

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

**Wirkstoff: Glasdegib (akute myeloische
Leukämie)**

Dossierbewertung vom 1. Dezember 2020

Datum des Amendments: 28. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patientinnen und Patienten der „Frail“-Analysepopulation	6
3.2 Langfristige Transfusionsfreiheit (über 24 Wochen)	8
3.3 Gründe für einen Therapieabbruch von Patientinnen und Patienten, die in der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Therapieabbruch nach UE zensiert wurden (Abbruch aller Wirkstoffe)	9
3.4 Daten zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch eines Wirkstoffs im Glasdegib+LDAC-Arm)	10
Referenzen	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Subgruppe „Frail“-Analysepopulation	6
Tabelle 2:	Transfusionsfreie Zeitintervalle in Wochen in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer in Wochen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation.....	9
Tabelle 3:	Gründe für einen Therapieabbruch von Patientinnen und Patienten, die in der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt „Therapieabbruch nach UE (Abbruch aller Medikamente)“ zensiert wurden; Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation	10
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch eines oder beider Wirkstoffe), Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation	11

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
CRF	Case report form
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDS	Hochrisiko Myelodysplastisches Syndrom
MW	Mittelwert
N/n	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RR	Relatives Risiko im Sinne eines Risk Ratios
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 07.08.2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie B1371003 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um 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).

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der Stellungnahme und im Anschluss an die mündliche Anhörung hat der pU Daten zur Studie B1371003 nachgereicht. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um ergänzende Darstellung und Bewertung von

- Daten zu demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der „Frail“-Analysepopulation vor Randomisierung
- Daten zur langfristigen Transfusionsfreiheit (Beobachtungszeit über 24 Wochen)
- Gründe für einen Therapieabbruch von Patientinnen und Patienten, die in der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Therapieabbruch nach UE zensiert wurden (Abbruch aller Wirkstoffe, d. h. beider Wirkstoffe im Glasdegib+LDAC-Arm bzw. LDAC im LDAC-Arm)
- Daten zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch eines oder beider Wirkstoffe, d. h. Glasdegib und/oder LDAC im Glasdegib+LDAC-Arm bzw. LDAC im LDAC-Arm)

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 18.12.2020 sowie die am 18.01.2021 durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten und Analysen bewertet und die Ergebnisse dargestellt.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Glasdegib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 18.12.2020 sowie mit der Stellungnahme eingereichte Zusatzanalysen [3]

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 18.01.2021 sowie mit der Stellungnahme eingereichte Zusatzanalysen [4]
- Dossier des pU [2]
- Nutzenbewertung zu Glasdegib im Anwendungsgebiet AML [1]

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patientinnen und Patienten der „Frail“-Analysepopulation

Die Patientinnen und Patienten für die AML-ITT-Unfit-Population der Studie B1371003 wurden anhand von 4 Unfit-Kriterien ausgewählt. Bei Vorliegen von mindestens einem Kriterium wurden Patientinnen und Patienten als nicht geeignet für eine Standard-Induktionstherapie angesehen:

- 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).

Die „Frail“-Analysepopulation ist eine Subgruppe der AML-ITT-Studienpopulation mit potentiell erhöhten Einschränkungen ihres Gesundheitszustands. Bei dieser Subgruppe wurden diejenigen Patientinnen und Patienten aus der AML-ITT-Unfit-Population ausgeschlossen, die entweder nur das alleinige Kriterium Alter von ≥ 75 Jahren oder nur das alleinige Kriterium eines ECOG-Status = 2 aufwiesen, aber keinem der weiteren Unfit-Kriterien entsprachen. Die Charakterisierung der Subgruppe „Frail“-Analysepopulation zu Baseline aus der Studie B1371003 (Unfit-Population) ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Subgruppe „Frail“-Analysepopulation

