3.4 Sicherheit.....	44
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	57
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glasdegib.....	57
4.2 Design und Methodik der Studie	59
4.3 Mortalität	60
4.4 Morbidität	61
4.5 Lebensqualität	62
4.6 Sicherheit.....	62
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	65
Referenzen	66
Anhang	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population	11
Tabelle 3:	Charakterisierung der Interventionen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population	15
Tabelle 4:	Wesentliche Protokolländerungen betreffend die Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population	16
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population	17
Tabelle 6:	Kriterien für verschiedene Endpunktdefinitionen des Ansprechens in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population [12].....	22
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population	30
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population	32
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population, DC 03.01.2017	32
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zur Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation.....	34
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]	35
Tabelle 12:	Zusammenfassung der Unfit-Kriterien zu Baseline aus der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12].....	37
Tabelle 13:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population (Sicherheitspopulation der AML- und MDS-Population; keine separaten Angaben zur AML-Teilpopulation)	39
Tabelle 14:	Begleitmedikation (≥ 25 % in mindestens einem Arm, Anzahl der Patientinnen und Patienten); Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population (Sicherheitspopulation der AML- und MDS-Population; keine separaten Angaben zur AML-Teilpopulation)	39
Tabelle 15:	Folgetherapien, Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population (Sicherheitspopulation der AML- und MDS-Population; keine separaten Angaben zur AML-Teilpopulation)	40
Tabelle 16:	Gesamtüberleben; Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]	41
Tabelle 17:	Komplettes Ansprechen (CR); Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]	43
Tabelle 18:	Ergebnisse der UE – Zusammenfassung der Gesamtraten der UE der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation	44
Tabelle 19:	Ergebnisse der Nebenwirkungen: Sensitivitätsanalysen anhand der Frail-Subpopulation –Gesamtraten der UE der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12].....	47

Tabelle 20: UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation	48
Tabelle 21: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation	52
Tabelle 22: SUE nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation	55
Tabelle 23: UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation	56
Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie B1371003, Unfit, AML-Population	65
Tabelle 25: SMQ QT-Zeitverlängerung und SMQ Blutungen – Zusammenfassung der UE in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]	68
Tabelle 26: SMQ QT-Zeitverlängerung – Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Alter und ECOG) in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]	69
Tabelle 27: Gesamtraten der UE unter Ausschluss des PT „Krankheitsprogression“ aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ – Ergebnisse der Subgruppenanalysen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der Studie B1371003, Phase IIb, Population Unfit (inklusive N = 16 Hochrisiko-MDS, die nicht vom AWG umfasst sind) [12].....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12].....	42
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12].....	45
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]	45
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12].....	46

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
AWG	Anwendungsgebiet
CR	Komplettes Ansprechen
CRc	Zytogenetisches komplettes Ansprechen
CRi	Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
CRm	Molekulares komplettes Ansprechen
CRF	Case report form
CSR	Clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DC	Data cut (Datenschnitt)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
ELN	European LeukemiaNet
EM	Extramedulläre Manifestation der Leukämie-Erkrankung
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EoT	End of Treatment
EUnetHTA	European Network on Health Technology Assessment
FAB	Französisch-amerikanisch-britische Klassifikation
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FUP	Follow-up (Nachbeobachtung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDS	Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLFS	Morphologisch Leukämie-frei ohne hämatologische Regeneration

MW	Mittelwert
N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
OS	Gesamtüberleben
PR	Partielles Ansprechen
PRi	Partielles Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QTc	QT-Intervall, korrigiert für Herzschlagrate
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse/n
SP	Studienprotokoll
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltherapie
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TU	Transfusionsunabhängigkeit
ULN	Upper Limit of Normal
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Glasdegib in seiner Sitzung am 24. November 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 10. August 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 01. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

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

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

Glasdegib (Daurismo®) wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, low-dose cytarabine). Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Glasdegib einmal täglich. Die Behandlung mit Glasdegib sollte fortgesetzt werden, solange die Person einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
B1371003 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
B1371001 ²⁾	Nein	Nein	Nein	Unkontrollierte Phase-I-Studie, Studienpopulation entspricht nur zu 60 % dem AWG, Dosisfindungsstudie
B1371005 ²⁾	Nein	Nein	Nein	Unkontrollierte Phase-I-Studie, Ausschließlich japanische Testpersonen, Lediglich 4 Testpersonen in der Studie entsprechen dem AWG

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die im EPAR als supportive Studien dargestellten B1371001 und B1371005 sind unkontrollierte Phase-I-Studien. Für die Nutzenbewertung sind sie nicht relevant, da mit der Studie B1371003 eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt (siehe Tabelle 1).

Bei der Studie B1371003 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-Ib/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Glasdegib in Kombination mit unterschiedlichen Erstlinien-Behandlungsschemata bei Patientinnen und Patienten mit AML oder Hochrisiko-MDS. Die Studie ist in eine Phase Ib und eine Phase II unterteilt (siehe Tabelle 1).

Die Phase Ib entspricht einer Dosis-Eskalationsphase, die darauf abzielte, die maximal verträgliche Dosis und dosis-limitierende Toxizität von Glasdegib in Kombination mit einer von drei unterschiedlichen Chemotherapieoptionen (Arm A [LDAC], Arm B [Decitabin] und Arm C [7+3 intensives Chemotherapieschema]) zu ermitteln. Dieser unkontrollierte Teil wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Phase II besteht wiederum aus 2 Teilen. In einem Teil der Phase II erhielten Testpersonen, die für eine intensive Chemotherapie infrage kamen (Intensiv-/Fit-Population), Glasdegib in Kombination mit einer 7+3-Chemotherapie. Aufgrund der Abweichung von der Zulassung ist dieser Teil für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht relevant.

Im anderen Teil der Phase II wurden Testpersonen mit AML oder Hochrisiko-MDS, die nicht für eine Standardinduktionschemotherapie geeignet waren („PII Unfit“-Population), im Verhältnis 2:1 entweder auf Glasdegib+LDAC (n = 88) oder LDAC (n = 44) allein randomisiert. Für die Nutzenbewertung wird jedoch lediglich die zulassungskonforme AML-Teilpopulation mit 78 Testpersonen im Glasdegib+LDAC-Arm und 38 Testpersonen im LDAC-Arm berücksichtigt.

Zur Nutzenbewertung für Glasdegib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Glasdegib [12]
- Unterlagen der Zulassungsbehörden, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5,13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie B1371003 [10,11]
- Cortes JE et al., 2019: Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome [3]

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Glasdegib basieren auf der Zulassungsstudie B1371003. Die Studie und die Intervention werden in der Tabelle 2, Tabelle 3 und Abbildung 1 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie B1371003 ist eine multinationale, multizentrische, zum Teil randomisierte, offene Phase-Ib/II-Studie zur Untersuchung der Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Glasdegib im Vergleich zu (Standard-)Chemotherapie-Regimen bei Patientinnen und Patienten mit unbehandelter AML oder Hochrisiko Myelodysplastischem Syndrom (MDS). Aufgrund des zugelassenen AWG (neu diagnostizierte de novo AML oder sekundäre AML bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen) werden im Weiteren nur die für diese Indikation relevanten Studienteile beschrieben.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll galten Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine Standard-Induktionschemotherapie, wenn sie mindestens eines der folgenden Unfit-Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 75 Jahre <u>oder</u> • ECOG-PS von 2 <u>oder</u> • Serum-Kreatinin-Wert von $> 1,3$ mg/dl <u>oder</u> • schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] < 45 % bei Screening). <p>In Phase Ib wurde anhand eines Dosis-Eskalations-Designs die maximal tolerierbare und toxisitätsbegrenzende Dosis für Glasdegib bei nicht für Standard-Chemotherapie geeigneten AML-Patientinnen und -Patienten unter niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) ermittelt (Arm A in Phase Ib). Dieser Teil ist nicht relevant für die Nutzenbewertung.</p> <p>In Phase II wurde für die „Unfit“-Population mit AML und Hochrisiko-MDS ein randomisierter 2:1-Vergleich von Glasdegib+LDAC vs. LDAC durchgeführt. Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil (günstig/intermediär vs. ungünstig)¹⁾.</p> <p>Die Studie gliederte sich in folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningperiode bis zu 28 Tage vor erster Dosis • Behandlungsperiode: Die Patientinnen und Patienten konnten gemäß Studienprotokoll bis zu in der Regel 12 Zyklen (bis 1 Jahr)²⁾ oder bis zu

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Krankheitsprogression, Rückfall, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug des Einverständnisses der Patientin oder des Patienten behandelt werden (zur Verabreichung und Zyklendauer siehe Tabelle 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeitnachbeobachtung für Gesamtüberleben aller Patientinnen und Patienten: alle 2 Monate bis Tod oder bis zu 4 Jahre nach Behandlungsbeginn oder nach Randomisierung (falls Behandlung nicht begonnen wurde); oder Sponsor beendet die Studie
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit AML oder refraktärer Anämie mit Blastenüberschuss (Hochrisiko-MDS), die nach den WHO-Kriterien 2008 neu diagnostiziert wurden und bisher nicht behandelt wurden. Geeignete Patientinnen und Patienten mit MDS sowie Personen, deren AML aus einer vorangegangenen hämatologischen Krankheit oder MDS entstanden ist, können ein vorangegangenes Regime mit verfügbaren Substanzen (z. B. Azacitidin oder Decitabin) für die Behandlung ihrer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung erhalten haben. • Die Personen durften keine vorherige Therapie für ihre AML erhalten haben. • Bekanntes zytogenetisches Risikoprofil bei Patientinnen und Patienten der Unfit-Population • Zu den AML-Patientinnen und -Patienten gehören: de novo AML, AML, die sich aus MDS oder anderen vorangegangenen hämatologischen Krankheiten entwickelt, und AML nach vorangegangener zytotoxischer Therapie oder Bestrahlung (sekundäre AML). <ul style="list-style-type: none"> ○ Für die Diagnose von AML war ein Knochenmarkblastenanteil von $\geq 20\%$ erforderlich. ○ Bei der durch zytogenetische Aberrationen t(8;21), inv(16) oder t(16;16) definierten AML und einigen Fällen von Erythroleukämie konnte der Anteil der Knochenmarksblasten $< 20\%$ betragen. ○ Gemäß der FAB-Klassifikation M6a (Erythroleukämie) mussten $\geq 20\%$ der Nicht-Erythrozyten im Knochenmark leukämische Blasten sein und $\geq 50\%$ der Zellen mussten erythroide Vorläufer sein. ○ Bei der AML mit monozytärer oder myelomonozytärer Differenzierung werden Monoblasten und Promonozyten, aber nicht abnorme Monozyten als Blastäquivalente gezählt. • Alter: ≥ 55 Jahre • ECOG-PS: 0–2 • Zusätzlich mindestens eines der vier Unfit-Kriterien zur Nicht-Eignung für eine Standard-Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ≥ 75 Jahre oder ○ ECOG-PS von 2 oder ○ Serum-Kreatinin-Wert von $> 1,3$ mg/dl oder ○ schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] $< 45\%$ bei Screening) • Angemessene Organfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST und ALT $\leq 3 \times$ ULN oder AST und ALT $\leq 5 \times$ ULN, falls die abnormen Leberwerte auf eine zugrunde liegende Malignität zurückzuführen sind ○ Total-Bilirubin im Serum $\leq 2 \times$ ULN (außer bei Personen mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom) ○ Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance 60 ml/min (berechnet mit Standardmethoden der jeweiligen Institution)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Krebstherapien mussten ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn beendet sein (z. B. zielgerichtete Chemotherapien, Radiotherapie, Hormontherapie). <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Kontrolle einer schnell fortschreitenden Leukämie konnten Hydroxyharnstoff oder Leukopherese vor und bis zu 1 Woche nach der ersten Dosis Glasdegib angewendet werden. ○ Personen mit kontrollierter Leukämie des zentralen Nervensystems (ZNS) und Personen, die bei Studieneintritt noch eine intrathekale Therapie erhalten, wurden als geeignet angesehen und konnten weiterhin eine intrathekale Therapie erhalten. • UE von irgendeiner Therapie vor Studienbeginn mussten überwunden sein oder CTCAE ≤ 1 (mit Ausnahme der UE, die gemäß dem Urteil des Prüfpersonals kein Sicherheitsrisiko darstellen). <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit akuter Promyelozytenleukämie mit t(15:17) oder Personen mit einer t(9:22) zytogenetischen Translokation • Hyperleukozytose (Leukozyten $\geq 30 \times 10^9/l$) bei Studienbeginn • Personen, von denen bekannt ist, dass sie auf Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen gemäß Richtlinien nicht reagieren, oder Personen, die Blutprodukte verweigern • Personen mit aktiver maligner Erkrankung mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms, des nicht-melanomen Hautkrebses, des Zervixkarzinoms in situ. Andere frühere oder gleichzeitige maligne Erkrankungen wurden von Fall zu Fall entschieden. • Eines der folgenden Ereignisse (aktuell oder in den letzten 6 Monaten): Herzinfarkt, kongenitales langes QT-Syndrom, Torsades de Pointes oder klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien • QTc (nach Fridericia-Formel) > 470 msec • Personen mit einer aktiven, lebensbedrohlichen oder klinisch signifikanten unkontrollierten systemischen Infektion • Personen mit einer bekannten aktiven, unkontrollierten ZNS-Leukämie • Bekanntes Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankungen, die die Absorption der Studienmedikation beeinträchtigen können • Größere Operation oder Bestrahlung innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung • Vorangegangene Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ○ einem Hedgehog-Inhibitor ○ einem experimentellen Produkt für die Behandlung einer vorangegangenen hämatologischen Krankheit • Vorangegangene Behandlung der primären Diagnose oder einer vorangegangenen hämatologischen Krankheit mit Cytarabin • Vorliegen einer Hypersensitivität gegen Cytarabin • Gleichzeitige Behandlung mit experimentellen oder zugelassenen onkologischen Wirkstoffen
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent N = 132 Ursprüngliche Unfit-2-Studienpopulation (AML + MDS): <ul style="list-style-type: none"> • Nges = 132, N = 88 (Glasdegib+LDAC) vs. N = 44 (LDAC) Entsprechend AWG Beschränkung (nur AML): AML-ITT, Nges = 116 <ul style="list-style-type: none"> • Glasdegib+LDAC: N = 78 (88,6 % von N = 88) vs. LDAC: N = 38 (86,4 % von N = 44)

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>38 Studienzentren in 6 Ländern: Nordamerika [USA (11), Kanada (2)], Europa [Deutschland (10), Italien (4), Polen (3), Spanien (8)]</p> <p>Studienzeitraum Einschluss erste(r) Patientin bzw. Patient: Januar 2014 (AML+MDS-Population) Einschluss letzte(r) Patientin bzw. Patient: Oktober 2015 (AML+MDS-Population) Letzte(r) Patientin bzw. Patient, letzte Visite: k. A.</p> <p>Primärer Datenschnitt für primären Endpunkt (OS): 03.01.2017 Studienende der Gesamtstudie Phasen Ib/II³⁾: 04.03.2019 (finale Erhebungsdatum für primären Endpunkt OS)</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (Gesamtüberleben) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR (komplettes Ansprechen) • CRi (komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration) • CRc (zytogenetisches komplettes Ansprechen) • CRm (molekulares komplettes Ansprechen) • MLFS (morphologisch Leukämie-frei ohne hämatologische Regeneration) • PR (partielleres Ansprechen) • PRi (partielleres Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration) • MR (geringes Ansprechen) • SD (stabile Erkrankung) • UE (Unerwünschte Ereignisse) • OTc-Intervall • Plasmadynamische und -kinetische Parameter <p>Explorative, post hoc definierte Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR/CRi: zusammengesetzter Endpunkt aus CR oder CRi (im Studienprotokoll nur für Phase Ib, nicht für Phase II definiert; im SAP ab Version 2 vom 14. Juni 2012 definiert) • Transfusionsunabhängigkeit (nicht im SP oder CSR definiert, nur im SAP ab Version 3 vom 02. Januar 2013 definiert)
Subgruppenanalysen	<p>Im SP wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Im finalen SAP sind Subgruppenanalysen für das zytogenetische Risikoprofil explorativ für die Wirksamkeitsendpunkte aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vom pU für Modul 4 durchgeführte Subgruppenanalysen: • Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) • Geschlecht • Region (Nordamerika vs. Europa) • ECOG-Status (0 vs. 1 und 2)

¹⁾ Testpersonen welche eine der folgenden zytogenetischen Charakteristika vor Studieneinschluss aufwiesen, wurden mit einem ungünstigen Risikoprofil klassifiziert: inv(3), t(6;9), 11q23, -5, -5q, -7, abnl (17p), komplexer Karyotyp; (≥ 3 klonale Abnormalitäten). Personen welche keine dieser Charakteristika aufwiesen wurden als günstiges/intermediäres Risiko eingestuft.

²⁾ Nach individueller Abwägung bei klinischem Nutzen und Verfügbarkeit des Prüfmedikaments konnten Patientinnen und Patienten auch länger weiterbehandelt werden.