Studie B1371003	Glasdegib + LDAC N = 59	LDAC N = 24
Demographische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	46 (78,0)	16 (66,7)
Weiblich	13 (22,0)	8 (33,3)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	76,5 (6,2)	75,3 (5,1)
Median (Spanne)	77 (64,0; 92,0)	76 (58,0; 83,0)
Altersgruppe, n (%)		
< 75 Jahre	22 (37,3)	9 (37,5)
≥ 75 Jahre	37 (62,7)	15 (62,5)

Studie B1371003	Glasdegib + LDAC N = 59	LDAC N = 24
Region, n (%)		
Nordamerika (USA, Kanada)	18 (30,5)	6 (25,0)
Europa (Deutschland, Italien, Polen, Spanien)	41 (69,5)	18 (75,0)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch/weiß	57 (96,6)	24 (100,0)
Asiatisch	2 (3,4)	0
Krankheitsspezifische Charakteristika		
ECOG-PS-Gruppierung, n (%)		
0/1	25 (42,4)	12 (50,0)
2	33 (55,9)	12 (50,0)
Fehlend	1 (1,7)	0
Serum-Kreatinin-Wert, n (%)		
≤ 1,3 mg/dl	43 (72,9)	19 (79,2)
> 1,3 mg/dl	15 (25,4)	5 (20,8)
Fehlend	1 (1,7)	0
Vorliegen einer schweren Herzerkrankung, n (%)		
Ja	52 (88,1)	20 (83,3)
Nein	7 (11,9)	4 (16,7)
Zytogenetisches Risikoprofil		
Gemäß IVRS, n (%)		
Günstig/intermediär	38 (64,4)	14 (58,3)
Ungünstig	21 (35,6)	10 (41,7)
Gemäß CRF, n (%)		
Günstig/intermediär	41 (69,5)	15 (62,5)
Ungünstig	18 (30,5)	9 (37,5)
Risikoprofil nach ELN 2010, n (%)		
Ungünstig	18 (30,5)	9 (37,5)
Günstig	3 (5,1)	1 (4,2)
Intermediär I	20 (33,9)	8 (33,3)
Intermediär II	18 (30,5)	6 (25,0)
BMI (kg/m ²)		
MW (SD)	27,4 (4,4)	27,7 (5,1)
Median (Spanne)	27,1 (17,5; 41,9)	26,7 (20,0; 39,4)
Anzahl der weißen Blutkörperchen im peripheren Blut (10 ³ /mm ³) ¹⁾		
MW (SD)	8,6 (12,1)	11,0 (11,3)
Median (Spanne)	2,8 (0,8; 64,0)	6,5 (1,1; 45,2)
Knochenmark-Blasten (%) ¹⁾		
MW (SD)	51,3 (24,7)	49,1 (24,9)
Median (Spanne)	45,0 (16,0; 100,0)	44,5 (13,0; 88,3)
Dauer seit histopathologischer Diagnose (Monate)		
MW (SD)	0,7 (0,6)	0,8 (0,9)
Median (Spanne)	0,5 (0,1; 3,5)	0,5 (0,1; 3,8)
Krankheitsgeschichte, n (%)		
De novo AML	31 (52,5)	11 (45,8)
Sekundäre AML	28 (47,5)	13 (54,2)

¹⁾ Angaben für N = 57 Patientinnen und Patienten im Glasdegib+LDAC-Arm (für N = 2 fehlende Angaben)

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRF: Case Report Form; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ELN: European Leukemia Net; IVRS: Interactive Voice Response System; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Erwartungsgemäß sind die beiden Unfit-Kriterien schwere Herzerkrankung und mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Wert > 1,3 mg/dl) zu einem höheren Anteil in der „Frail“-Analysepopulation als in der AML-ITT-Unfit-Population vertreten. Bei den anderen beiden Unfit-Kriterien (Alter \geq 75 Jahre oder ECOG-PS von 2) sind kaum Unterschiede zwischen den beiden Analysepopulationen zu beobachten (absoluter Unterschied der Häufigkeiten < 4 %). Bei einigen weiteren Charakteristika sind Imbalancen (bis 10 % absoluter Unterschied der Häufigkeiten) zwischen den Gruppen zu beobachten, die infolge der noch geringeren Fallzahl der „Frail“-Subpopulation (N = 59 Glasdegib+LDAC-Arm und N = 24 LDAC-Arm) und der nicht für diese Subgruppe erfolgten Stratifizierung erwartbar sind. Beim Geschlecht beträgt der Unterschied 11 %.