³⁾ Angabe aus Modul 4

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; CRS: Clinical study report; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAB: French-American-British classification for AML; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MDS: Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SP: Studienprotokoll; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

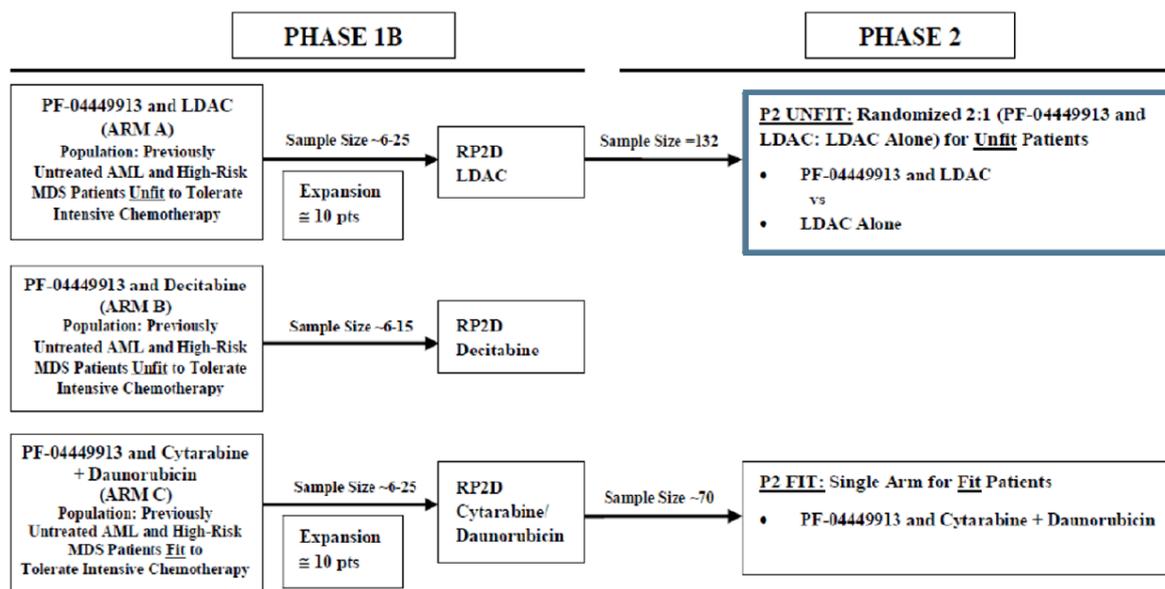


Abbildung 1: Flowchart der Studie B1371003, Phase IIb, Population Unfit (inklusive N = 16 Hochrisiko-MDS, die nicht vom AWG umfasst sind) [12]

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population

Intervention (Glasdegib+LDAC)	Kontrolle (LDAC-Monotherapie)
<p>Glasdegib</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg, oral, einmal täglich • Kontinuierliche tägliche Einnahme bis in der Regel 12 Zyklen (1 Jahr)¹⁾ oder bis ein Abbruchkriterium²⁾ für die Behandlung eintrat • Dauer eines Zyklus: 28 Tage <p><u>Dosismodifikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosiserhöhungen vorgesehen, auch nicht nach erfolgter Dosiserniedrigung aufgrund von Toxizität • Dosisreduzierung möglich auf 50 mg/d. Falls weitere Dosiserniedrigung notwendig, erfolgte Therapieabbruch • Dosisunterbrechungen inklusive Zyklusverlängerungen aufgrund der Unterbrechung möglich • Falls Dosisunterbrechung der Kombinationstherapie für > 28 Tage (nicht-hämatologische Toxizität) bzw. > 42 (Toxizität aufgrund Myelosuppression) notwendig, wird Behandlung nur fortgesetzt, falls laut Einschätzung von Prüfpersonal und Sponsor ein klinischer Nutzen für den Patienten oder die Patientin besteht 	<p>LDAC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg, subkutan, zweimal täglich • Jeweils an Tag 1 bis 10 eines Zyklus über alle Zyklen, bis ein Abbruchkriterium²⁾ für die Behandlung eintrat • Dauer eines Zyklus: 28 Tage <p><u>Dosismodifikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Dosiserhöhungen vorgesehen, auch nicht nach erfolgter Dosiserniedrigung aufgrund von Toxizität • Dosisreduzierung möglich auf 15 mg oder 10 mg zweimal täglich (nicht in Zyklus 1). Falls weitere Dosiserniedrigung notwendig, erfolgte Therapieabbruch • Dosisunterbrechungen inklusive Zyklusverlängerungen aufgrund der Unterbrechung möglich

Intervention (Glasdegib+LDAC)	Kontrolle (LDAC-Monotherapie)
LDAC Gabe erfolgte analog den Vorgaben im Kontrollarm	
Kriterien für eine Dosiserniedrigung, Unterbrechung oder einen Abbruch der Studientherapie(n) aufgrund von Toxizität inklusive QTc-Zeitverlängerungen für Glasdegib waren im Protokoll definiert.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Weitere Antikrebs-Therapien • CYP3A4/5-Verstärker bzw. moderate oder starke CYP3A4/5-Inhibitoren (nur unter strenger Abwägung) 	
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Niedrig dosiertes Dexamethason • Weitergehende prophylaktische und supportive Maßnahmen wie z. B. Infektionsprophylaxe oder Blutprodukte 	

¹⁾ Nach individueller Abwägung bei klinischem Nutzen und Verfügbarkeit des Prüfmedikaments konnten Patientinnen und Patienten auch länger weiterbehandelt werden

²⁾ Abbruchkriterien für die Behandlung:

- Rücknahme des Einverständnisses der Patientinnen und Patienten für Behandlung bzw. Studienteilnahme oder
- Auftreten von Krankheitsprogression oder Rückfall gemäß AML-Response-Kriterien oder allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands oder
- Auftreten inakzeptabler Toxizität (Kriterien im Protokoll definiert) oder
- Lost to Follow-up.

Abkürzungen: LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; QTc: QT-Intervall, korrigiert für Herzschlagrate

Protokolländerungen

Die erste Version des Studienprotokolls ist auf den 28. Oktober 2011 datiert, nachfolgend gab es 5 Änderungen. Im zweiten Amendment (01.11.2012) wurde die Phase II ergänzt, sodass die ersten beiden Amendments vor Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Phase IIb Unfit erfolgten. Nachfolgend sind daher die für die Nutzenbewertung wesentlichen Änderungen der Amendments 3 bis 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Wesentliche Protokolländerungen betreffend die Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Amendment 3 (26.03.2014); zuvor 6 Personen eingeschlossen ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Die bis Version 3 vorgesehene Überprüfung der Auswertung der Knochenmarksproben durch eine zentrale, unabhängige Bewertung wurde gestrichen. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Wird bei der Endpunktbewertung und beim Verzerrungspotential adressiert. • Festlegung der Dosierung von Glasdegib für Phase II auf 100 mg/d <ul style="list-style-type: none"> ◦ 4 der 6 zuvor eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (nur Angaben zu AML- und MDS-Gesamtpopulation vorhanden) erhielten Glasdegib mit eventuell abweichender Dosierung. Da dies höchstens 5 % der eingeschlossenen AML-Population des Glasdegib-Arms betrifft, ist dies für die Nutzenbewertung vernachlässigbar.
Amendment 4 (20.04.2015);	<ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitete Richtlinien zur Dosisänderung für behandlungsbezogene QTcF-Verlängerung

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
zuvor 97 Personen eingeschlossen ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> Spezifizierung, dass Wirksamkeitsendpunkte zur Response primär mittels der Klassifizierung aus den Angaben anhand des CRF ausgewertet werden und die sekundäre Analyse anhand der Prüfarztbewertung <ul style="list-style-type: none"> Wird bei der Endpunktbewertung und beim Verzerrungspotential adressiert.
Amendment 5 (08.02.2016); nach Einschluss aller 132 Personen ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> Exploratorische Analysen der folgenden 2 Subgruppen für die AML-Teilpopulation wurden gestrichen: 1) AML-Typ: De novo versus sekundäre AML, 2) Subtypen der AML French-American-British (FAB) Subtypen <ul style="list-style-type: none"> Im EPAR [5] wird die Subgruppenanalyse zum AML-Typ berichtet. Hazard ratios sind unterschiedlich, jedoch mit gleicher Effektrichtung und überlappenden KI. Im Dossier keine Interaktionstests für Subgruppe AML-Typ. Langzeiterhebung Gesamtüberleben: Erfassung auch für Personen, die randomisiert wurden, aber keine Prüfmedikation erhielten <ul style="list-style-type: none"> Für 5 Personen, die keine Medikation erhielten, ist fraglich, ob die Erhebung des OS-Status noch erfolgen konnte, da der letzte Studieneinschluss schon im Oktober 2015 erfolgte, oder ob diese frühzeitig aus der Studie ausgeschieden waren.

¹⁾ Personen beziehen sich auf Unfit-AML- und MDS-Gesamtpopulation

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CRF: Case report form; EPAR: European Public Assessment Report; KI: Konfidenzintervall; MDS: Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom; OS: Gesamtüberleben; QTcF: Fridericia-korrigiertes QT-Intervall

2.2 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben (OS) ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Hämatologisches Ansprechen CR ²⁾ Dauer des CR CRi CR/CRi MLFS PR PRi MR SD	Morbidität	Ja Ergänzend Ja Ja Ergänzend Ergänzend Ergänzend Ergänzend Ergänzend	Ergänzend Nein Nein Nein Nein Nein Nein Nein Nein
Zytogenetisches Ansprechen CRc		Ja	Nein

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
CRm		Nein	Nein
Transfusionsunabhängigkeit (TU) ³⁾		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁴⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ CR wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Explorativer, nur im SAP ab Version 3 (02. Januar 2013) definierter Endpunkt

⁴⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRc: Zytogenetisches komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRm: molekulares komplettes Ansprechen; MLFS: Morphologisch Leukämiefrei ohne hämatologische Regeneration; MR: Geringes Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielles Ansprechen; PRi: Partielles Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stabile Erkrankung; TU: Transfusionsunabhängigkeit

2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Während der Langzeitnachbeobachtung ist eine Erfassung auch über telefonischen Kontakt möglich (Datum, Überlebensstatus, Todesursache).

Zensierungen: Personen, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Person nachweislich am Leben war, zensiert.

- Erhebungszeitpunkte:
OS wurde während der Interventionsphase zu den Studienvisiten, mindestens jedoch zu Beginn eines jeden Zyklus und bei EoT dokumentiert. Langzeitnachbeobachtung nach ungenügendem Ansprechen oder EoT: monatliche Erhebung während der ersten beiden Monate, danach alle 2 Monate bis Tod oder bis zu 4 Jahre nach Behandlungsende.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population (entsprechend AML-ITT-Population) für den primären Datenschnitt vom 03.01.2017. Die Ereigniszeitanalyse wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, getestet wurde mittels des stratifizierten zweiseitigen Log-rank-Tests (Stratifizierungsvariable: Risikoprofil), das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zusätzliche Analysen der Überlebenswahrscheinlichkeit bei 6 Monaten und bei 12 Monaten.

Bewertung

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist nachvollziehbar operationalisiert.

Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Das Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung als patientenrelevant berücksichtigt.

Validität:

Der Endpunkt wird mit dieser Operationalisierung und Auswertung als valide bewertet.

2.2.2 Morbidität

Komplettes Ansprechen (CR)

Der Endpunkt CR ist für diese Nutzenbewertung nicht patientenrelevant. Da das CR ein wichtiger Prognosefaktor ist, wird der Endpunkt jedoch ergänzend dargestellt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Das CR war primär definiert als der Anteil der Personen mit CR gemäß Ableitung aus dem CRF (jemals erreicht). Eine zentrale Auswertung der Knochenmarksproben ist im SP nicht beschrieben. Die Erhebung, Beurteilung und Klassifizierung der Kriterien für das Ansprechen sollte sich laut SP für die AML-Patientinnen und -Patienten nach den Empfehlungen einer Internationalen Arbeitsgruppe (IWG) [1] und den WHO-Richtlinien richten:

- absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.000 pro μl
- Thrombozytenzahl ≥ 100.000 pro μl
- < 5 % Blasten im Knochenmark und keine Auerstäbchen
- keine extramedulläre Leukämie-Erkrankung (EM)
- Transfusionsunabhängigkeit (d. h. keine Erythrozyten- oder Thrombozytensubstitution)

Die korrekte Entnahme des Knochenmarks wurde durch das Vorhandensein von Knochenfragmenten (Spiculae) bestätigt, die Aufbereitung erfolgte gemäß einem Labor-Manual. Aufbereitete Probenplättchen der Knochenmarkaspirate mussten für eine (zentrale) Überprüfung vorgehalten werden. Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, alle Response-Kategorien auf zweifache Weise auszuwerten, sowohl anhand der Angaben aus dem CRF klassifiziert als auch vom Prüfpersonal bewertet, wobei dies jeweils unverblindet erfolgte.

Unterstützend stellt der pU für das Modul 4 die Dauer des CR dar. Eine Beschreibung der Operationalisierung fehlt.

- Erhebungszeitpunkte:
Screening; Zyklus 3, 6, 9, 12 (jeweils an Tag 1); EoT und bei hämatologischer Regeneration (absolute Neutrophilenzahl $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$) und nach Ermessen des Prüfpersonals
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte anhand des Anteils der Personen mit CR (adjustiertes RR) in der FAS-Population (entsprechend AML-ITT-Population) zum primären Datenschnitt vom 03.01.2017. Personen mit unbekanntem CR-Status wurden als Nicht-Ansprecher gewertet.

Bewertung

Soweit Angaben vorhanden, ist die Operationalisierung für das CR nachvollziehbar. Jedoch bestehen folgende Unklarheiten:

- a) Im SP und CSR wird für die Ansprechkriterien auf Internationale Arbeitsgruppen, aber auch auf die WHO-Richtlinien verwiesen. Es werden jedoch keine Quellen zitiert. In Modul 4 werden die IWG-Cheson-Kriterien referenziert [1], die den in der Studie verwendeten Kriterien entsprechen.
- b) 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.
- c) 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. Im Abschnitt für die Analyse weiterer Endpunkte wird im SAP ab Version 3 (02.01.2013, Analyses of Other Endpoints) spezifiziert, dass für den eigenständigen Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TU) eine TU hinsichtlich Thrombozyten und roten Blutkörperchen (PRBC packed red blood cells) mindestens eine Woche vor Messung bestanden haben muss. Dies ist nur für AML-Patientinnen und -Patienten von Interesse, die in der Studie eine CR erreicht haben. Im Modul 4 wird dagegen angegeben, dass für den eigenständigen Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit eine TU während der Behandlungsphase bestanden haben muss, d. h. die Patientinnen und Patienten durften in den definierten zusammenhängenden Zeiträumen keine Transfusion (Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder Vollbluttransfusionen) erhalten haben. Inwieweit diese Angaben auch für die Teilkomponente der CR-Endpunkte galt, ist aufgrund der fehlenden Angaben unklar. Es bestehen weitere Limitationen bei der Operationalisierung der TU, ausgeführt im Abschnitt zur Operationalisierung des eigenständigen Endpunkts TU.
- d) Kriterium extramedulläre Leukämie-Erkrankung: Es finden sich im SP und CSR – außer dem Hinweis auf zu messende Leber- und Milzgröße – keine weiteren Erläuterungen zu den Definitionskriterien einer extramedullären Manifestation. Anzunehmen ist, dass dies anhand der körperlichen und/oder apparativen Untersuchungen erfolgte.

Aufgrund der fehlenden Beschreibung zur Operationalisierung der Dauer des CR bleibt unklar, ob lediglich die Zeitintervalle mit CR in den beiden Armen gemittelt wurden, was anhand der Angaben anzunehmen ist. Unklarheiten bestehen in der Berechnung der Zeitintervalle, beispielsweise da in der Regel nur alle 3 Monate eine CR-Bestimmung vorgesehen war. Für den Fall, dass

Ereigniszeitanalysen verwendet wurden, z. B. Zeit bis zum Rezidiv, bestehen weitere Unklarheiten, wie mit Todesfällen umgegangen wurde, welche anderen Zensierungsregeln angewandt wurden und inwieweit informative Zensierungen vorlagen. Zudem würde dies auf einer Selektion von Patientinnen und Patienten mit aufgebrochener Randomisierung basieren: Per Definition werden bei diesem Endpunkt nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine CR erreicht haben.

Patientenrelevanz:

Ein vollständiges Ansprechen (Komplettremission) verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik ist patientenrelevant. Jedoch beruht die Bewertung des Endpunkts CR lediglich auf morphologischen (histologischen/hämatologischen) und laborbasierten, für die Patientin und den Patienten nicht unmittelbar spürbaren Parametern. Es gehen keine Symptome in die Operationalisierung mit ein, auch für die Teilkomponente extramedulläre Manifestation ist keine symptomassoziierte Definition angegeben. Ebenso erfolgt kein Bezug zu einer möglichen Symptomatik zu Beginn der Studie, um eine Veränderung der Symptomatik über den Studienverlauf zu beurteilen. Es liegen keine aufbereiteten Angaben vor, wie viele bzw. ob alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn symptomatisch waren. Der pU argumentiert in Modul 4, dass die histologischen/hämatologischen und laborbasierten Klassifikationskriterien für das Ansprechen sich in bestimmter Symptomatik bei den Patientinnen und Patienten ausdrücken (z. B. Müdigkeit und Erschöpfung, Infekte oder Blutungen). Ob und in welchem Ausmaß solche Symptome auftreten bzw. sich möglicherweise mit Erreichen der Kriterien eines CR verändern, wird in der vorliegenden Operationalisierung mittels dieser (Surrogat)parameter nicht erfasst. Dies gilt ähnlich für die unterstützend angeführte Dauer des CR. Aufgrund der histologisch-hämatologischen und laborbasierten Ansprechkriterien von Cheson kann dies nicht mit symptomreduzierter oder gar symptomfreier Zeit gleichgesetzt werden. Auch vor dem Hintergrund des als nicht kurativ anzunehmenden Settings ist allein die CR-Dauer nicht patientenrelevant. Da für diese Surrogate keine Validierung vorgelegt wird, wären diese Symptome vom pU stattdessen direkt bei den Patientinnen und Patienten zu erheben gewesen.

Im AWG und bei der in diesem Studienteil eingeschlossenen Patientengruppe („unfit“) ist keine Standard-Induktions- und Konsolidierungstherapie vorgesehen, die derzeit als Standard für einen kurativen Therapieansatz angesehen wird. Insofern wird nicht primär von einer kurativen Therapieoption ausgegangen. Ob anhand der gewählten Einschlusskriterien für alle Personen eine Standard-Induktions- und Konsolidierungstherapie nicht infrage kam, ist unklar. Das Erreichen eines CR ist zwar Voraussetzung für eine Kuration, jedoch nicht mit einer Kuration gleichzusetzen. Ein Erfolg einer Kuration ist u. a. an Rückfall/Rezidiv in Verbindung mit der Dauer des krankheitsfreien Zustandes zu messen. Da in diesem akuten Krankheitsbild der AML und in dieser Patientengruppe ein rascher Krankheitsverlauf anzunehmen ist, ist das Überleben ein entscheidender Endpunkt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann das CR als ein neben der Zytogenetik möglicher wichtiger Prognosefaktor und ein möglicher relevanter Faktor für Therapieentscheidungen angesehen werden.

Der Endpunkt CR und die Dauer des CR sind somit nicht patientenrelevant.

Validität:

Sofern die Ansprechkriterien – trotz fehlender Quellenangaben für die Klassifizierung – im SP einheitlich in der Studie B1371003 Phase IIb Unfit angewandt wurden, scheint die Beurteilung des Ansprechens valide erfolgt zu sein. Bei der Dauer des CR bestehen weitere Unklarheiten bei der

Operationalisierung und Berechnung. Für das CR bestehen jedoch bei 2 Teilkomponenten (TU und EM, siehe unter Operationalisierung) Unklarheiten bzw. fehlen weitergehende Angaben. Deren Auswirkungen auf die Validität sind nicht abschließend abschätzbar, sodass bezüglich dieser Teilkomponenten Unsicherheiten verbleiben. Unklar ist auch der Unterschied im Bewertungsprozedere des CR zwischen der Ableitung mittels CRF und der Prüfpersonaleinschätzung. Aufgrund dieser Limitationen ist von einer eingeschränkten Validität des Endpunkts CR und der Dauer des CR auszugehen. Der unterstützende Endpunkt Dauer des CR wird nicht dargestellt.

Weitere Endpunkte des Ansprechens

Die weiteren Endpunkte des Ansprechens werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Dies betrifft folgende in der Studie definierten Endpunkte:

- CRi (komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration)
- CR/CRi (zusammengesetzter Endpunkt): CR oder CRi
- CRc (zytogenetisches komplettes Ansprechen)
- CRm (molekulares komplettes Ansprechen)
- MLFS (morphologisch Leukämie-frei ohne hämatologische Regeneration)
- PR (partielleres Ansprechen)
- PRi (partielleres Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration)
- MR (geringes Ansprechen)
- SD (stabile Erkrankung)

Vom pU wurden in Modul 4 nur die beiden Endpunkte CRi und CRc aufgeführt und als unterstützende Endpunkte zum CR gekennzeichnet.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Kriterien für die Endpunkte sind in Tabelle 6 aufgeführt, die aus Modul 4 entnommen ist und mit den Klassifizierungsangaben aus Appendix 5 des SP (Version 5) übereinstimmen. Diese waren jeweils definiert als der Anteil der Personen mit den erfüllten Definitionskriterien (jemals erreicht).

Tabelle 6: Kriterien für verschiedene Endpunktdefinitionen des Ansprechens in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population [12]

Responsekriterium	Neutrophile (µL)	Thrombozyten (µL)	Blasten im Knochenmark (%)	Sonstige
Morphologisch komplettes Ansprechen (CR) Dies bedeutet morphologisch Leukämie-frei plus Regeneration der Neutrophilen und Thrombozyten	≥ 1.000	≥ 100.000	< 5 mit Knochenfragmenten (Spiculae), keine Auerstäbchen	Transfusionsunabhängig, keine EMD

Responsekriterium	Neutrophile (μL)	Thrombozyten (μL)	Blasten im Knochenmark (%)	Sonstige
Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi)	< 1.000 - oder -	< 100.000	< 5	Entweder keine Regeneration der Neutrophilenzahl oder keine Regeneration der Thrombozytenzahl, keine EMD
Morphologisch Leukämie-frei	< 1.000 - und -	< 100.000	< 5 Blasten im Knochenmark mit Knochenfragmenten (Spiculae) und keine Blasten mit Auerstäbchen	Keine Regeneration der Neutrophilenzahl und Thrombozytenzahl, Durchflusszytometrie negativ, keine EMD
Partielles Ansprechen	\geq 1.000	\geq 100.000	Reduktion auf 5–25 und \geq 50 % Reduktion seit Beginn	Blasten \leq 5 % wenn Auerstäbchen positiv
Partielles Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Regeneration	< 1.000 - oder -	< 100.000	Reduktion auf 5–25 und \geq 50 % Reduktion seit Beginn	
Geringes Ansprechen	k. A.	k. A.	> 25 % Reduktion seit Beginn	
Stabile Erkrankung	k. A.	k. A.	Stabile Blasten \pm 25 %	

Es gibt keine Mindestanforderung für die Knochenmark-Zellularität oder die Hämoglobinkonzentration als Responsekriterien.
Abkürzungen: EMD: extramedulläre Erkrankung; k. A.: keine Angabe

Die Kriterien für die Endpunkte CRc und CRm wurden im SP und in Cheson et al. [1] nicht definiert, jedoch im Appendix des SAP aufgeführt: Es gelten die gleichen Kriterien wie für CR, jedoch wird statt Transfusionsunabhängigkeit für CRc eine normale Zytogenetik und für CRm ein negativer molekularer Nachweis gefordert.

Alle weiteren Angaben zur Operationalisierung entsprechen denen zum Endpunkt CR.

Bewertung

Die Bewertung entspricht der Bewertung zum Endpunkt CR.

Patientenrelevanz:

Für diese weiteren Endpunktdefinitionen des Ansprechens bestehen die gleichen Einschränkungen bezüglich der Erfassung der für die Patientinnen und Patienten unmittelbar spürbaren Symptomatik. Es ist zudem unklar, ob diesen Endpunkten, die teilweise nur eine unvollständige oder partielle hämatologische Erholung darstellen, eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen des CR zukommen. Somit werden diese Endpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Validität:

Es gelten die gleichen Einschränkungen wie beim Endpunkt CR.

Transfusionsunabhängigkeit (TU)

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz und nicht ausreichender Validität.

Operationalisierung:*Beschreibung*

Im Modul 4 wird TU als eigenständiger Endpunkt definiert und nicht als eine Komponente des CR: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer TU von ≥ 8 , ≥ 12 , ≥ 16 , ≥ 20 und ≥ 24 Wochen während der Behandlungsphase, d. h. die Patientinnen und Patienten durften in den definierten zusammenhängenden Zeiträumen keine Transfusionen (Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder Vollbluttransfusionen) erhalten. Im SAP galt dagegen als TU, dass für mindestens eine Woche keine Thrombo- oder Erythrozyten-Transfusionen verabreicht wurden.

Im SP wird TU nicht als Endpunkt aufgeführt und es wird lediglich zur Erfassungssystematik vorgegeben, dass jede Thrombo- oder Erythrozyten-Transfusion inklusive Menge der Einheiten zu dokumentieren ist, solange die Patientinnen und Patienten behandelt werden. Die Verabreichung soll entsprechend den Praxisleitlinien der Studienzentren erfolgen. Ergänzend werden folgende Empfehlungen im SP im Abschnitt Begleitmedikation genannt: Gabe, wenn klinisch indiziert; Hämoglobin sollte auf „sicherem“ Niveau gehalten werden (z. B. $> 8-10$ g/dl); Thrombozyten sollten bei asymptomatischen Personen auf $> 10 \times 10^9/l$ gehalten werden, bei Fieber oder Bluthochdruck bei $> 20 \times 10^9/l$ und bei einer vorhandenen Blutung bzw. vermuteten gastrointestinalen Blutung bei $> 50 \times 10^9/l$.

- Erhebungszeitpunkte:
Laut tabellarischer Übersicht des Studienprozedere im SP wurden die Transfusionen von Thrombozyten und Erythrozyten jeweils zum Screening; in Zyklus 1 zu Tag 1, 10 und 21; in den folgenden Zyklen zu Tag 1 und 15 und bei EoT oder Studienabbruch dokumentiert. Im Rahmen der Erfassung der Begleittherapie auch bis 28 Tage nach EoT.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte als Anteil der Personen mit einer TU von ≥ 8 , ≥ 12 , ≥ 16 , ≥ 20 und ≥ 24 Wochen an der Gesamtzahl der im jeweiligen Behandlungsarm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (adjustiertes RR, post hoc für Modul 4). Zusätzlich zur TU wurden die Transfusionsraten pro Monat (als Anzahl der Transfusionen während der Behandlung geteilt durch die Behandlungsdauer in Monaten) berechnet. Beide Auswertungen erfolgten auf Basis der FAS-Population (entsprechend AML-ITT-Population) zum primären Datenschnitt vom 03.01.2017.

Bewertung

Es liegen keine Angaben vor, von wem und wie Transfusionen erfragt und bei wem diese erhoben wurden bzw. ob diese im Falle von Patientenangaben durch medizinisches Personal bestätigt werden mussten. Für die Transfusionsunabhängigkeit gibt es unterschiedliche Definitionen, über welchen Zeitraum die TU vor dem maßgeblichen Bewertungszeitpunkt einer transfusionsfreien Zeit bestanden haben muss und welche Blutzellen bei Transfusionen umfasst sind. Wie oben unter

dem Endpunkt CR beschrieben, finden sich keine Angaben zur TU als eigenen Endpunkt im SP, nur im SAP (ab Version 3, 02.01.2013, Analyses of Other Endpoints) und im Modul 4. Laut SAP galt TU, wenn für mindestens eine Woche keine Thrombozyten- oder Erythrozyten-Transfusionen verabreicht wurden. Bei der Post-hoc-Definition in Modul 4 (keine Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder Vollbluttransfusionen; Zeitdauer einer TU beginnend ab 8 Wochen) ist anzunehmen, dass der Bezug die jeweils individuelle Behandlungsphase ist, auch da nur währenddessen die Transfusionen erfasst wurden. Somit ist eine TU erfüllt, wenn während der Behandlungsphase ab dem Zeitpunkt einer letztmaligen Transfusion vor dem jeweiligen folgenden transfusionsunabhängigen Zeitraum (≥ 8 , ≥ 12 , ≥ 16 , ≥ 20 oder ≥ 24 Wochen) keine Transfusionen gegeben wurden. Dies gilt für diejenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens solange unter Behandlung waren. Die Anzahl der transfusionsfreien Patientinnen und Patienten wird anteilig bezogen auf alle im jeweiligen Behandlungsarm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, unabhängig von deren tatsächlicher individueller Behandlungsdauer. Patientinnen und Patienten mit kürzerer Behandlungszeit als dem jeweiligen interessierenden TU-Zeitraum von ≥ 8 , ≥ 12 , ≥ 16 , ≥ 20 oder ≥ 24 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. Neben dem Verweis auf lokale Praxisleitlinien sind im SP lediglich Empfehlungen mit teilweise nicht standardisierten, nicht messbaren und auch subjektiven Kriterien aufgeführt, sodass eine einheitliche und zentrale Leitlinie für die Gabe der Transfusionen fehlte. Diese Empfehlungen im Protokoll bezogen sich auf die Verabreichung von Thrombozyten und Erythrozyten und nicht auf Granulozyten, weshalb nicht von einer einheitlichen Operationalisierung ausgegangen werden kann. Insgesamt ist die Operationalisierung nur eingeschränkt nachvollziehbar und mit Unsicherheiten behaftet.

Im Modul 4 werden zusätzlich die mittleren Transfusionsraten pro Monat und Studienarm über den erfassten Beobachtungszeitraum angeführt. Diese Operationalisierung ist jedoch nicht Bestandteil einer TU.

Patientenrelevanz:

Eine Erfassung von für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomen, die mit einer Zytopenie einhergehen können, erfolgte in der Studie nicht. Diese sind für die Patientinnen und Patienten ein unmittelbar spürbares Abbild der Zytopenie und AML, bilden aber auch die möglichen Veränderungen durch die Transfusionen ab. Inwieweit sich mögliche schädliche Effekte von Transfusionen über die Unerwünschten Ereignisse abbilden lassen, wird vom pU nicht adressiert. Es lässt sich aus den im SP aufgeführten Empfehlungen und der Operationalisierung nicht ableiten, ob bei Patientinnen und Patienten während der transfusionsfreien Zeit eine anämie-, hämorrhagie- oder infektbedingte Symptomatik aufgetreten ist oder nicht. 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 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. Für eine TU an sich sind diese jedoch nicht relevant. Weniger häufige Transfusionen könnten sich jedoch auch in der Lebensqualität widerspiegeln. In der Studie wurde die Lebensqualität leider nicht erhoben. Vor allem aufgrund des fehlenden Bezugs zur Symptomatik und der fehlenden Rationale zur Langfristigkeit, zudem auch angesichts der Limitationen bei der Operationalisierung und der Unsicherheit, ob Patientinnen und Patienten nach einem transfusionsfreien Intervall wieder Transfusionen benötigten, ist die Patientenrelevanz der TU unklar.

Validität:

Eine Erfassung von Transfusionen, wie auch in der Studie vorgesehen, als Grundlage zur Beurteilung einer TU ist valide. Jedoch bestehen zahlreiche Unklarheiten beim Prozedere der Verabreichung, der Erfassung und Auswertung. 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. Infolge der differierenden Behandlungsdauer sind zudem die Erfassungszeiträume sehr unterschiedlich zwischen den Studienarmen und führen zu einer differentiellen Erfassung. Dieser zeitliche Aspekt wird nicht berücksichtigt. Die mediane Behandlungszeit und damit der Erfassungszeitraum von Transfusionen beträgt im LDAC-Arm rund 6 Wochen und ist damit nur rund halb so lang wie im Glasdegib-Arm (siehe Tabelle 10). In der Folge werden mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten des LDAC-Arms als Non-Responder gewertet und konnten das kürzeste definierte transfusionsfreie Intervall von 8 Wochen gar nicht erst erreichen.

Angesichts dieser Limitationen wird von keiner ausreichenden Validität des Endpunkts TU ausgegangen.

2.2.3 Sicherheit

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ein UE war definiert als jegliches ungewöhnliche medizinische Ereignis bei einem Studienteilnehmenden, dem ein Arzneimittel oder Medizinprodukt verabreicht wurde. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung oder der Einnahme stehen. Das Prüfpersonal muss alle direkt beobachteten und von der Testperson spontan gemeldeten UE berichten. Darüber hinaus wird jede Testperson zu den UE befragt.

Im Rahmen der laufenden Sicherheitsüberprüfungen durch den Sponsor wird jedes nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das vom Sponsor als schwerwiegend eingestuft wird, vom Sponsor als SUE gemeldet. Zur Bestimmung der Schwere können weitere Informationen vom Prüfpersonal angefordert werden.

UE werden vom Prüfpersonal nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (28.05.2009) klassifiziert und mithilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Auswertung erfolgt primär für die Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE), d. h. neu auftretende UE oder solche mit zunehmender Schwere nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Gemäß Protokoll sollte die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten für UE, SUE, behandlungsbedingte UE und behandlungsbedingte SUE ausgewertet werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Als SUE waren im Studienprotokoll jegliche medizinisch unerwünschten Ereignisse definiert, die

- zum Tod führten,
- lebensgefährdend waren,
- zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Beeinträchtigung führten,
- zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten.

Eine Progression der Grunderkrankung soll nicht als SUE berichtet werden, abgesehen von Todesfällen während des Zeitraums der Sicherheitsbeobachtung. Hospitalisierungen in Folge von Anzeichen und Symptomen der Grunderkrankung sollten ebenfalls nicht als SUE berichtet werden.

Ein bedeutendes medizinisches Ereignis muss nicht unmittelbar lebensbedrohlich sein und/oder zum Tod oder zu einem Krankenhausaufenthalt führen. Wenn jedoch festgestellt wird, dass das Ereignis die Patientin oder den Patienten gefährdet oder ein Eingreifen erfordern könnte, um andere UE zu verhindern, sollte das wichtige medizinische Ereignis als schwerwiegend gemeldet werden.

Schweregradbestimmung von UE: Der Schweregrad von UE sollte mittels National Cancer Institut's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.0 durch das Prüfpersonal eingestuft werden.

UE von besonderem Interesse: Im SP wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Das QTc-Intervall wurde im SP als sekundärer Endpunkt definiert, allerdings ohne weitere Angaben zur Operationalisierung. Entsprechend dem SP sollten systematische EKG-Messungen zu festen

Zeitpunkten nur bei Patientinnen und Patienten im Glasdegib+LDAC-Arm durchgeführt werden, mit EKG-Messzeitpunkten während der ersten 3 Zyklen und bei EoT. Zusätzliche dreifache EKG-Ableitungen waren in einer EKG-Sub-Kohorte des Interventionsarms vorgesehen (N = 46 eingeschlossen). Als SUE mussten alle Fälle von QTc-Intervallverlängerung (korrigiert nach Fridericia-Formel) > Grad 2 unabhängig von Kausalität und Behandlungsarm bis 28 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation berichtet werden. Im Modul 4 wurden vom pU noch spezifische UE aufgeführt: Laut pU erfolgte die Identifizierung anhand besonders relevanter Symptome für die AML. Aus diesen wurden jene ausgewählt, die sich durch standardisierte PT-übergreifende Abfragen abbilden lassen (SMQ oder SOC): Infektionen und Blutungen. Vom EUnetHTA wurden QT-Verlängerung (als SMQ operationalisiert) und febrile Neutropenie (als PT) zusätzlich benannt.

- Erhebungszeitpunkte:
Alle UE im Zeitraum zwischen der erstmaligen Einnahme der Studienmedikation bis 28 Tage nach letztmaliger Einnahme der Prüfmedikation sollten im CRF aufgezeichnet werden (falls eine längere Myelosuppression auftrat bis 42 Tage nach Beendigung der Behandlung). Falls eine Testperson eine Folgetherapie erhält, endet die Erhebung nicht-schwerwiegender UE zum Zeitpunkt des Erhalts der neuen Therapie (Todesfälle, die während des Berichtszeitraums für SUE auftraten, sollten jedoch weiterhin berichtet werden). Zusätzlich sollten alle SUE vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach letztmaliger Einnahme der Prüfmedikation dem Sponsor berichtet werden und, sofern bekannt, auch weitere SUE nach dieser Periode.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation für den primären Datenschnitt vom 03.01.2017. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den Studienarmen wertet der pU die UE für die Nutzenbewertung post hoc über Ereigniszeitanalysen aus. Die Ereigniszeitanalyse wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, getestet wurde mittels des stratifizierten zweiseitigen Log-rank-Tests (Stratifizierungsvariable: Risikoprofil), das HR wurde mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Personen, die kein Ereignis erreichten, wurden dabei zum Zeitpunkt 28 Tage nach der letzten Dosis zensiert. Folgende UE werden im Modul 4 für die Unfit-AML-Teilpopulation der Studie B1371003 berichtet:
 - Jegliche UE
 - Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad 1–2)
 - Schwere UE (CTCAE-Grad 3–5; Grad 3–4; Grad 5)
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Als spezifische UE werden in Modul 4 vom pU aufgeführt: a) QT-Zeitverlängerung (SMQ); b) Blutungen (SMQ) und c) weitere UE/SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term, inklusive Febrile Neutropenie (PT) und Infektionen (SOC).

Zusätzlich wurden als Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der UE alle PT ausgeschlossen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Dies war entsprechend der Definition in Modul 4 nur das PT „Krankheitsprogression“ aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Die für Modul 4 als „spezifisch“ definierten UE waren im SP und SAP nicht präspezifiziert. Nach Angabe des pU wurden vom EUnetHTA QT-Verlängerung und Febrile Neutropenie als spezifische UE benannt. Diese Information konnte nicht verifiziert werden. Zusätzliche über die allgemeine Sicherheitserfassung hinausgehende regelhafte EKG-Messungen zu bestimmten fixen Zeitpunkten waren nur im Glasdegib-Arm vorgesehen. Da aus der nochmals darüber hinausgehenden EKG-Sub-Kohorte des Interventionsarms mit dreifachen Messungen nur 41 % auswertbar waren, wird diese wegen der hohen Missingrate und der differentiellen Erfassung nicht berücksichtigt. Im Rahmen der allgemeinen Sicherheitserhebung konnten QTc-Zeitveränderungen erfasst werden, jedoch ist eine konsistente und vergleichbare Erhebung der QTc-Intervalle über alle Patientinnen und Patienten hinweg fraglich. Darüber hinaus sind der PT Febrile Neutropenien und die SOC Infektionen bereits in den entsprechenden Auswertungen der UE nach SOC und PT enthalten. Blutungen zählen zu den wichtigen krankheitsspezifischen Symptomen, eine separate nicht präspezifizierte Erfassung in der Endpunktkategorie Sicherheit als UE erscheint jedoch nicht adäquat.