3.2 Langfristige Transfusionsfreiheit (über 24 Wochen)

Zusätzliche Daten zu Transfusionen, die über einen längeren Zeitraum als 24 Wochen erfasst wurden bzw. Daten zu einer entsprechenden Transfusionsfreiheit, wurden nicht nachgereicht. Es wurden jedoch die im Dossier Modul 4 vorhandenen Daten zur Transfusionsfreiheit („Transfusionsunabhängigkeit“) \geq 24 Wochen in Bezug zur Behandlungsdauer gesetzt. Dieser zeitliche Bezug zur Behandlungsdauer im jeweiligen Studienarm (Glasdegib+LDAC bzw. LDAC-Monotherapie) wurde auch für die anderen vom pU ausgewählten und im Modul 4 dargestellten transfusionsfreien Zeiträume (\geq 8, 12, 16, 20 Wochen) anhand einer Kreuztabelle nachgeliefert (Tabelle 2). Aus den Daten ist der Anteil der Patientinnen und Patienten ablesbar, die eine jeweils ausreichend lange Behandlungsdauer hatten, um das entsprechende transfusionsfreie Zeitintervall erreichen zu können.

Die Gabe von Transfusionen (Thrombozyten-, Erythrozyten-, Granulozyten- oder Vollbluttransfusionen) wurde in der Studie B1371003 (Unfit) nur während der Behandlungszeit mit Glasdegib+LDAC oder LDAC-Monotherapie erfasst. Die mediane Behandlungszeit betrug im Glasdegib+LDAC-Arm 12 Wochen, im LDAC-Arm 6 Wochen. Kürzer als 8 Wochen wurden 28 der 78 (36 %) Patientinnen und Patienten im Glasdegib+LDAC-Arm behandelt, im LDAC-Arm waren dies 24 von 38 (63 %) Patientinnen und Patienten. Mindestens 24 Wochen behandelt wurden 29 von 78 (37 %) Personen im Glasdegib+LDAC-Arm und 2 von 38 (5 %) im LDAC-Arm. Aus dieser selektiven Subpopulation der lange behandelten Patientinnen und Patienten im Glasdegib+LDAC-Arm erreichten 14 von 29 (48,3 %) eine Transfusionsfreiheit \geq 24 Wochen und von den 2 im LDAC-Arm noch behandelten niemand (0 %). Diese 2 Personen im LDAC-Arm erreichten eine Transfusionsfreiheit von \geq 20 Wochen (siehe Tabelle 2). Jedoch ist aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahlen von einer erhöhten Ergebnisunsicherheit auszugehen.

Die in der Nutzenbewertung adressierten Limitationen bezüglich der Erfassung und der Validität des Endpunkts Transfusionsfreiheit und einer möglichen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns oder der im Vergleich zu anderen Studien kürzeren Behandlungszeit im LDAC-Arm bleiben aufgrund der nachgereichten Angaben unverändert.

Tabelle 2: Transfusionsfreie Zeitintervalle in Wochen in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer in Wochen in der Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-ITT-Teilpopulation