Als Zensierungsgrund wurden Todesfälle nicht genannt, sie sind jedoch bei den beschriebenen Zensierungen zum Zeitpunkt 28 Tage nach der letzten Dosis enthalten (auch wenn Tod teilweise schon bis zu 28 Tage früher mit EoT eingetreten sein sollte).

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden. Um dies zu adressieren, stellt der pU post hoc als zusätzliche Sensitivitätsanalyse die Gesamtraten unter Ausschluss aller PT dar, die er dem Progress der Grunderkrankung zuordnet. Es ist jedoch unklar, aufgrund welcher Einschätzung und Begründung diese Zuordnung erfolgt und ob damit mögliche Ereignisse der Grunderkrankung ausreichend und eindeutig abgebildet werden können. Da zudem die Anteile der ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem solchen UE gering sind und die Ergebnisse robust, bleiben diese Analysen bei der Bewertung unberücksichtigt.

2.2.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population

Studienvisite	Screening	Zyklus 1			Nachfolgende Zyklen		EoT/ Studienabbruch	Follow-up 1 Monat nach EoT ¹⁾	Langzeitnachbeobachtung ²⁾
		Tag 1	Tag 10	Tag 21	Tag 1	Tag 15			
Gesamtüberleben ³⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CR – Tumorstatusbestimmung ⁴⁾	x	-	-	-	(x) ⁵⁾	-	x	-	-
Unerwünschte Ereignisse ⁶⁾	-	x	x	x	x	x	x	x	-

¹⁾ Zwischen 28 und 35 Tagen nach EoT. Neben Erfassung von OS und UE auch Erfassung von Begleitmedikation. Telefonisch möglich, falls keine Studienvisite zur UE-Erfassung notwendig.

²⁾ Während der Langzeitbeobachtung sollten, soweit möglich, auch nachfolgende Antikrebstherapien und Stammzelltransplantationen erfragt werden.

³⁾ OS wurde während der Interventionsphase zu den Studienvisiten, mindestens jedoch zu Beginn eines jeden Zyklus dokumentiert. Langzeitnachbeobachtung: monatliche Erhebung während der ersten beiden Monate, danach alle 2 Monate bis Tod oder bis zu 4 Jahre nach Behandlungsbeginn; auch mittels telefonischer Erhebung möglich.

⁴⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁵⁾ Erhebung bei Screening; Zyklus 3, 6, 9, 12 (jeweils an Tag 1); EoT und bei hämatologischer Regeneration (absolute Neutrophilenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$). Falls innerhalb von 14 Tagen vor dem geplanten Erhebungszeitpunkt ein hämatologisches Ansprechen erreicht war, musste die Bestimmung nicht wiederholt werden.

⁶⁾ Falls eine neue Anti-Krebstherapie begonnen wird, endet für nicht-schwere UE die Erfassung zu diesem Zeitpunkt und damit ggf. vor der Follow-up-Visite 1 Monat nach EoT.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; EoT: End of Treatment; OS: Gesamtüberleben; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

2.3 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden respektive die verwendeten statistischen Verfahren und Tests sind im Kapitel Endpunkte 2.3 bei der Beschreibung der jeweiligen Endpunkte und im Kapitel 3 unter den jeweiligen Ergebnistabellen beschrieben. Im Folgenden werden nur zusätzliche Angaben gemacht.

Der originäre Statistische Analyseplan vom 27. Dezember 2011 wurde vier Mal verändert, die fünfte und finale Version ist auf den 11.02.2016 datiert. Das primäre Studienziel wurde bei knappem Erfüllen der erforderlichen Ereigniszahl im Studienteil PII Fit als erreicht erklärt, was den Datenschnitt zum 03.01.2017 bedingte.

Fallzahlplanung

Für den Studienteil PII Unfit (AML+MDS-Population), der für das AWG und die NB relevant ist, erfolgte gemäß SP eine Fallzahlschätzung, auf deren Grundlage die finale Analyse dieses Studienteils bei Erreichen von 92 Todesfällen geplant wurde (allerdings bei nur einem einseitigen Log-rank-Test mit $\alpha = 0,1$). Die Fallzahlschätzung (für AML+MDS) ergab eine notwendige Personenzahl von $N = 132$ (bei 2:1-Zuteilung: $N = 88$ Glasdegib+LDAC und $N = 44$ LDAC) und basierte u. a. auf den Annahmen eines „historischen“ medianen Überlebens unter LDAC von 5 Monaten und unter Glasdegib von 8 Monaten. Allerdings wurden für diese Annahmen keine Rationale oder Quellen angegeben.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (AML-ITT): alle randomisierten Patientinnen und Patienten (N = 78 vs. 38)
- Sicherheitspopulation: alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Verabreichung der Studienmedikation erhielten (N = 75 vs. 36).

Umgang mit fehlenden Werten

Für fehlende Werte waren keine Ersetzungen vorgesehen, außer für den Endpunkt CR. Patientinnen und Patienten, für die nicht bekannt war, ob sie ein CR erreicht hatten, wurden als Non-Responder gewertet.

Sensitivitätsanalysen

Folgende Analysen werden im Modul 4 als Sensitivitätsanalysen präsentiert, die im SP oder SAP zum Teil auch als sekundäre Analysen beschrieben sind:

OS:

- Personen, die eine SZT bekommen haben, werden zu diesem Zeitpunkt zensiert.
- Analyse mit Stratifizierung nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf dem CRF statt IVRS
- Analysen ohne Stratifizierung (unstratifizierte Analyse)
- „Frail“-Analysepopulation (nur in Modul 4, nicht im SAP beschrieben)

CR:

- Prüfpersonaleinschätzung anstelle der Bewertung anhand des CRF
- „Frail“-Analysepopulation (nur in Modul 4, nicht im SAP beschrieben)

UE:

- Ausschluss aller Preferred Terms, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet wurden, wozu der pU nur das PT „Krankheitsprogression“ aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auswählte (nur in Modul 4, nicht im SAP beschrieben).
- „Frail“-Analysepopulation (nur in Modul 4, nicht im SAP beschrieben)

Subgruppenanalysen

Im SAP war eine Subgruppenanalyse für das zytogenetische Risikoprofil (günstig und intermediär vs. ungünstig) vorgesehen.

Zusätzlich wurden im Modul 4 Tests auf Interaktion (Signifikanzgrenze $p < 0,05$) für folgende Subgruppen durchgeführt:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Europa)
- ECOG-Status (0 und 1 vs. 2)

2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population	Unklar ¹⁾	Unklar ¹⁾	Nein ²⁾	Nein ²⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Patientinnen, Patienten und Risikostatus wurden im IVRS registriert und 2:1 randomisiert, stratifiziert nach IVRS-Risikostatus. In keinem der originären Studiendokumente (SP, CSR oder SAP) liegen weitergehende Angaben zur Generierung der Randomisierungssequenz oder der Zuteilung und Übermittlung der Randomisierungsnummer vor. Im Modul 4 wird beschrieben, dass die Randomisierungssequenz computergeneriert erzeugt wurde, die 2:1-Randomisierung in Blöcken erfolgte, jeweils stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil, und die Gruppenzuteilung zentral mittels IVRS. Allerdings erfolgte die Stratifizierung nach Risikoprofil nicht für die AML-Teilpopulation, sondern für die Gesamtpopulation der AML- und MDS-Patientinnen und -Patienten (Nges = 132, 116 AML und zusätzlich 16 MDS). Bei einigen Baseline-Charakteristika wie bei Geschlecht, dem Prognosefaktor zytogenetisches Risiko oder den zum Studieneinschluss definierten Unfit-Kriterien liegen Imbalancen vor, die absolut meist zwischen 5 % und 10 % betragen. Bei Geschlecht, schwerer Herzerkrankung oder Vorliegen von 1 oder 3 der Unfit-Kriterium auch bis 15 %. Diese ungleichen Verteilungen fallen nicht alle systematisch in einem Arm in eine Richtung aus (z. B. nur ungünstigere Risiken). Sie können, auch aufgrund der geringen Fallzahl in der Studie, noch mit zufälliger Verteilung vereinbar sein. Trotzdem ist ein Einfluss auf die Effektschätzer nicht auszuschließen, sodass von einem unklaren Verzerrungspotential ausgegangen wird.

²⁾ Offenes Studiendesign

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CSR: Clinical study report; IVRS: Interactive Voice Response System; MDS: Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom; SAP: Statistischer Analyseplan; SP: Studienprotokoll

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population, DC 03.01.2017

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
OS	Nein ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Nein ³⁾	Niedrig
CR ⁴⁾	Nein ⁵⁾	Unklar ^{2) 6)}	Nein	Nein	Hoch ^{5) 6)}
UE	Nein ⁷⁾	Ja ⁸⁾	Nein	Ja ⁹⁾	Hoch ⁷⁾

¹⁾ Trotz fehlender Verblindung sowohl der Patientinnen und Patienten als auch des Studienpersonals führt dies bei Gesamtüberleben als objektiv erhobenem Endpunkt nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential.

- 2) Analyse anhand ITT-Population
- 3) Hinsichtlich der in Tabelle 8 zur Randomisierung in Fußnote 1) adressierten Imbalancen führt die FDA in ihrem Statistical Review [13] Berechnungen des HR für OS unter Adjustierungen für die Variablen Geschlecht und die 4 Unfit-Kriterien durch. Diese zusätzlichen Adjustierungen können mögliche Verzerrungen von Imbalancen prognostischer Faktoren zwar nicht grundsätzlich ausgleichen. Sehr robuste Ergebnisse wie in diesem Fall lassen eine mögliche Verzerrung gering erscheinen, sodass für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen wird.
- 4) Ergänzend dargestellt
- 5) Eine Bewertung mittels eines zentralen, unabhängigen Reviews erfolgte nicht. Bei den Teilkomponenten Transfusionsunabhängigkeit und extramedulläre Manifestation kann die fehlende Verblindung zu einem erhöhten Verzerrungspotential für das CR führen. Die Entscheidung zur Verabreichung von Transfusionen könnte bei den teilweise nicht standardisierten, nicht messbaren und subjektiven Kriterien der zentralen und lokalen Empfehlungen durch die Kenntnis der Intervention beeinflusst sein. Bei der extramedullären Manifestation ist aufgrund fehlender Angaben zu standardisierten und objektiven Diagnosekriterien und Erhebungsmethoden ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Bias anzunehmen.
- 6) Knochenmarksproben für das CR wurden nach dem Screening erst wieder ab dem 3. Zyklus erhoben. Es ist unklar, wie viele der 6 Patientinnen und Patienten (4 Glasdegib-Arm vs. 2 LDAC-Arm) mit Rückzug des Einverständnisses in diesem Zeitraum aufgrund der Kenntnis der Intervention dies taten und somit aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gezählt wurden. Bei der sehr niedrigen Anzahl an Ereignissen des Endpunkts könnte schon 1 weiteres Ereignis das Verzerrungspotential erhöhen.
- 7) Fehlende Verblindung sowohl der Patientinnen und Patienten als auch des Studienpersonals; erhöhtes Verzerrungspotential außer bei objektiv erhobenen Parametern wie Laborwerten
- 8) Analyse anhand AML-Sicherheitspopulation (96,2 % Glasdegib+LDAC und 94,7 % LDAC der AML-ITT-Population)
- 9) Aufgrund der begrenzten Beobachtung bis 4 Wochen nach EoT und der unterschiedlich langen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen kann eine informative Zensurierung bei fehlenden Zensurierungsgründen nicht ausgeschlossen werden. Dies erscheint relevant für die UE mit großem Anteil an Zensurierungen. Entsprechend den im Modul 4 enthaltenen Kaplan-Meier-Kurven betrifft dies von den Gesamtraten die Schwerwiegenden UE und die meisten SOC und PT.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-treat; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse/n; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Laut Studien-Flowchart (Abbildung 1) wurden alle N = 132 gescreenten Patientinnen und Patienten in diesen Studienteil eingeschlossen, für die AML-Population waren dies N = 116.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zur Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation

Studie B1371003	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
Randomisiert (FAS/ITT-Population), n (%)	78 (100)	38 (100)
Studienmedikation erhalten (Sicherheitspopulation), n (%) ¹⁾	75 (96,2)	36 (94,7)
Noch unter Studienmedikation zum primären DC 03.01.2017, n (%)	4 (5,1)	0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	74 (94,9)	38 (100)
Aufgrund von UE, n (%)	18 (23,1)	11 (28,9)
Ungenügendes klinisches Ansprechen, n (%)	32 (41,0)	12 (31,6)
Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitsstatus, n (%)	3 (3,8)	0
Tod, n (%)	10 (12,8)	11 (28,9)
Protokollverletzung, n (%)	1 (1,3)	0
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	4 (5,1)	2 (5,3)
Andere, n (%)	6 (7,7)	2 (5,3)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%) ²⁾	63 (80,8)	37 (97,4)
Lost to Follow-up, n (%)	1 (1,3)	0
Tod, n (%)	59 (75,6)	35 (92,1)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	3 (3,8)	2 (5,3)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	83 (3; 972)	41 (6; 239)
Mediane Beobachtungsdauer für Sicherheit, Tage (min; max)	98 (4; 1000)	65 (8; 264)
Mediane Beobachtungsdauer für CR ³⁾ , Tage (min; max)	59 (1; 976)	28 (1; 261)
Mediane Beobachtungsdauer für OS ⁴⁾ , Tage (min; max)	226 (5; 1005)	115 (2; 613)

¹⁾ K. A. von Gründen für Nichterhalten der Studienmedikation

²⁾ Quelle EPAR, da k. A. in Studienunterlagen

³⁾ Definiert als Zeit von Randomisierung bis zur letzten Knochenmarks-Probe

⁴⁾ Beobachtet werden konnte im Zeitraum zwischen Einschluss von erstem (01/2014) bzw. letztem (10/2015) Studienteilnehmenden und DC am 03.01.2017

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; DC: Datenschnitt; EPAR: European Public Assessment Report; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; OS: Gesamtüberleben; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]

	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
<u>Demografische Charakteristika</u>		
Geschlecht n (%)		
Männlich	59 (75,6)	23 (60,5)
Weiblich	19 (24,4)	15 (39,5)
Alter (in Jahren)		
MW (SD)	76,41 (6,02)	74,76 (4,92)
Median (Min-Max)	77,00 (64,0-92,0)	76,00 (58,0-83,0)
Alterskategorien n (%)		
< 75 Jahre	30 (38,5)	15 (39,5)
≥ 75 Jahre	48 (61,5)	23 (60,5)
BMI (kg/m²)		
MW (SD)	27,32 (4,22)	28,26 (5,74)
Median (Min-Max)	27,10 (17,5-41,9)	26,93 (20,0-48,2)
Geografische Region n (%)		
Europa	50 (64,1)	31 (81,6)
Nordamerika	28 (35,9)	7 (18,4)
Abstammung (%)		
Kaukasisch	75 (96,2)	38 (100,0)
Schwarz	1 (1,3)	0
Asiatisch	2 (2,6)	0

Fortsetzung Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation

	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
<u>Krankheitsspezifische Charakteristika</u>		
ECOG PS (Gruppierung)		
0-1	36 (46,2)	20 (52,6)
2	41 (52,6)	18 (47,4)
Fehlend	1 (1,3)	0 (0,0)
Serum-Kreatinin-Wert		
≤ 1,3 mg/dl	62 (79,5)	32 (84,2)
> 1,3 mg/dl	15 (19,2)	5 (13,2)
Fehlend	1 (1,3)	1 (2,6)
Vorliegen einer schweren Herzerkrankung		
Ja	52 (66,7)	20 (52,6)
Nein	26 (33,3)	18 (47,4)
Zytogenetisches Risikoprofil (gemäß IVRS)		
Günstig/ intermediär	49 (62,8)	21 (55,3)
Ungünstig	29 (37,2)	17 (44,7)
Zytogenetisches Risikoprofil (gemäß CRF)		
Günstig/ intermediär	53 (67,9)	22 (57,9)
Ungünstig	25 (32,1)	16 (42,1)
Risikoprofil nach ELN 2010		
Ungünstig	25 (32,1)	16 (42,1)
Günstig	5 (6,4)	3 (7,9)
Intermediär I	27 (34,6)	11 (28,9)
Intermediär II	21 (26,9)	8 (21,1)
Anzahl der weißen Blutkörperchen im peripheren Blut (10⁹/mm³)^a		
n	75	36
MW (SD)	7,50 (10,91)	9,12 (9,95)
Median (Min-Max)	2,74 (0,6-64,0)	4,07 (1,1-45,2)
Knochenmark-Blasten (%)		
n	74	35
MW (SD)	48,90 (24,62)	50,73 (24,90)
Median (Min-Max)	40,50 (16,0-100,0)	46,00 (13,0-95,0)
Dauer seit histopathologischer Diagnose (Monate)		
MW (SD)	0,80 (0,69)	0,82 (0,88)
Median (Min-Max)	0,57 (0,0-3,5)	0,51 (0,1-3,8)

Fortsetzung Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation

	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
Krankheitsgeschichte		
De novo	38 (48,7)	18 (47,4)
Sekundär	40 (51,3)	20 (52,6)

a: Die Anzahl der weißen Blutkörperchen im peripheren Blut wurde nicht für alle Patienten in der AML-ITT-Population erhoben.

AML: Akute myeloische Leukämie; BMI: Body Mass Index; CRF: Case Report Form; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ELN: European LeukemiaNet; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis

Testpersonen welche eine der folgenden zytogenetischen Charakteristika vor Studieneinschluss aufwiesen, wurden mit einem ungünstigen Risikoprofil klassifiziert: inv(3), t(6;9), 11q23, -5, -5q, -7, abnl (17p), komplexer Karyotyp; (≥ 3 klonale Abnormalitäten). Personen welche keine dieser Charakteristika aufwiesen wurden als günstiges/intermediäres Risiko eingestuft.

Bei einigen Baseline-Charakteristika, wie bei Geschlecht, oder den zum Einschluss in diesen Studienteil definierten Unfit-Faktoren sind trotz Randomisierung Imbalancen zwischen den Interventionsgruppen vorhanden (Tabelle 11 und Tabelle 12). Stratifiziert randomisiert wurde allerdings nur in der Gesamtpopulation (AML+MDS) für zytogenetisches Risikoprofil gemäß IVRS. Dies führte zu einem balancierten zytogenetischen Risikostatus in der Gesamtpopulation der Studie (günstiges/intermediäres Risiko 59,1 % vs. 56,8 %), in der für die NB relevanten AML-Teilpopulation vergleichsweise zu mehr günstigen/intermediären Risiken (62,8 % vs. 55,3 %) im Glasdegib+LDAC-Arm. Da der zytogenetische Risikostatus im IVRS offenbar nicht in allen Fällen korrekt zugeteilt wurde, ergibt sich entsprechend den Angaben aus dem CRF ein Verhältnis von 67,9 % vs. 57,9 %. Größere Imbalancen mit höheren Anteilen im Glasdegib+LDAC-Arm ergaben sich für Männer und für schwere Herzerkrankung (66,7 % vs. 52,6 %).

Tabelle 12: Zusammenfassung der Unfit-Kriterien zu Baseline aus der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]

Studie B1371003	Glasdegib + LDAC N = 78 n (%)	LDAC N = 38 n (%)
Anzahl Personen ≥ 75 Jahre (1)	48 (61,5)	23 (60,5)
Anzahl Personen mit ECOG-PS 2 (2)	41 (52,6)	18 (47,4)
Anzahl Personen mit Serumkreatinin $> 1,3$ mg/dL (3)	15 (19,2)	5 (13,2)
Anzahl Personen mit schwerer Herzerkrankung ¹⁾ (4)	52 (66,7)	20 (52,6)

Studie B1371003	Glasdegib + LDAC N = 78 n (%)	LDAC N = 38 n (%)
<i>Anzahl Personen, die</i>		
Kein Kriterium erfüllen	0	0
1 Kriterium erfüllen	23 (29,5)	17 (44,7)
Anzahl Personen \geq 75 Jahre (1)	11 (14,1)	8 (21,1)
Anzahl Personen mit ECOG-PS 2 (2)	8 (10,3)	6 (15,8)
Anzahl Personen mit Serumkreatinin $>$ 1,3 mg/dL (3)	2 (2,6)	0
Anzahl Personen mit schwerer Herzerkrankung ¹⁾ (4)	2 (2,6)	3 (7,9)
2 Kriterien erfüllen	34 (43,6)	15 (39,5)
1 und 2	3 (3,8)	2 (5,3)
1 und 3	0	2 (5,3)
1 und 4	18 (23,1)	5 (13,2)
2 und 3	1 (1,3)	0
2 und 4	12 (15,4)	5 (13,2)
3 und 4	0	1 (2,6)
3 Kriterien erfüllen	19 (24,4)	5 (13,2)
4 Kriterien erfüllen	2 (2,6)	1 (2,6)

¹⁾ Patientinnen/Patienten können verschiedene schwere Herzerkrankungen aufweisen.

Baseline ist definiert als die erste Untersuchung/Messung vor oder am Tag der ersten Dosierung.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin

Für den Einschluss in diesen Phase-II-Unfit-Studienteil musste mindestens eines dieser vier Unfit-Kriterien zutreffen, damit die Patientinnen und Patienten nicht geeignet für eine Standard-Induktionstherapie waren:

- Alter \geq 75 Jahre oder
- ECOG-PS von 2 oder
- Serum-Kreatinin-Wert von $>$ 1,3 mg/dl oder
- schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] $<$ 45 % bei Screening).

Das alleinige Kriterium Alter \geq 75 Jahre traf auf 11 (14 %) Studienteilnehmende im Glasdegib+LDAC-Arm versus 8 (21 %) im LDAC-Arm zu, das alleinige Kriterium ECOG-Status = 2 auf 8 (10 %) versus 6 (16 %). Für die beiden anderen Kriterien lagen diese Anteile jeweils unter 10 %. Imbalancen mit höheren Anteilen im Glasdegib+LDAC-Arm ergaben sich für Patientinnen und Patienten mit 2 Unfit-Kriterien (43,6 % vs. 39,5 %) und 3 Unfit-Kriterien (24,4 % vs. 13,2 %). Für Modul 4 wurde zusätzlich post hoc eine Sensitivitätsanalyse mit einer sogenannten „Frail“-Analysepopulation definiert. Hierzu wurden diejenigen Patientinnen und Patienten aus der Unfit-Population ausgeschlossen, die entweder ein Alter von \geq 75 Jahren oder einen ECOG-Status = 2, aber kein weiteres der in der Studie verwendeten Unfit-Kriterien erfüllten. Mangels zusammenfassender Angaben im Dossier können Fallzahlen nur aus Tabelle 12 abgeleitet werden. Es verbleiben somit in der Frail-Population im Glasdegib+LDAC-Arm N = 59 (76 % des ursprünglichen Arms aus der AML-ITT-Population) und im LDAC-Arm N = 24 (63 % aus der AML-ITT-Population). Diese setzen sich zusammen aus den Gruppen mit alleinigem Kriterium Serum-Kreatinin (N = 2 und N = 0), alleinigem Kriterium schwere Herzerkrankung (N = 2 und N = 3) und aus den Gruppen mit zwei (N = 34 und N = 15), drei (N = 19 und N = 5) oder vier (N = 2 und N = 1)

Unfit-Kriterien. Eine weitergehende Beschreibung dieser selektierten Gruppe wie Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Baseline und deren Verteilung zwischen den Armen fehlen. Im Modul 4 werden lediglich die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten OS, CR und Sicherheit berichtet.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 13: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population (Sicherheitspopulation der AML- und MDS-Population; keine separaten Angaben zur AML-Teilpopulation)

Studie B1371003, Phase IIb, Unfit	Glasdegib + LDAC N = 75 AML	LDAC N = 36 AML	Glasdegib + LDAC N = 84 AML+MDS	LDAC N = 41 AML+MDS
Dosisanpassungen				
Unterbrechung, n (%)	k. A.	k. A.	65 (77)	0
Zeitweilige Verzögerung der Verabreichung, n (%)	k. A.	k. A.	3 (3,6)	0
Reduktion, n (%)	k. A.	k. A.	14 (17)	0
Durchschnittliche Dosis pro Zyklus (mg/Tag)				
MW (SD)				
Glasdegib	k. A.	k. A.	83,1 (19,7)	
LDAC	k. A.	k. A.	36,9 (5,92)	38,4 (3,5)
Median (min; max)				
Glasdegib			90,3 (19; 101)	
LDAC			40,0 (8; 40)	40,0 (24; 40)

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; k. A.: keine Angabe; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MDS: Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom

Begleitmedikation

Tabelle 14: Begleitmedikation (≥ 25 % in mindestens einem Arm, Anzahl der Patientinnen und Patienten); Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population (Sicherheitspopulation der AML- und MDS-Population; keine separaten Angaben zur AML-Teilpopulation)

Studie B1371003, Phase IIb, Unfit Anzahl an Patientinnen und Patienten mit	Glasdegib + LDAC N = 75 AML	LDAC N = 36 AML	Glasdegib + LDAC N = 84 AML+MDS	LDAC N = 41 AML+MDS
Aciclovir	k. A.	k. A.	31	15
Allopurinol	k. A.	k. A.	54	27
Amphotericin B	k. A.	k. A.	20	11
Ciprofloxacin	k. A.	k. A.	28	6
Fluconazol	k. A.	k. A.	24	14
Furosemid	k. A.	k. A.	43	19
Hydroxycyrbamid	k. A.	k. A.	17	15
Levofloxacin	k. A.	k. A.	41	15
Omeprazol	k. A.	k. A.	19	15

Studie B1371003, Phase IIb, Unfit Anzahl an Patientinnen und Patienten mit	Glasdegib + LDAC N = 75 AML	LDAC N = 36 AML	Glasdegib + LDAC N = 84 AML+MDS	LDAC N = 41 AML+MDS
Ondansetron	k. A.	k. A.	42	11
Pantoprazol	k. A.	k. A.	52	10
Paracetamol	k. A.	k. A.	45	17

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; k. A.: keine Angabe; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MDS: Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom

Folgetherapien

Tabelle 15: Folgetherapien, Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population (Sicherheitspopulation der AML- und MDS-Population; keine separaten Angaben zur AML-Teilpopulation)

Studie B1371003, Phase IIb, Unfit	Glasdegib + LDAC N = 75 AML	LDAC N = 36 AML	Glasdegib + LDAC N = 84 AML+MDS	LDAC N = 41 AML+MDS
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	k. A.	k. A.	37 (44)	15 (37)
Anzahl an Folgetherapien, n (%) ¹⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Art der Folgetherapien, n (%) ¹⁾				
Stammzelltransplantation	k. A.	k. A.	1 (1,2)	0
Chemotherapie	k. A.	k. A.	34 (41)	14 (34)
Biologika	k. A.	k. A.	0	0
TKI	k. A.	k. A.	0	0
Prüfmedikament außerhalb der Studie B1371003	k. A.	k. A.	2 (2,4)	0
Andere	k. A.	k. A.	0	1 (2,4)

¹⁾ Jede Patientin und jeder Patient wurde nur einmal gezählt und entsprechend der Hierarchie der Listung der Therapien in eine Kategorie gruppiert.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; k. A.: keine Angabe; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MDS: Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom

Weitere Details zu den Chemotherapien oder Gründe für die Gabe einer Folgetherapie wurden nicht angegeben. In der Publikation von Cortes zur Studie B1371003 [3] wird hauptsächlich von hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidin oder Decitabin oder palliativer Chemotherapie berichtet.

3.2 Mortalität

Tabelle 16: Gesamtüberleben; Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]

Glasdegib + LDAC N = 78		LDAC N = 38		HR [95 %-KI] p-Wert
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	
Gesamtüberleben				
59/78 (75,6)	8,3 [4,7; 12,2]	35/38 (92,1)	4,3 [1,9; 5,7]	0,46 [0,30; 0,72] 0,0004 ^b
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95 %-KI]:				
39,4 % [28,3; 50,3]		8,4 % [2,2; 20,1]		-
Sensitivitätsanalysen				
Gesamtüberleben (Patienten mit SZT werden zum Zeitpunkt der SZT zensiert)				
58/78 (74,4)	8,3 [4,7; 12,2]	35/38 (92,1)	4,3 [1,9; 5,7]	0,46 [0,30; 0,71] 0,0004 ^b
Analyse mit Stratifizierung nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf dem CRF				
59/78 (75,6)	8,3 [4,7; 12,2]	35/38 (92,1)	4,3 [1,9; 5,7]	0,47 [0,30; 0,72] 0,0005
Unstratifizierte Analyse				
59/78 (75,6)	8,3 [4,7; 12,2]	35/38 (92,1)	4,3 [1,9; 5,7]	0,45 [0,29; 0,69] 0,0003
Glasdegib + LDAC N = 78		LDAC N = 38		HR [95 %-KI] p-Wert
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	
Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation^c				
45/59 (76,3)	7,7 [4,4; 12,2]	23/24 (95,8)	4,6 [1,5; 6,5]	0,47 [0,28; 0,80] 0,0043 ^b
<p>a: Basierend auf der Brookmeyer und Cowley-Methode b: Das HR inkl. das 95 %-KI wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazards-Regression (stratifiziert nach IVRS-basiertem zytogenetischem Risikoprofil) berechnet, der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Tests. c: Für diese Analyse wurde die Population eingeschränkt: Patienten, die entweder ein Alter von mindestens 75 Jahren oder einen ECOG PS von 2, aber kein weiteres der in der Studie verwendeten Unfit-Kriterien erfüllten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CRF: Case Report Form; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SZT: Stammzell-Transplantation</p>				

Zensiert wurden im Glasdegib+LDAC-Arm 19 (24,4 %), im LDAC-Arm 3 (7,9 %) Patientinnen und Patienten. Zensierungsgründe sind nicht angegeben. Aus den Kaplan-Meier-Kurven ablesbar gab es in den ersten 3–4 Monaten 4 (5,1 %) Zensierungen im Glasdegib-Arm und 2 (5,3 %) frühe

Zensurierungen im LDAC-Arm. Ob dies diejenigen Patientinnen und Patienten waren, die keine Therapie erhalten hatten bzw. ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, geht aus den Angaben nicht hervor (siehe Tabelle 10 und Abbildung 2). Dies ist jedoch für den LDAC-Arm anzunehmen. Allerdings wurde die Langzeitnachverfolgung für das OS für Patientinnen oder Patienten, die nach Randomisierung keine Studienmedikation erhielten, erst nach Rekrutierungsschluss in das SP aufgenommen. Weitere Zensurierungen treten erst wieder nach ca. 14 Monaten Beobachtungszeit auf.

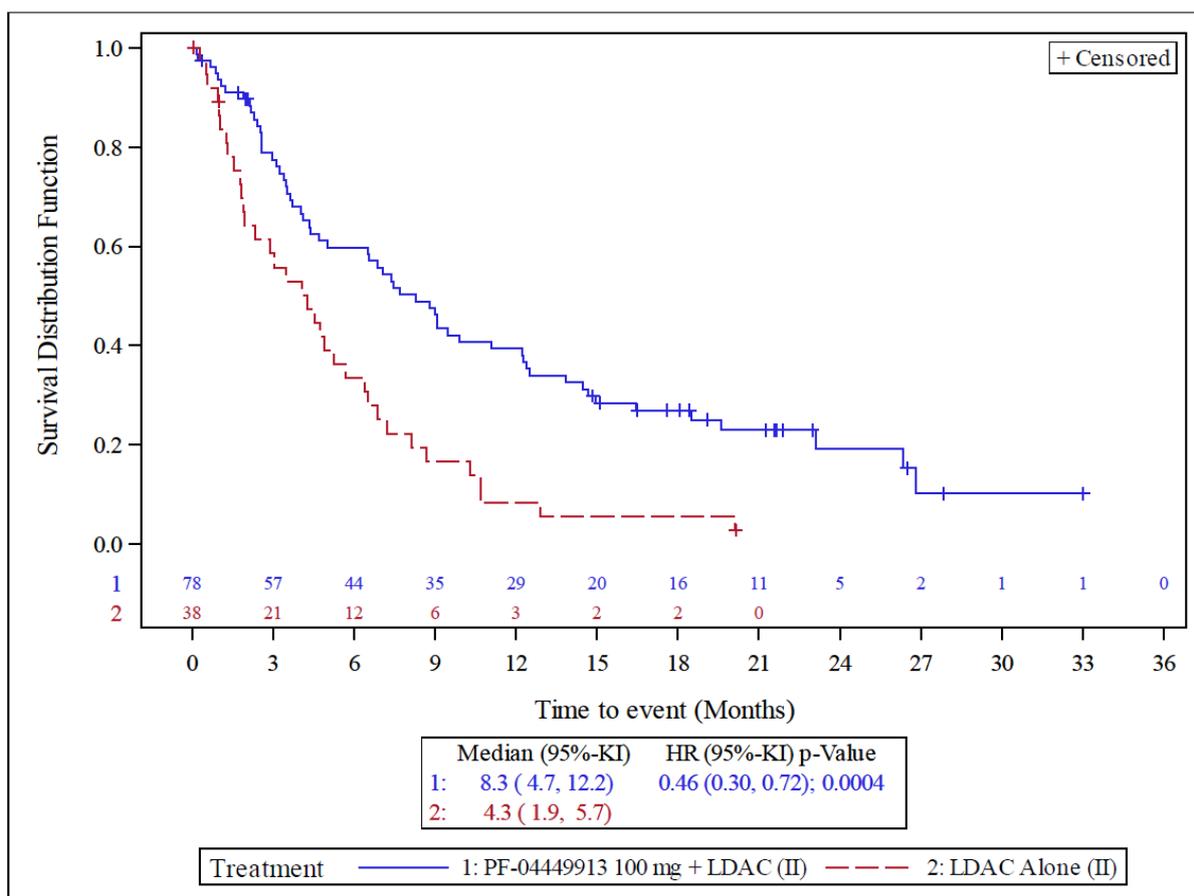


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]

Sensitivitätsanalysen

Die vier in Tabelle 16 berichteten Sensitivitätsanalysen zeigen für die Effektschätzer robuste Ergebnisse und bestätigen somit das Ergebnis der primären Analyse zum Gesamtüberleben. Die ersten drei wurden entsprechend der Festlegung im SAP durchgeführt:

1. Zensurierung bei Erhalt einer SZT als Folgetherapie (1 Fall im Glasdegib-Arm)
2. Analyse mit Stratifizierung nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf den CRF-Angaben statt dem IVRS, da nicht alle Personen im IVRS korrekt klassifiziert waren
3. Analysen ohne Stratifizierung (unstratifizierte Analyse)
4. „Frail“-Analysepopulation (nur für Modul 4 definiert; keine ITT-Population mehr, sondern post hoc selektierte Teilpopulation ohne Angabe der Baseline-Charakteristika)

Subgruppenanalysen

Für das Gesamtüberleben zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen mit einem der untersuchten Subgruppenfaktoren (zytogenetisches Risikoprofil, Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Status). 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, $p < 0,0001$), allerdings ohne Angabe eines Interaktionstests.

3.3 Morbidität

3.3.1 Komplettes Ansprechen

Die Ergebnisse zum CR werden ergänzend in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Komplettes Ansprechen (CR); Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation [12]

Glasdegib + LDAC		LDAC		Behandlungseffekt ^a	
N	n (%)	N	n (%)	CMH-Test p-Wert	RR [95 %-KI]; OR [95 %-KI]; RD [95 %-KI]
CR (basierend auf dem CRF)					
78	14 (17,9)	38	1 (2,6)	0,0235	7,10 [0,89; 56,83]; 8,08 [1,00; 65,17]; 0,15 [0,05; 0,25]
Sensitivitätsanalyse: CR (vom Prüfarzt bestimmt)					
78	14 (17,9)	38	1 (2,6)	0,0235	7,10 [0,89; 56,83]; 8,08 [1,00; 65,17]; 0,15 [0,05; 0,25]
Sensitivitätsanalyse: Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation^b					
59	10 (16,9)	24	0 (0,0)	0,0348	NA; NA; 0,17 [0,07; 0,26]

a: OR, RR und RD inkl. 95 %-KI wurden stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil (basierend auf dem IVRS) berechnet; p-Wert mittels stratifizierten CMH-Tests.

b: Für diese Analyse wurde die Population eingeschränkt: Patienten, die entweder ein Alter von mindestens 75 Jahren oder einen ECOG PS von 2, aber kein weiteres der in der Studie verwendeten Unfit-Kriterien erfüllten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

AML: Akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplettes Ansprechen; CRc: Zytogenetisches komplettes Ansprechen; CRF: Case Report Form; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Erholung; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Subgruppenanalysen

Für das CR zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen mit einem der untersuchten Subgruppenfaktoren (zytogenetisches Risikoprofil, Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Status).

3.4 Sicherheit

Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse

In die Sicherheitsanalyse gingen alle Unerwünschten Ereignisse (UE) ein, die zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und bis nach 1 Monat nach der Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten (TEAE). Die Sicherheitspopulation besteht aus 111 Personen, verteilt auf die Studienarme Glasdegib+LDAC (N = 75) und LDAC (N = 36). Die mediane Beobachtungsdauer für die Sicherheit war im Interventionsarm mit 98 Tagen wesentlich länger als im Kontrollarm mit 65 Tagen. Auch die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm war deutlich länger (83 vs. 41 Tage). Aufgrund dieser deutlichen Unterschiede einer doppelt so langen medianen Behandlungsdauer werden die vom pU durchgeführten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Angaben zu Gründen für Zensierungen während der Studie konnten nicht identifiziert werden.