Transfusionsfreiheit, n (%)	Behandlungsdauer									
	≥ 8 Wochen		≥ 12 Wochen		≥ 16 Wochen		≥ 20 Wochen		≥ 24 Wochen	
	Glasdegib + LDAC N = 50	LDAC N = 14	Glasdegib + LDAC N = 36	LDAC N = 11	Glasdegib + LDAC N = 30	LDAC N = 6	Glasdegib + LDAC N = 30	LDAC N = 4	Glasdegib + LDAC N = 29	LDAC N = 2
≥ 8 Wochen	22 (44,0)	2 (14,3)	22 (61,1)	2 (18,2)	22 (73,3)	2 (33,3)	22 (73,3)	2 (50,0)	21 (72,4)	2 (100)
≥ 12 Wochen	18 (36,0)	2 (14,3)	18 (50,0)	2 (18,2)	18 (60,0)	2 (33,3)	18 (60,0)	2 (50,0)	17 (58,6)	2 (100)
≥ 16 Wochen	16 (32,0)	2 (14,3)	16 (44,4)	2 (18,2)	16 (53,3)	2 (33,3)	16 (53,3)	2 (50,0)	16 (55,2)	2 (100)
≥ 20 Wochen	16 (32,0)	2 (14,3)	16 (44,4)	2 (18,2)	16 (53,3)	2 (33,3)	16 (53,3)	2 (50,0)	16 (55,2)	2 (100)
≥ 24 Wochen	14 (28,0)	0	14 (38,9)	0	14 (46,7)	0	14 (46,7)	0	14 (48,3)	0

Abkürzungen: LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin

3.3 Gründe für einen Therapieabbruch von Patientinnen und Patienten, die in der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt Therapieabbruch nach UE zensiert wurden (Abbruch aller Wirkstoffe)

Die Sicherheitspopulation bestand aus 111 Personen, verteilt auf die Studienarme Glasdegib+LDAC (N = 75) und LDAC (N = 36). Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch aller Wirkstoffe, d. h. Glasdegib und LDAC im Glasdegib+LDAC-Arm bzw. LDAC im LDAC-Arm) traten statistisch signifikant häufiger in der Kontrollgruppe auf. Es kann nicht beurteilt werden, ob und in welchem Ausmaß bei Abbrüchen aus anderen Gründen möglicherweise noch aufgetretene UE, die ansonsten zu einem Therapieabbruch aufgrund dieses UE geführt hätten, nicht mehr als solche erfasst werden konnten. Dies schränkt die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit ein. In der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten, wurden alle Patientinnen und Patienten ohne einen Therapieabbruch aufgrund eines UE zensiert. Aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 5 im Kapitel 3.4 Sicherheit in der Nutzenbewertung zu Glasdegib [1]) ist ersichtlich, dass im Glasdegib-Arm besonders viele Beobachtungen – auch entsprechend dem unterschiedlichen Auftreten von Abbrüchen aufgrund von UE – zensiert wurden. Über die Zensierungsgründe gab es im Dossier keine Angaben. Hierzu hat der pU Angaben nachgereicht, die in Tabelle 3 angegeben sind. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch bei diesen Personen waren ungenügendes klinisches Ansprechen (Glasdegib+LDAC: 66,6 % vs. LDAC: 57,9 %) und Tod (12,5 % vs. 31,6 %).

Zwar bleibt aufgrund der Zensierungsgründe offen, wie viele UE durch das konkurrierende Ereignis Therapieabbruch aus anderen Gründen nicht mehr als Ereignis Abbruch aufgrund eines UE erfasst werden konnten. Der größte Unterschied bei den Zensierungsgründen bzw. Therapieabbrüchen besteht beim Abbruchgrund Tod, sodass aufgrund dessen bei den anderen, weniger objektiven Gründen leichte Imbalancen resultieren. Inwieweit sich hieraus Hinweise ergeben, dass mögliche

UE, die ansonsten zum Abbruch hätten führen können, somit potentiell unterschiedlich in den Therapiearmen nicht erfasst sein könnten, lässt sich nicht sicher abschätzen. Aufgrund der höheren Anteile an Todesfällen im LDAC-Arm bzw. den Imbalancen und höheren Anteilen der weniger objektiven Gründe im Glasdegib-Arm könnten in diesem Arm möglicherweise mehr UE, die zum Therapieabbruch geführt hätten, nicht erfassbar gewesen sein.