Die Gesamtraten der UE sind in Tabelle 18 aufgeführt. Alle Studienteilnehmenden erlitten mindestens ein UE. Weder bei der Zeit bis zum ersten schweren UE noch bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch von Glasdegib und LDAC im Glasdegib+LDAC-Arm) traten statistisch signifikant häufiger in der Kontrollgruppe auf. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, sind in Abbildung 3 bis Abbildung 5 abgebildet.

Tabelle 18: Ergebnisse der UE – Zusammenfassung der Gesamtraten der UE der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation

Studie B1371003 ⁵⁾	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	
UE	75 (100)	0,1 [0,1; 0,2]	36 (100)	0,1 [0,0; 0,2]	– ⁴⁾
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	69 (92,0)	0,4 [0,3; 0,5]	35 (97,2)	0,3 [0,1; 0,5]	0,87 [0,57; 1,33] 0,5113
SUE	59 (78,7)	1,1 [0,8; 1,8]	28 (77,8)	1,3 [0,8; 1,9]	0,95 [0,60; 1,51] 0,8374
Therapieabbruch aufgrund von UE	23 (30,7)	25,9 [14,3; 32,0]	17 (47,2)	3,9 [1,7; 5,8]	0,41 [0,21; 0,80] 0,0072

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach zytogenetischem Risiko (gut/intermediär vs. schlecht) gemäß IVRS

³⁾ 2-seitiger p-Wert eines stratifizierten Log-rank-Tests

⁴⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

⁵⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten inakzeptabler UE, ungenügendem klinischen Ansprechen, Verschlechterung des Gesundheitszustands oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Mögliche Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IVRS: Interactive Voice Response System; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

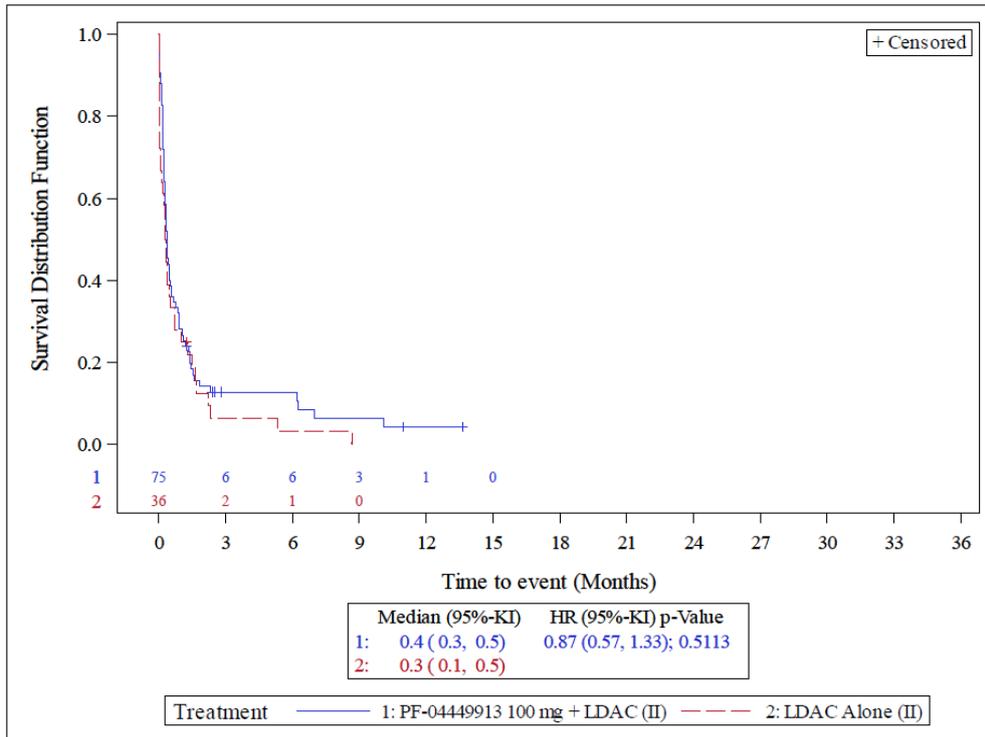


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]

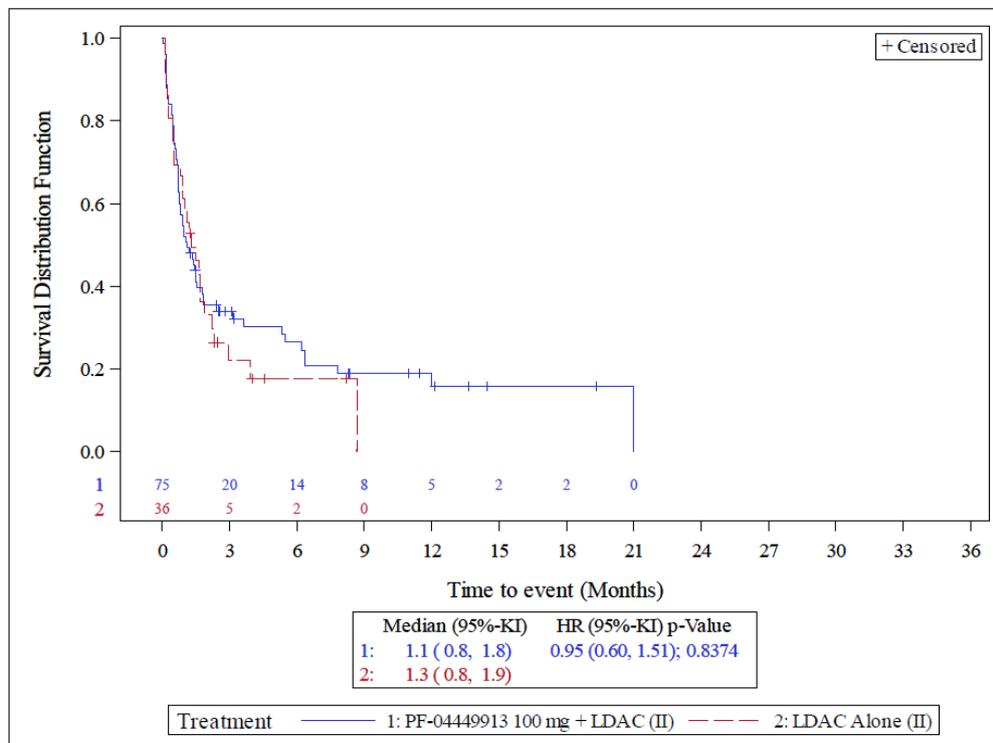


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]

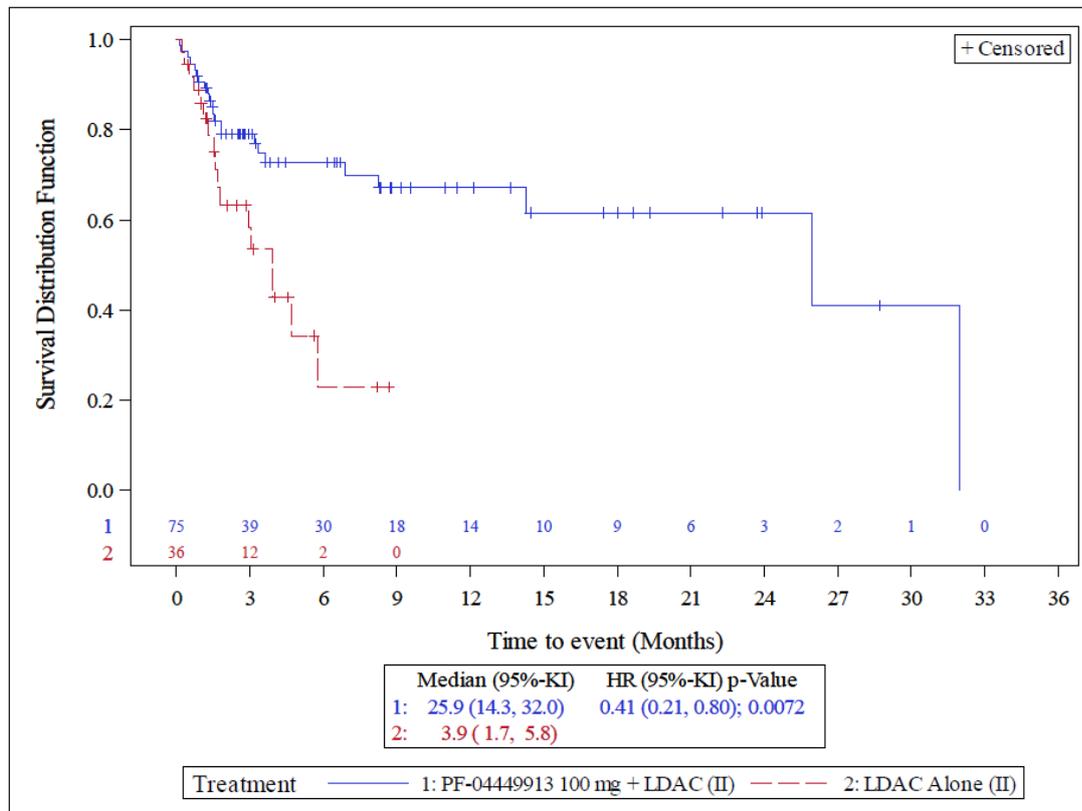


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen anhand der Frail-Subpopulation (N = 57 vs. N = 24) sind in Tabelle 19 ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich der Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss des PT „Krankheitsprogression“ aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde bei 7 Patientinnen und Patienten (9,3 %) im Glasdegib+LDAC-Arm und 4 (11,1 %) im LDAC-Arm das PT „Krankheitsprogression“ berichtet (Tabelle 20 bis Tabelle 22). Aus den Ereigniszeitanalysen zu den Gesamtraten der UE wurden zwischen 0 und 2 Patientinnen und Patienten mit diesem PT im Glasdegib-Arm und zwischen 0 und 4 im LDAC-Arm ausgeschlossen. Die jeweiligen Ergebnisse für die Kategorien der Gesamtraten sind robust mit unwesentlichen Abweichungen zu den jeweiligen HR der Hauptanalyse (siehe im Anhang Tabelle 27).

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen: Sensitivitätsanalysen anhand der Frail-Subpopulation – Gesamtraten der UE der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]

	Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
<i>Sensitivitätsanalyse 2 (Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation)</i>			
UE jeglichen Schweregrades	57/57 (100,0)	24/24 (100,0)	0,88 [0,54; 1,44] 0,5625
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	53/57 (93,0)	23/24 (95,8)	0,91 [0,55; 1,50] 0,6996
SUE	45/57 (78,9)	19/24 (79,2)	0,91 [0,52; 1,57] 0,7239
UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten	16/57 (28,1)	11/24 (45,8)	0,46 [0,21; 1,03] 0,0524

^{a)} Das HR inkl. des 95%-KI wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazards-Regression (stratifiziert nach IVRS-basiertem zytogenetischen Risikoprofil) berechnet, der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Tests.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IVRS: Interactive Voice Response System; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Subgruppenanalysen

Für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen mit einem der untersuchten Subgruppenfaktoren (zytogenetisches Risikoprofil, Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Status).

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

In Tabelle 20 sind die aufgetretenen UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Terms abgebildet, die bei ≥ 10 % der Patientinnen oder Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Bezogen auf die Systemorganklassen traten die häufigsten UE in den Bereichen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zuungunsten von Glasdegib trat lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ auf.

In den Preferred Terms zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Hazard Ratio zwischen den Behandlungsarmen bei „Übelkeit“ und „Geschmacksstörung“ zuungunsten von Glasdegib und bei „Angstzustände“ sowie „International Normalised Ratio (INR) erhöht“ zugunsten von Glasdegib.

Tabelle 20: UE nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57 (76,0)	1,0[0,6; 1,7]	24 (66,7)	0,9 [0,3; 4,4]	1,02 [0,63; 1,66] 0,9290
Asthenie	10 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [4,5; n. e.]	0,75 [0,24; 2,30] 0,6102
Ermüdung	21 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8 (22,2)	6,4 [4,4; n. e.]	1,18 [0,52; 2,69] 0,6961
Ödem peripher	19 (25,3)	25,4 [25,4; n. e.]	7 (19,4)	n. e. [2,6; n. e.]	1,12 [0,46; 2,70] 0,8036
Krankheitsprogression	7 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	8,7 [n. e.; n. e.]	0,51 [0,14; 1,82] 0,2910
Pyrexie (Fieber)	20 (26,7)	21,3 [7,5; n. e.]	8 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,39; 2,05] 0,7834
Augenerkrankungen	12 (16,0)	n. e. [22,2; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [0,43; 9,20] 0,3708
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (50,7)	5,4 [1,1; 13,5]	22 (61,1)	1,5 [0,9; 3,9]	0,62 [0,36; 1,09] 0,0925
Dyspnoe	16 (21,3)	n. e. [18,4; n. e.]	11 (30,6)	5,9 [2,7; n. e.]	0,54 [0,24; 1,22] 0,1310
Epistaxis	5 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [4,0; n. e.]	0,40 [0,11; 1,45] 0,1484
Husten	16 (21,3)	n. e. [13,5; n. e.]	6 (16,7)	n. e. [3,9; n. e.]	1,0 [0,38; 2,66] 0,9944
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	40 (53,3)	3,1 [1,7; 17,3]	13 (36,1)	6,4 [1,1; n. e.]	1,20 [0,63; 2,29] 0,5667
Ausschlag	10 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [3,7; n. e.]	4,23 [0,53; 33,63] 0,1382
Petechien	7 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,24; 2,80] 0,7428

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (25,3)	n. e. [12,9; n. e.]	7 (19,4)	n. e. [3,9; n. e.]	1,11 [0,46; 2,68] 0,8229
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (70,7)	0,5 [0,3; 0,9]	23 (63,9)	0,5 [0,3; 5,3]	1,02 [0,62; 1,68] 0,9346
Anämie	35 (46,7)	17,0 [0,5; n. e.]	15 (41,7)	n. e. [0,8; n. e.]	1,14 [0,62; 2,10] 0,6740
Febrile Neutropenie	26 (34,7)	n. e. [5,3; n. e.]	9 (25,0)	n. e. [3,5; n. e.]	1,25 [0,58; 2,69] 0,5682
Neutropenie	11 (14,7)	29,8 [14,7; 29,8]	6 (16,7)	n. e. [5,3; n. e.]	0,43 [0,14; 1,35] 0,1367
Thrombozytopenie	24 (32,0)	n. e. [7,0; n. e.]	9 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,52; 2,42] 0,7753
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	58 (77,3)	1,0 [0,5; 1,8]	24 (66,7)	1,0 [0,3; 2,8]	1,03 [0,63; 1,67] 0,9084
Abdominalschmerzen	12 (16,0)	n. e. [12,5; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,28; 2,95] 0,8798
Erbrechen	18 (24,0)	n. e. [15,4; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,63 [0,77; 9,00] 0,1091
Obstipation	19 (25,3)	n. e. [6,8; n. e.]	6 (16,7)	n. e. [3,3; n. e.]	1,01 [0,39; 2,59] 0,9868
Übelkeit	27 (36,0)	n. e. [3,9; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,92 [1,02; 8,39] 0,0365
Diarrhö	21 (28,0)	13,5 [7,4; n. e.]	9 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,34; 1,71] 0,5074
Erkrankungen des Nervensystems	44 (58,7)	2,1 [1,1; 6,4]	8 (22,2)	n. e. [4,6; n. e.]	2,69 [1,26; 5,76] 0,0076
Geschmacksstörung	18 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,26 [1,10; 62,23] 0,0143
Kopfschmerz	8 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,32; 4,62] 0,7696
Schwindelgefühl	16 (21,3)	n. e. [11,2; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [0,53; 6,50] 0,3274
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Gefäßerkrankungen	23 (30,7)	17,2 [7,9; n. e.]	12 (33,3)	n. e. [1,4; n. e.]	0,71 [0,34; 1,47] 0,3571
Hypotonie	9 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,20; 2,50] 0,5973
Herzerkrankungen	19 (25,3)	n. e. [11,5; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [3,9; n. e.]	1,50 [0,55; 4,09] 0,4294
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (61,3)	2,4 [1,1; 5,8]	20 (55,6)	1,6 [0,5; n. e.]	0,90 [0,52; 1,54] 0,6916
Harnwegsinfektion	5 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,09; 1,50] 0,1472
Pneumonie	21 (28,0)	21,4 [14,3; n. e.]	10 (27,8)	n. e. [2,3; n. e.]	0,65 [0,29; 1,44] 0,2795
Sepsis	5 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6 (16,7)	n. e. [5,8; n. e.]	0,34 [0,10; 1,13] 0,0661
Psychiatrische Erkrankungen	23 (30,7)	25,8 [8,8; n. e.]	9 (25,0)	n. e. [4,6; n. e.]	1,00 [0,45; 2,23] 0,9950
Angstzustände	1 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [4,6; n. e.]	0,12 [0,01; 1,04] 0,0210
Schlaflosigkeit	8 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,31; 7,23] 0,6197
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	42 (56,0)	2,9 [1,8; 3,7]	11 (30,6)	n. e. [1,4; n. e.]	1,70 [0,87; 3,34] 0,1164
Arthralgie	9 (12,0)	n. e. [23,6; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Muskelspasmen	16 (21,3)	n. e. [15,9; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,66 [0,60; 11,80] 0,1790
Rückenschmerzen	8 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,26; 3,94] 0,9791
Schmerz in einer Extremität	10 (13,3)	25,5 [16,1; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,79 [0,34; 22,80] 0,3168
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (57,3)	2,6 [1,7; 6,0]	13 (36,1)	n. e. [2,4; n. e.]	1,54 [0,82; 2,89] 0,1771
Verminderter Appetit	24 (32,0)	13,8 [6,0; 30,0]	4 (11,1)	n. e. [3,9; n. e.]	2,12 [0,72; 6,27] 0,1653

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Hypokaliämie	12 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6 (16,7)	n. e. [3,9; n. e.]	0,87 [0,32; 2,35] 0,7811
Hyponatriämie	10 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Untersuchungen	45 (60,0)	1,9 [1,0; 6,0]	18 (50,0)	2,2 [1,2; n. e.]	1,10 [0,63; 1,92] 0,7312
Gewicht erniedrigt	15 (20)	n. e. [8,5; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,68 [0,74; 43,81] 0,0605
Kreatinin erhöht	8 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,22; 3,54] 0,8707
C-reaktives Protein erhöht	6 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [3,9; n. e.]	0,48 [0,15; 1,59] 0,2227
International Normalised Ratio (INR) erhöht	3 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,04; 0,86] 0,0174
Neutrophilenzahl erniedrigt	8 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [0,29; 21,27] 0,3910
Thrombozytenzahl erniedrigt	12 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,40; 3,93] 0,6872
Erniedrigte Zahl an weißen Blutkörperchen	10 (13,3)	n. e. [16,8; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,40; 8,85] 0,4219
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (22,7)	n. e. [8,0; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,41; 3,14] 0,8179
Sturz	10 (13,3)	n. e. [24,7; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,78 [0,34; 22,61] 0,3180

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach zytogenetischem Risiko (gut/intermediär vs. schlecht) gemäß IVRS

³⁾ 2-seitiger p-Wert eines stratifizierten Log-rank-Tests

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Die Einteilung der UE nach ihrer Schwere erfolgte durch das Prüfpersonal gemäß CTCAE Version 4.03. In Tabelle 21 sind die schweren UE \geq Grad 3 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen nach Systemorganklasse und Preferred Term aufgeführt. Die Analyse mittels Hazard Ratio ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsmethoden.

Tabelle 21: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (32,0)	17,1 [8,2; n. e.]	10 (27,8)	8,7 [3,0; 8,7]	0,75 [0,35; 1,64] 0,4718
Ermüdung	9 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,33; 7,72] 0,5579
Krankheitsprogression	7 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	8,7 [n. e.; n. e.]	0,51 [0,14; 1,82] 0,2910
Pyrexia	2 (2,7)	n. e. [21,3; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,20 [0,02; 2,21] 0,1452
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,25; 1,70] 0,3771
Dyspnoe	4 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,17; 5,19] 0,9524
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,12; 4,15] 0,6845
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,32; 7,44] 0,5875
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,24 [0,02; 2,61] 0,2003
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51 (68,0)	0,6 [0,4; 1,5]	23 (63,9)	0,5 [0,3; 5,3]	0,98 [0,60; 1,62] 0,9517
Anämie	32 (42,7)	32,4 [1,5; 32,4]	13 (36,1)	n. e. [0,9; n. e.]	1,12 [0,58; 2,14] 0,7398
Febrile Neutropenie	26 (34,7)	n. e. [5,3; n. e.]	9 (25,0)	n. e. [3,5; n. e.]	1,25 [0,58; 2,69] 0,5682
Leukozytose	3 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [4,5; n. e.]	0,26 [0,05; 1,44] 0,0997
Neutropenie	9 (12,0)	29,8 [n. e.; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [5,3; n. e.]	0,47 [0,14; 1,59] 0,2123
Panzytopenie	1 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,20 [0,02; 2,23] 0,1468

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Splenomegalie	0	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Thrombozytopenie	24 (32,0)	n. e. [7,0; n. e.]	8 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,57; 2,86] 0,5432
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (16,0)	n. e. [21,0; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,41; 5,38] 0,5432
Erkrankungen des Nervensystems	13 (17,3)	26,3 [14,3; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,43 [0,43; 27,33] 0,2160
Synkope	4 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Gefäßerkrankungen	6 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Hypertonie	4 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Herzerkrankungen	8 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,25; 3,80] 0,9614
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (38,7)	14,3 [6,2; n. e.]	15 (41,7)	3,9 [1,5; n. e.]	0,68 [0,35; 1,30] 0,2347
Pneumonie	17 (22,7)	25,9 [14,3; n. e.]	9 (25,0)	n. e. [2,3; n. e.]	0,55 [0,23; 1,30] 0,1654
Sepsis	5 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6 (16,7)	n. e. [5,8; n. e.]	0,34 [0,10; 1,13] 0,0661
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (9,3)	n. e. [16,3; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,15; 12,73] 0,7764
Muskelspasmen	4 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,48; 4,52] 0,4968
Verminderter Appetit	2 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,02; 1,48] 0,0791
Hypokaliämie	4 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Hyponatriämie	5 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Untersuchungen	23 (30,7)	n. e. [10,1; n. e.]	11 (30,6)	n. e. [2,2; n. e.]	0,87 [0,42; 1,80] 0,7049
C-reaktives Protein erhöht	2 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,05; 2,69] 0,3087
Neutrophilenzahl erniedrigt	8 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [0,29; 21,27] 0,3910
Thrombozytenzahl erniedrigt	12 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,39; 3,80] 0,7313
Erniedrigte Zahl an weißen Blutkörperchen	8 (10,7)	n. e. [17,0; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,95 [0,36; 24,56] 0,2928
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (6,7)	n. e. [17,5; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,05; 2,70] 0,3067

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach zytogenetischem Risiko (gut/intermediär vs. schlecht) gemäß IVRS

³⁾ 2-seitiger p-Wert eines stratifizierten Log-rank-Tests

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Schwerwiegende UE

SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in einer der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 22 aufgeführt. Am häufigsten traten SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Die Analyse mittels Hazard Ratio ergab für den PT „Sepsis“ einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Glasdegib.

Tabelle 22: SUE nach Systemorganklassen und Preferred Terms mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (18,7)	n. e. [21,3; n. e.]	6 (16,7)	8,7 [3,1; 8,7]	0,63 [0,23; 1,72] 0,3602
Krankheitsprogression	7 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,14; 1,82] 0,2910
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,04; 1,53] 0,1057
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (34,7)	n. e. [5,3; n. e.]	9 (25,0)	n. e. [4,5; n. e.]	1,21 [0,56; 2,61] 0,6305
Anämie	5 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Febrile Neutropenie	21 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6 (16,7)	n. e. [3,5; n. e.]	1,52 [0,61; 3,81] 0,3664
Panzytopenie	0	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (10,7)	n. e. [21,0; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,24; 3,70] 0,9376
Erkrankungen des Nervensystems	8 (10,7)	n. e. [26,3; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,55 [0,31; 21,31] 0,3699
Herzerkrankungen	6 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,15; 2,85] 0,5793
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (34,7)	14,3 [8,3; n. e.]	13 (36,1)	n. e. [1,5; n. e.]	0,69 [0,34; 1,38] 0,2865
Pneumonie	16 (21,3)	25,9 [14,3; n. e.]	7 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,28; 1,82] 0,4732
Sepsis	3 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5 (13,9)	n. e. [5,8; n. e.]	0,22 [0,05; 0,92] 0,0237
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (5,3)	n. e. [17,5; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,04; 8,09] 0,6946

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach zytogenetischem Risiko (gut/intermediär vs. schlecht) gemäß IVRS

³⁾ 2-seitiger p-Wert eines stratifizierten Log-rank-Tests

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

UE, die zum Therapieabbruch führten

Bei den UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich gemäß Tabelle 23 in den Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 23: UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
	Personen mit Ereignis N = 75 n (%)	Median in Monaten ¹⁾ [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 36 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,12; 4,07] 0,6899
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,06; 1,24] 0,0723
Febrile Neutropenie	2 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,06; 3,14] 0,4017
Herzerkrankungen	0	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (12,0)	n. e. [25,9; n. e.]	3 (8,3)	n. e. [4,7; n. e.]	0,73 [0,18; 2,89] 0,6493
Pneumonie	4 (5,3)	n. e. [25,9; n. e.]	1 (2,8)	n. e. [4,7; n. e.]	0,56 [0,04; 6,92] 0,6446
Sepsis	1 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (5,6)	n. e. [5,8; n. e.]	0,13 [0,01; 1,50] 0,0558

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach zytogenetischem Risiko (gut/intermediär vs. schlecht) gemäß IVRS

³⁾ 2-seitiger p-Wert eines stratifizierten Log-rank-Tests

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse wurden in den Studienunterlagen nicht benannt. Im Modul 4 führt der pU neben den oben bereits berichteten SOC „Infektionen“ und PT „Febrile Neutropenie“ die SMQ QT-Zeitverlängerung und Blutungen auf. Diese beiden SMQ sind im Anhang gelistet. Zum sekundären Endpunkt QTc-Zeitverlängerung fanden sich keine Angaben, der PT QT-Zeitverlängerung jeglichen Schweregrads wurde in den Studienunterlagen nicht mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ berichtet.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Glasdegib

Glasdegib ist zugelassen für das Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten de novo oder sekundären akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen. In die Zulassungsstudie B1371003 wurden sowohl Erkrankte mit unbehandelter AML als auch mit Hochrisiko Myelodysplastischem Syndrom (MDS) eingeschlossen. Aufgrund des AWG ist für die NB nur die Teilpopulation der AML-Patientinnen und -Patienten relevant. Entsprechend der Fachinformation wird Glasdegib angewendet mit der empfohlenen Dosis von 100 mg Glasdegib einmal täglich und in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC). Die in der Studie B1371003, Phase II Unfit für das AWG verwendete Dosierung erfolgte zulassungskonform.

In die Studie wurden nur Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen, die Zulassung umfasst allgemein Erwachsene. Die Anwendung ist auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind. Jedoch ist davon auszugehen, dass diese Konstellation bei jüngeren Erwachsenen selten zutrifft. In der der Zulassung zugrunde liegenden „Unfit“-Population der Studie B1371003 wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens einem der folgenden „Unfit“-Kriterien eingeschlossen:

- Alter \geq 75 Jahre oder
- ECOG-PS von 2 oder
- Serum-Kreatinin-Wert von $> 1,3$ mg/dl oder
- schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] < 45 % bei Screening).

Der pU bezieht sich bei diesen Auswahlkriterien zur Ungeeignetheit einer Standardchemotherapie bei AML-Patientinnen und -Patienten auch auf Empfehlungen eines internationalen Expertenpanels des European Leukemia Net (ELN) [4]. Die Abschätzung der mit einer intensiven Standardchemotherapie einhergehenden behandlungsassoziierten Mortalität wird als relevanter Aspekt bei der Therapieentscheidung angeführt, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten (in diesem Zusammenhang ab 65 Jahren). Der pU wie das Expertenpanel beziehen sich auf verschiedene Quellen, wie Kantarjian H, 2006; Klepin HD, 2014; Klepin HD, 2013 [7,8,9], in denen ein höheres Sterbe- und Behandlungsrisiko mit dem Alter beschrieben wird. Jedoch konstatieren die Autoren der ELN-Empfehlungen, dass Alter ein, aber nicht der wichtigste Prädiktor einer behandlungsassoziierten Mortalität sei. Zudem weisen die Experten darauf hin, dass die behandlungsassoziierte Mortalität aufgrund verbesserter supportiver Maßnahmen und dem gestiegenen Gesundheitszustand älterer Patientinnen und Patienten fallend sei. Weitere Faktoren, wie der Gesundheitszustand und Komorbiditäten, sind bei der Beurteilung der Eignung mit einzubeziehen, da sie Einfluss auf die Prognose haben; Kantarjian 2006, Klepin 2013, Klepin 2014 [7,8,9]. Jedoch kommt das Panel zu dem Schluss, dass eindeutige, feste Kriterien bzw. Grenzwerte für Faktoren wie Alter oder ECOG-Performancestatus zur Festlegung nicht abgeleitet werden können. Insbesondere lautet die Empfehlung, dass der Faktor Alter allein nicht das entscheidende Kriterium sein sollte. Dies wird auch im EPAR in ähnlicher Weise adressiert. Einzig aufgrund des Alterskriteriums von ≥ 75 Jahren sind 16,4 % der Studienteilnehmenden in die Unfit-Population eingeschlossen worden, und einzig aufgrund eines ECOG-Status von 2 nochmals 12,1 %.

Inwieweit Patientinnen und Patienten aus diesen Kategorien möglicherweise auch für eine intensive Standardchemotherapie geeignet gewesen wären, bleibt offen.

Bei Komorbiditäten werden in der Studie B1371003 explizit Herz- und Nierenerkrankungen anhand zweier „Unfit“-Kriterien herangezogen, die jedoch ungenau definiert sind. Bei dem Unfit-Kriterium der „schwerwiegenden kardiologischen Erkrankungen“ findet sich im SP nur das Beispielkriterium der LVEF < 45 % bei Screening und bei den generellen Ausschlusskriterien ein Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss. Zur LVEF verweist der pU im Modul 4 auf eine konsensusbasierte Empfehlung anhand von Überprüfungen von Krankenberichten [6]. Inwiefern dieses Beispiel von dem Prüfperson als fixes Kriterium angesehen wurde und somit generell Patientinnen und Patienten nicht mehr für eine intensive Therapie in Betracht gezogen wurden, bleibt unklar. Allerdings sind nur wenige (4,3 %) Patientinnen und Patienten allein anhand dieses Kriteriums der Unfit-Population zugewiesen worden.

Inwieweit die alleinige Betrachtung des Serum-Kreatinin-Wertes einen adäquaten Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion darstellt, diskutiert der pU nicht. Beispielsweise wird im vergleichbaren Anwendungsgebiet in der Phase-III-Studie B1371019 zu Glasdegib auch die Kreatinin-Clearance (zusätzlich) herangezogen [2]. Allein anhand dieses Komorbiditäts-Kriteriums sind allerdings nur wenige (1,7 %) Patientinnen und Patienten der Unfit-Population zugewiesen worden.

Folglich bleibt unklar, in welchem Umfang die für die Studie ausgewählte Unfit-Population dem AWG (Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie 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.

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. Bei der Auswahl bleiben die fraglichen alleinigen Kriterien Alter und ECOG-Status für eine Definition einer Unfit-Population unberücksichtigt: Für diese „Frail“-Subpopulation wurden Patientinnen und Patienten aus der AML-ITT-Population ausgeschlossen, die entweder nur das Kriterium Alter ≥ 75 Jahre oder nur einen ECOG-Status von 2 aufwiesen und kein weiteres der in der Studie verwendeten Unfit-Kriterien erfüllten. Einschränkungen dieser Analyse werden im folgenden Kapitel 4.2 Design und Methodik der Studie diskutiert.

Abgesehen von den Aspekten des Einschlusses von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 55 Jahren und einer möglichen Eignung oder Nicht-Eignung für eine intensive Standardchemotherapie ist von einer Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen: Der Studienteil B1371003, Phase II, Unfit-Population wurde in Nordamerika und mehrheitlich in Europa, mit einem Drittel der Studienteilnehmenden aus 10 deutschen Studienzentren, durchgeführt. Anmerkungen zur Länge der Verabreichung von LDAC im Vergleichsarm siehe im nächsten Kapitel 4.2 Design und Methodik der Studie.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Studie B1371003 ist eine multinationale, multizentrische, in Teilen randomisierte, offene Phase-Ib/II-Studie bei Patientinnen und Patienten mit unbehandelter AML oder Hochrisiko Myelodysplastischem Syndrom (MDS). Für die NB ist nur der randomisierte Teil der Phase II relevant, in dem die Patientinnen und Patienten keine Standard-Induktionschemotherapie erhielten („Unfit“-Population). Die Verteilung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf die Gruppen Glasdegib+LDAC vs. LDAC anhand einer stratifizierten Randomisierung (entsprechend günstig/intermediärem vs. ungünstigem zytogenetischem Risikoprofil).

Da die Zulassung nur für die Indikation der AML erfolgte, wird für die NB auch nur die Teilpopulation der AML-Patientinnen und -Patienten bewertet. Für diese relevante Teilpopulation erfolgte keine separate stratifizierte Randomisierung. Da der AML-Anteil jedoch $N = 116$ (88 %) der ursprünglichen $N = 132$ eingeschlossenen AML- und MDS-Patientinnen und -Patienten beträgt, wird aufgrund dessen nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen. Allerdings weisen die Gruppen bei Baseline hinsichtlich einiger Unfit- oder Risiko-Kriterien (ECOG-Status, schwere Herzerkrankung, Serum-Kreatinin oder zytogenetisches Risikoprofil) Imbalancen von absolut 5 % bis 10 % auf, bei schwerer Herzerkrankung beträgt der absolute Unterschied 14 % (66,7 % vs. 52,6 %). Bei den Unfit-Kriterien führen diese Imbalancen zu einem höheren Anteil an ungünstigeren Kategorien im Glasdegib-Arm als im LDAC-Arm. Für den Stratifizierungsfaktor zytogenetisches Risikoprofil gemäß IVRS war das Verhältnis zwischen den beiden Interventionsgruppen in der gesamten Studienpopulation (AML+MDS) erwartungsgemäß ausgeglichen. In der AML-Teilpopulation gab es jedoch einen absoluten Unterschied von 7,5 % weniger schlechten Risiken im Glasdegib+LDAC-Arm im Vergleich zum LDAC-Arm, bei der Klassifizierung des Risikoprofils gemäß CRF betrug der absolute Unterschied zwischen den Gruppen 10 %. Zu den Gründen der unterschiedlichen Risikoeinteilung im IVRS für die Randomisierung und im CRF finden sich keine Angaben. Sensitivitätsanalysen bezüglich dieser Unsicherheiten für die Effektschätzer zum primären Endpunkt Gesamtüberleben werden im Kapitel 4.3 Mortalität diskutiert. Zwar können solche Imbalancen, auch aufgrund der geringen Fallzahl in der Studie, noch mit einer zufälligen Verteilung vereinbar sein. Trotzdem ist ein Einfluss auf die Effektschätzer nicht auszuschließen, sodass für die Studie bei diesem Aspekt von einem unklaren Verzerrungspotential ausgegangen wird.

Bei der post hoc definierten Frail-Population können mögliche Imbalancen von prognostischen und anderen Patientencharakteristika nur sehr eingeschränkt beurteilt werden. Zum einen aufgrund der fehlenden Angaben zu den Baselinecharakteristika, zum anderen aufgrund des ungleichen Anteils des Einschlusses von Patientinnen und Patienten aus der AML-ITT-Population in die beiden Studienarme (76 % aus dem Glasdegib+LDAC-Arm und 63 % aus dem LDAC-Arm). Bezüglich der Unfit-Kriterien kann aus Tabelle 11 entnommen werden, dass ebenso Unterschiede wie in der AML-ITT-Population bestehen. Aufgrund dessen wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Die mediane Höhe der Dosierung der Studienmedikation entsprach in beiden Studienarmen der jeweiligen Zulassung und der gemäß Protokoll vorgesehenen Dosis. Die mediane Behandlungsdauer bei gleicher Zykluslänge unterschied sich jedoch stark zwischen den Studienarmen und war im Glasdegib-Arm mit 83 Tagen doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit 41 Tagen. Die festgelegten Abbruchkriterien der Einnahme der Studienmedikation waren für beide Gruppen dieselben. Am häufigsten erfolgte ein Abbruch in beiden Armen mit jeweils etwas über

zusammengenommen 60 % wegen UE (23 % vs. 29 %) und wegen ungenügendem klinischen Ansprechen (43 % vs. 32 %; siehe Tabelle 10). Aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die Kenntnis der zugeteilten Intervention die Behandlungsdauer beeinflusste. Diese Vermutung wird zumindest in der Publikation von Cortes zu dieser Studie geäußert (Cortes 2019 [3]). Es 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 erörtert, bleibt offen, inwieweit dies für den Versorgungsalltag relevant ist und Einfluss auf die Ergebnissicherheit hat.