Tabelle 3: Gründe für einen Therapieabbruch von Patientinnen und Patienten, die in der Ereigniszeitanalyse zum Endpunkt „Therapieabbruch nach UE (Abbruch aller Medikamente)“ zensiert wurden; Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation

Studie B1371003, Unfit Sicherheitspopulation	Glasdegib + LDAC N = 75 n (%)	LDAC N = 36 n (%)
Therapieabbruch aufgrund von UE (siehe Tabelle 18 der NB)	23 (30,7)	17 (47,2)
In Ereigniszeitanalyse „Therapieabbruch nach UE“ zensiert	52 (69,3)	19 (52,8)
Zensierungsgründe		
Noch unter Therapie	4	0
Therapieabbruch (andere Gründe als UE)	48 (100,0)	19 (100,0)
UE ¹⁾	1 (2,1)	0
Weigerung, die Therapie fortzusetzen (kein UE)	4 (8,3)	2 (10,5)
Protokollverletzung	1 (2,1)	0
Verschlechterung des Gesundheitszustands	2 (4,2)	0
Ungenügendes klinisches Ansprechen	32 (66,6)	11 (57,9)
Tod	6 (12,5)	6 (31,6)
Andere Gründe	2 (4,2)	0

¹⁾ Diese Person hat lediglich die Behandlung mit Glasdegib abgebrochen und nicht auch die Behandlung mit LDAC, daher geht dieses UE, das zum Therapieabbruch führte, nicht als Ereignis in die Analyse ein.

Abkürzungen: LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; NB: Nutzenbewertung; UE: Unerwünschtes Ereignis

3.4 Daten zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch eines Wirkstoffs im Glasdegib+LDAC-Arm)

Die Sicherheitspopulation bestand aus 111 Personen, verteilt auf die Studienarme Glasdegib+LDAC (N = 75) und LDAC (N = 36). Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE eines oder beider Wirkstoffe (Glasdegib und/oder LDAC im Glasdegib+LDAC-Arm bzw. LDAC im LDAC-Arm) traten 4 zusätzliche Ereignisse im Vergleich zu einem Abbruch aufgrund von UE aller Wirkstoffe auf. Diese 4 Ereignisse sind ausschließlich durch den Abbruch der Therapie mit Glasdegib bedingt. Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch eines oder beider Wirkstoffe) waren in der Ereigniszeitanalyse statistisch signifikant häufiger im LDAC-Kontrollarm (Tabelle 4: HR = 0,48; 95%-KI: 0,25; 0,92; p = 0,025). Der Effektschätzer liegt in einer ähnlichen, wenn auch etwas geringeren Größenordnung wie beim Endpunkt Abbruch aufgrund von UE aller Wirkstoffe (HR = 0,41 95%-KI: 0,21; 0,80). Auch bei diesen Analysen kann nicht beurteilt werden, ob und in welchem Ausmaß bei Abbrüchen aus anderen Gründen möglicherweise noch aufgetretene UE, die ansonsten zu einem Therapieabbruch aufgrund dieses UE geführt hätten, nicht mehr als solche

erfasst werden konnten (siehe auch Abschnitt 4.3. dieses Amendments). 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) insgesamt gering. Beides erschwert eine Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch eines oder beider Wirkstoffe), Studie B1371003, Phase IIb, Unfit, AML-Sicherheitspopulation

Studie B1371003 ⁴⁾	Glasdegib + LDAC		LDAC		Glasdegib vs. LDAC
	Personen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	Personen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Therapieabbruch aufgrund von UE	27 (36,0)	25,9 [8,2; 32,0]	17 (47,2)	3,9 [1,7; 5,8]	0,48 [0,25; 0,92] 0,025

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⁾ 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; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IVRS: Interactive Voice Response System; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Glasdegib (AML) vom 01.12.2020 [online]. Berlin (GER): 2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/579/#nutzenbewertung>.
2. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Glasdegib (Daurismo) 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.
3. **Pfizer Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Glasdegib (AML) [unveröffentlicht]. 18.12.2020.
4. **Pfizer Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Glasdegib (AML) [unveröffentlicht]. 18.01.2021.