Die Häufigkeit und die Wirkstoffe bzw. Art der Begleitmedikation (zumeist Allopurinol, antibakterielle oder antivirale Substanzen und Paracetamol) und der Folgetherapien sind im Glasdegib+LDAC-Arm und im LDAC-Arm vergleichbar (Tabelle 14 und Tabelle 15). Folgetherapien, überwiegend andere Chemotherapien wie Azacitidin oder Decitabin, erhielten 44 % der Patientinnen und Patienten im Glasdegib-Arm und 37 % im Vergleichsarm. Von daher wird nicht von einem relevanten Einfluss auf die vergleichenden Effektschätzer des Gesamtüberlebens über die Langzeit-Nachverfolgung ausgegangen und ebenso nicht bei den bis EoT erhobenen UE durch die Begleitmedikation.

Vor dem Hintergrund der relativ geringen Größe der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit mit Fallzahlen von $N = 78$ versus $N = 38$ ist die Durchführung einer größeren und verblindeten Phase-III-Studie mit ebenfalls unbehandelten AML-Patientinnen und -Patienten, die nicht für eine intensive Standardchemotherapie infrage kommen, zu begrüßen [2]. Im Gegensatz zur Studie B1371003 ist diese Phase-III-Studie verblindet und erhebt patientenberichtete Endpunkte. Allerdings wird mit Azacitidin ein anderer Komparator als LDAC verwendet, sodass die Ergebnisse für diese Nutzenbewertung nicht relevant sind.

4.3 Mortalität

Für das Gesamtüberleben ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Glasdegib+LDAC im Vergleich zur LDAC-Kontrollgruppe (HR = 0,46; 95%-KI: [0,30; 0,72]; $p = 0,0004$). Das mediane Überleben war unter Glasdegib 8,3 Monate versus 4,3 Monate unter LDAC. Der primären Analyse lag die stratifizierte Randomisierung gemäß IVRS zum Risikoprofil zugrunde. Patientinnen und Patienten konnten gemäß Protokoll bis zu 4 Jahre nachverfolgt werden. Die mediane Beobachtungsdauer für OS betrug jedoch nur 226 versus 115 Tage, wobei 76 % im Glasdegib-Arm und 92 % im LDAC-Arm verstarben. Somit können die Ereigniszeitanalysen mit mehrheitlich (81 %) eingetretenen Ereignissen als reif betrachtet werden.

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.

Unsicherheiten bestehen jedoch aufgrund der im Kapitel 4.2 Design und Methodik der Studie diskutierten unterschiedlichen Häufigkeiten zwischen den Interventionsgruppen zu Baseline hinsichtlich einiger Risiko- oder Unfit-Kriterien. Das zytogenetische Risiko anhand IVRS, das als Grundlage der stratifizierten Randomisierung diente, wies einen absoluten Unterschied von 7,5 % auf mit weniger ungünstigen Risiken im Glasdegib+LDAC-Arm. Die gemäß CRF-Angaben erfolgte Klassifizierung ergab einen absoluten Unterschied von 10 %. Die hierzu vorgelegten zwei Sensitivitätsanalysen (Stratifizierung nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf dem CRF und unstratifizierte Analyse) ergaben sehr ähnliche und damit robuste Ergebnisse mit HR = 0,47 (95%-KI: [0,30; 0,72]) und HR = 0,45 (95%-KI: [0,29; 0,69]).

Imbalancen bei den Unfit-Faktoren, die ebenso eine mögliche Verzerrung der Effektschätzer bedingen können, wurden auch von der amerikanischen Zulassungsbehörde adressiert [13]. Die FDA führte in ihrem Statistical Review verschiedene Berechnungen der Hazard Ratios für Gesamtüberleben unter Adjustierungen für die Variablen Geschlecht und die 4 Unfit-Kriterien durch (jeweils einzeln und alle Variablen im Modell). Die Punktschätzer der HR für OS in den sechs verschiedenen Cox-Regressions-Modellen liegen zwischen 0,44 und 0,46. Bei den 95%-KI liegen die untersten Grenzen zwischen 0,28–0,30, die obersten Grenzen zwischen 0,69–0,73. Diese zusätzlichen Adjustierungen können mögliche Verzerrungen von Imbalancen prognostischer Faktoren zwar nicht grundsätzlich ausgleichen. Diese robusten Ergebnisse lassen eine mögliche Verzerrung jedoch eher gering erscheinen, sodass nicht von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen wird.

Auch aufgrund des Einsatzes von Folgetherapien wird ein verzerrender Einfluss auf den Endpunkt Überleben als unwahrscheinlich eingeschätzt. Die Häufigkeit und die Art der Folgetherapien sind im Glasdegib+LDAC-Arm und im LDAC-Arm vergleichbar. Nur eine Person in der Studie erhielt eine nachfolgende Stammzelltransplantation. Die Sensitivitätsanalyse, bei der diese Person aus dem Glasdegib-Arm zensiert wurde, ergab den gleichen HR = 0,46 (95%-KI: [0,30; 0,71]).

Bei der Sensitivitätsanalyse anhand der post hoc definierten Frail-Population (N = 59 vs. N = 24) können weitere Imbalancen von prognostischen Faktoren resultieren, die sich verzerrend auf die Ergebnisse auswirken können (keine adäquate stratifizierte Randomisierung für diese Subgruppe bei ungleich großen Anteilen aus beiden Studienarmen). Jedoch zeigen sich die Ergebnisse als robust zu denen der Hauptanalyse: HR = 0,47 (95%-KI: [0,28; 0,80]).

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Der statistisch signifikante Vorteil beim OS zugunsten von Glasdegib+LDAC im Vergleich zu LDAC zeigte sich auch in den vorgelegten Sensitivitätsanalysen. Gewisse Unsicherheiten bestehen bezüglich der Randomisierung, aufgrund der kleinen Fallzahl der Studie (N = 78 versus N = 38) und den Imbalancen von prognostischen Faktoren. Aufgrund der robusten Ergebnisse werden diese Unsicherheiten als gering eingeschätzt.

4.4 Morbidität

Der Endpunkt CR ist nicht patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wegen unklarer Patientenrelevanz und nicht ausreichender Validität.

4.5 Lebensqualität

Lebensqualität wurde in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population nicht erhoben.

4.6 Sicherheit

Zur Bewertung der Sicherheit wurden alle Unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst, die zwischen dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und 28 Tage nach der Beendigung der Studienmedikation auftraten. Entsprechend der unterschiedlichen Behandlungszeit in den Studienarmen betrug die mediane Beobachtungsdauer für die Sicherheit im Glasdegib+LDAC-Arm 98 Tage und damit deutlich länger als im Kontrollarm mit 65 Tagen. Wegen dieser Unterschiede werden die vom pU durchgeführten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeiten bzw. Zeiten eingetretener Ereignisse stehen – wie aus den Kaplan-Meier-Kurven abzulesen – insbesondere im Kontrollarm ab dem 2. bis 3. Monat nur noch wenige Studienteilnehmende unter Risiko. Ab diesem Zeitpunkt sind die Kurvenverläufe, teilweise auch aufgrund der Zensierungen nicht mehr valide zu interpretieren. Angaben zu Zensierungsgründen konnten nicht identifiziert werden.

Bei den Gesamtraten der UE traten in beiden Armen bei über 90 % der Patientinnen und Patienten schwere UE ab CTCAE-Grad 3 auf ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Glasdegib+LDAC und LDAC (HR = 0,87; 95%-KI: [0,57; 1,33]). Dies trifft ebenso auf die Schwerwiegenden UE mit Häufigkeiten von je knapp 80 % in beiden Armen zu (HR = 0,95; 95%-KI: [0,60; 1,51]). Therapieabbrüche aufgrund von UE waren statistisch signifikant häufiger im LDAC-Kontrollarm als im Glasdegib+LDAC-Arm (HR = 0,41; 95%-KI: [0,21; 0,80]; $p = 0,0072$). 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.

Bei der Bewertung der Unerwünschten Ereignisse ist generell das hohe Verzerrungspotential aufgrund der unverblindeten Erhebung zu beachten. Ebenso ist zu beachten, dass bei den erfassten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung mit umfasst sein können. Der pU führte hierzu eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss des PT „Krankheitsprogression“ aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ durch. Er begründet dies, dass ansonsten kein anderes PT mit Sicherheit auf die Grunderkrankung zurückzuführen sei. Allerdings erscheint eine spezifische Abgrenzung bei dieser Indikation einer AML schwierig. Die Auswahl des pU betraf nur relativ wenige Patientinnen und Patienten. Bei den Ereigniszeitanalysen zu den Gesamtraten der UE wurden zwischen 0 und 2 Patientinnen und Patienten mit diesem PT im Glasdegib-Arm und zwischen 0 und 4 im LDAC-Arm ausgeschlossen. Diese Auswertungen werden als wenig aussagekräftig angesehen und ergänzend im Anhang dargestellt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand der Frail-Population (N = 57 vs. N = 24) entsprechen denen der Hauptanalyse. Die HR liegen in der gleichen Größenordnung, wobei Therapieabbruch aufgrund von UE mit $p = 0,052$ nicht mehr signifikant zugunsten von Glasdegib ist, was an der geringeren Fallzahl liegen könnte. Es gelten dieselben Limitationen wie für die Hauptanalyse. Jedoch können aufgrund der Post-hoc-Selektion ohne adäquate stratifizierte Randomisierung für diese Subgruppe bei ungleich großen Anteilen aus beiden ursprünglichen

Studienarmen weitere Imbalancen von prognostischen Faktoren resultieren, die sich zusätzlich verzerrend auf die Ergebnisse auswirken können.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Systemorganklassen und Preferred Terms treten entsprechend der Gesamtraten sehr vielfältig und häufig auf. Bezogen auf Systemorganklassen am häufigsten in den Bereichen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Angesichts der zahlreichen SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ sind einzelne statistisch signifikante Ergebnisse bei den Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE auch rein zufällig zu erwarten. Zum anderen sind die untersuchten Fallzahlen in der Sicherheitspopulation mit $N = 75$ (Glasdegib+LDAC) und $N = 36$ (LDAC) gering. Beides erschwert eine Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit. Ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zuungunsten von Glasdegib trat für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ auf. Bei den Preferred Terms zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Nachteile im Hazard Ratio bei „Übelkeit“ und „Geschmacksstörung“ zuungunsten von Glasdegib. Bei den SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ und den PT „Arthralgie“ und Laborwert „Hyponatriämie“ traten die UE nur im Glasdegib-Arm auf und nicht im LDAC-Arm. Hierfür liegen keine p-Werte vor. Bei den PT „Angstzustände“ sowie beim Laborwert „International Normalised Ratio (INR) erhöht“ zeigten sich statistisch signifikante Hazard Ratios zugunsten von Glasdegib.

Bei Systemorganklassen und Preferred Terms zu den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), den Schwerwiegenden UE und den UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich in den Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Effekte – bis auf den PT „Sepsis“ als Schwerwiegendes UE mit einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Glasdegib (HR = 0,22; 95%-KI: [0,05; 0,92]; $p = 0,024$). Am häufigsten sind sowohl Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems als auch Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Ereignisse wie diese können auch mit der Grunderkrankung einhergehen.

Im EPAR [5] werden hingegen hauptsächlich behandlungsassoziierte Ereignisse (treatment-related adverse events) beschrieben und bewertet und es wird auf das allgemeine zusätzliche Toxizitätspotential wegen des Zusatzes einer weiteren Substanz im Therapieregime verwiesen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei der Bewertung der Unerwünschten Ereignisse ist das hohe Verzerrungspotential aufgrund der unverblindeten Erhebung zu beachten. Zudem ist die Anzahl der untersuchten Patientinnen und Patienten in der Sicherheitspopulation mit $N = 75$ (Glasdegib+LDAC) und $N = 36$ (LDAC) gering. Beides erschwert eine Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit. Bei den Gesamtraten waren Therapieabbrüche aufgrund von UE statistisch signifikant häufiger im LDAC-Kontrollarm (HR = 0,41; 95%-KI: [0,21; 0,80]; $p = 0,0072$). 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. Bei den Gesamtraten der schweren und Schwerwiegenden UE zeigten sich in den Ereigniszeitanalysen keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen Glasdegib+LDAC und LDAC.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) ist zugelassen für Erwachsene mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen. Die Nutzenbewertung von Glasdegib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie B1371003, Phase IIb, Unfit-Population. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-Ib/II-Studie im Parallelgruppendesign (2:1) mit Glasdegib+LDAC im Vergleich zu LDAC bei Patientinnen und Patienten mit unbehandelter AML oder Hochrisiko Myelodysplastischem Syndrom (MDS). Für die Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der AML-Patientinnen und -Patienten relevant.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Glasdegib+LDAC ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie B1371003, Unfit, AML-Population

Endpunkt	Glasdegib + LDAC	LDAC	Effekt
Mortalität			
Gesamtüberleben¹⁾	N = 78	N = 38	↑↑
Todesfälle, n (%)	59 (75,6)	35 (92,1)	
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]	8,3 [4,7; 12,2]	4,3 [1,9; 5,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,46 [0,30; 0,72]; 0,0004		
Sicherheit			
UE CTCAE-Grad ≥ 3³⁾	N = 75	N = 36	↔
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	69 (92,0)	35 (97,2)	
Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,1; 0,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,87 [0,57; 1,33]; 0,511		
SUE³⁾	N = 75	N = 36	↔
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	59 (78,7)	28 (77,8)	
Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	1,1 [0,8; 1,8]	1,3 [0,8; 1,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,95 [0,60; 1,51]; 0,837		
UE, das zum Therapieabbruch führte³⁾	N = 75	N = 36	↑
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	23 (30,7)	17 (47,2)	
Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	25,9 [14,3; 32,0]	3,9 [1,7; 5,8]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,41 [0,21; 0,80]; 0,007		

¹⁾ Analyse in der ITT-Population, Datenschnitt: 03.01.2017

²⁾ Ereigniszeitanalyse anhand der Kaplan-Meier-Methode, Hazard Ratio mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert mittels des stratifizierten zweiseitigen Log-rank-Tests (Stratifizierungsvariable: Risikoprofil gemäß IVRS)

³⁾ AML-Sicherheitspopulation

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IVRS: Interactive Voice Response System; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al.** Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-4649.
2. **Cortes JE, Dombret H, Merchant A, Tauchi T, DiRienzo CG, Sleight B, et al.** Glasdegib plus intensive/nonintensive chemotherapy in untreated acute myeloid leukemia: BRIGHT AML 1019 Phase III trials. *Future Oncol* 2019;15(31):3531-3545.
3. **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):379-389.
4. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Daurismo: European public assessment report EMEA/H/C/004878 [online]. 10.07.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. **Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al.** Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* 2013;27(5):997-999.
7. **Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al.** Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006;106(5):1090-1098.
8. **Klepin HD.** Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):8-13.
9. **Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al.** Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013;121(21):4287-4294.
10. **Pfizer.** A Phase 1b/2 study to evaluate the safety and efficacy of PF-04449913, an oral hedgehog inhibitor, in combination with intensive chemotherapy, low dose ara-c or decitabine in patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome; Full Clinical Study Report B1371003 [unveröffentlicht]. 2017.
11. **Pfizer Deutschland.** Zusatzanalysen zur Studie B1371003 [unveröffentlicht]. 2020.

12. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Glasdegib (Daurismo) Glasdegib ist in Kombination mit LDAC für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, angezeigt; Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 14.08.2020.
13. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Daurismo: 210656Orig1s000; statistical review(s) [online]. 21.11.2018. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210656Orig1s000StatR.pdf.

Anhang

Spezifische UE: SMQ QT-Zeitverlängerung und SMQ Blutungen (vom pU in Modul 4 besonders benannt)

Tabelle 25: SMQ QT-Zeitverlängerung und SMQ Blutungen – Zusammenfassung der UE in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]

			Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
			n/N (%)	n/N (%)	
SMQ QT Verlängerung	n/a	Jeglichen Schwere- grades	15/75 (20,0)	4/36 (11,1)	1,37 [0,44; 4,29] 0,5808
		CTCAE- Grad 1-2	6/75 (8,0)	2/36 (5,6)	1,25 [0,24; 6,46] 0,7923
		CTCAE- Grad 3-5	11/75 (14,7)	2/36 (5,6)	1,71 [0,36; 8,13] 0,4943
		Schwer- wiegend	7/75 (9,3)	0/36 (0,0)	NA
SMQ Blutungen	n/a	Jeglichen Schwere- grades	36/75 (48,0)	18/36 (50,0)	0,72 [0,40; 1,30] 0,2728
		CTCAE- Grad 1-2	32/75 (42,7)	17/36 (47,2)	0,74 [0,40; 1,34] 0,3116
		CTCAE- Grad 3-5	9/75 (12,0)	4/36 (11,1)	0,43 [0,11; 1,68] 0,2119
		Schwer- wiegend	8/75 (10,7)	3/36 (8,3)	0,56 [0,13; 2,54] 0,4504
<p>a: Das HR inkl. das 95 %-KI wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazards-Regression (stratifiziert nach IVRS-basiertem zytogenetischem Risikoprofil) berechnet, der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Tests.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; INR: International Normalised Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; n/a: nicht zutreffend; NA: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Bei den untersuchten Subgruppenfaktoren (zytogenetisches Risikoprofil, Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Status) zeigten sich für die SMQ Blutungen statistisch signifikante Interaktionstests für Alter ($p = 0,016$) und ECOG-Status ($p = 0,015$).

Tabelle 26: SMQ QT-Zeitverlängerung – Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Alter und ECOG) in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]

	Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
SMQ Blutungen			
Alter (p = 0,0162)			
< 75 Jahre	13/29 (44,8)	10/13 (76,9)	0,33 [0,13; 0,79] 0,0085
≥ 75 Jahre	23/46 (50,0)	8/23 (34,8)	1,24 [0,55; 2,79] 0,6089
ECOG PS (p = 0,0155)			
0/ 1	18/35 (51,4)	7/20(35,0)	1,42 [0,59; 3,46] 0,4312
2	18/40 (45,0)	11/16 (68,8)	0,33 [0,15; 0,73] 0,0040
a: Das HR inkl. das 95 %-KI wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnet, der p-Wert mittels Log-Rank-Test. AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Sensitivitätsanalysen: Ausschluss aller PT, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet wurden

Tabelle 27: Gesamtraten der UE unter Ausschluss des PT „Krankheitsprogression“ aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ – Ergebnisse der Subgruppenanalysen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation [12]

	Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
Sensitivitätsanalyse 1 (Ausschluss aller PT, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können)			
UE jeglichen Schweregrades	75/75 (100,0)	36/36 (100,0)	0,85 [0,56; 1,27] 0,3641
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	68/75 (90,7)	34/36 (94,4)	0,89 [0,58; 1,36] 0,5721
SUE	57/75 (76,0)	24/36 (66,7)	1,10 [0,67; 1,79] 0,7002
UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten	21/75 (28,0)	16/36 (44,4)	0,38 [0,19; 0,76] 0,0047

^{a)} Das HR inkl. des 95%-KI wurden mithilfe einer Cox-Proportional-Hazards-Regression (stratifiziert nach IVRS-basiertem zytogenetischen Risikoprofil) berechnet, der p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank-Tests.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis